



**HAL**  
open science

# Impact du bypass gastrique Roux-en-Y sur la pharmacocinétique des anticancéreux oraux, création d'un outil d'aide à la décision

Daphné Ben M'Barek

## ► To cite this version:

Daphné Ben M'Barek. Impact du bypass gastrique Roux-en-Y sur la pharmacocinétique des anticancéreux oraux, création d'un outil d'aide à la décision. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03799037

**HAL Id: dumas-03799037**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03799037>**

Submitted on 5 Oct 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

**THÈSE D'EXERCICE**  
**DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES**  
**DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE**  
***PHASE D'APPROFONDISSEMENT***

Soutenu le 30 Septembre 2022 à 10h

Par Mme Daphné BEN M'BAREK

Née le 10 Avril 1995

Conformément aux dispositions du décret n°2019-2020 du 04 octobre  
2019

----oOo----

**TITRE :**

Impact du bypass gastrique Roux-en-Y sur la pharmacocinétique des anticancéreux oraux,  
création d'un outil d'aide à la décision

----oOo----

**JURY :**

Président : Madame le Docteur Raphaëlle FANCIULLINO

Membres : Monsieur le Docteur Guillaume SICARD

Monsieur le Professeur Joseph CICCOLINI

Monsieur le Docteur Guillaume BOUGUEON

Madame le Docteur Ibtissem KERRAD

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

|   |  |
|---|--|
| <i>Doyen :</i>                            | Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  |
| <i>Vice-Doyens :</i>                      | M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT  |
| <i>Chargés de Mission :</i>               | Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME   |
| <i>Conseiller du Doyen :</i>              | M. Patrice VANELLE   |
| <i>Doyens honoraires :</i>                | M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,   |
| <i>Professeurs émérites :</i>             | M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS  |
| <i>Professeurs honoraires :</i>           | M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI |
| <i>Chef des Services Administratifs :</i> | Mme Chloé SIMON  |
| <i>Chef de Cabinet :</i>                  | Mme Aurélie BELENGUER  |
| <i>Responsable de la Scolarité :</i>      | Mme Nathalie BESNARD   |

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT  
M. Hervé KOVACIC  
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES  
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON  
Mme Carole SIANI  
Mme Muriel MASI

## ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

## A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

## PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN  
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER



## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Edouard LAMY  
Mme Alexandrine BERTAUD  
Mme Claire CERINI  
Mme Edwige TELLIER  
M. Stéphane POITEVIN  
Mme Sandra GHAYAD

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER  
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Anne DAVIN-REGLI  
Mme Véronique ROUX  
M. Fadi BITTAR  
Mme Isabelle PAGNIER  
Mme Sophie EDOUARD  
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO  
M. Aurélien DUMETRE  
Mme Magali CASANOVA  
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE  
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU  
Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Amandine BONIFAY

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE

Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE

M. Pascal RATHELOT  
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE  
M. Thierry TERME

## MAITRES DE CONFERENCES

|   |   |
|---|---|
| BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE                           | Mme Anne FAVEL<br>M. Quentin ALBERT   |
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION                            | Mme Catherine DEFOORT<br>M. Alain NICOLAY<br>Mme Estelle WOLFF<br>Mme Elise LOMBARD<br>Mme Camille DESGROUAS<br>M. Charles DESMARCHELIER<br>M. Mathieu CERINO |
| CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET<br>NUISANCES TECHNOLOGIQUES | M. Dujé BURIC<br>M. Pascal PRINDERRE  |
| CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET<br>STRUCTURALE                | Mme Sandrine ALIBERT<br>Mme Caroline DUCROS<br>M. Marc MONTANA<br>Mme Manon ROCHE<br>Mme Fanny MATHIAS  |
| CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE<br>HYDROLOGIE                           | M. Armand GELLIS<br>M. Christophe CURTI<br>Mme Julie BROGGI<br>M. Nicolas PRIMAS<br>M. Cédric SPITZ<br>M. Sébastien REDON                                     |
| PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE                                      | Mme Valérie MAHIOU-LEDDER<br>Mme Sok Siya BUN<br>Mme Béatrice BAGHDIKIAN<br>M. Elnur GARAYEV  |

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

|  |                             |
|--|-----------------------------|
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION<br>CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET<br>NUISANCES TECHNOLOGIQUES  | M. Cyril PUJOL              |
| DROIT ET ETHIQUE   | Mme Laurie PAHUS            |
| GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE<br>ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET<br>COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET<br>GESTION DE LA PHARMAFAC | Mme Félicia FERRERA         |
| DISPOSITIFS MEDICAUX   | Mme Valerie MINETTI-GUIDONI |

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| PHARMACIE CLINIQUE               | M. Stéphane HONORÉ                        |
| PHARMACODYNAMIE                  | M. Benjamin GUILLET                       |
| TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE | M. Bruno LACARELLE<br>M. Joseph CICCOLINI |
| TOXICOLOGIE GENERALE             | Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU               |

**MAITRES DE CONFERENCES**

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| PHARMACIE CLINIQUE               | M. Florian CORREARD<br>Mme Marie-Anne ESTEVE   |
| PHARMACODYNAMIE                  | M. Guillaume HACHE<br>Mme Ahlem BOUHLEL<br>M. Philippe GARRIGUE                                  |
| PHYSIOLOGIE                      | Mme Sylviane LORTET  |
| TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE | Mme Raphaëlle FANCIULLINO<br>Mme Florence GATTACECCA<br>Mme Anne RODALLEC<br>M. Nicolas FABRESSE |
| TOXICOLOGIE GENERALE             | M. Pierre-Henri VILLARD  |

**A.H.U.**

|                             |                                    |
|-----------------------------|------------------------------------|
| PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE | Mme Anaïs MOYON<br>M. Vincent NAIL |
|-----------------------------|------------------------------------|



## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire  
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint  
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire  
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie  
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché  
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier  
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



**LE DOYEN  
F. DIGNAT-GEORGE**



## **REMERCIEMENTS**

**A la présidente du jury Madame le Docteur Raphaëlle FANCIULLINO,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse et de l'intérêt que vous portez à ce travail.

**A Monsieur le Professeur Joseph CICCOLINI,**

Je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer mon travail, soyez assuré de ma reconnaissance.

**A Monsieur le Docteur Guillaume BOUGUEON,**

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury, de représenter mon Sud-Ouest natal et de l'intérêt que vous portez à ce travail.

**A Madame le Docteur Ibtissem KERRAD,** d'avoir accepté de faire partie de mon jury, pour les trajets Marseille-Salon bien plus agréables et pour encore bien des moments à venir

**A Monsieur le Docteur Guillaume SICARD,** d'avoir accepté de m'encadrer, merci pour ta disponibilité en toutes circonstances, ton optimisme infini, tes petits cours qui resteront gravés et ta présence dans mon jury de thèse...6ans jour pour jour après la tienne !

**A Madame le Docteur Michèle LARUE et l'équipe de la pharmacie de Salon de Provence**  
pour m'avoir permis de débiter l'internat dans les meilleures conditions

**A Madame le Docteur Annie CILIA**, pour son temps et ses relectures

**A Clémentine**, pour tes conseils toujours avisés

**A ma co-interne Jasmine**, pour ton aide précieuse et ta créativité sans limites

**A ma mère**, pour ta patience, ton dévouement, mes virgules oubliées. Merci d'avoir tout mis en œuvre pour que j'en sois là aujourd'hui...

**A mon p'tit vioc**, pour la pêche, les matchs de rugby et ces 18 années

**A mon père, ma sœur, mon frère et aux autres membres de ma famille**, merci pour votre soutien sans faille

**A ma grand-mère**, pour les crêpes du mercredi, les dessins d'SVT et le canevas

**A mes amies Claire, Laure, Farah**. Sans vous, les journées auraient été plus longues et les soirées moins folles

**A Maya**, pour avoir été présente depuis le tout début de ce long parcours

**A Sarah**, pour les barbecues entre midi et 2, les soirées du mardi et les rires à n'en plus finir

**A Alex**, sans toi, un aussi beau site n'aurait jamais pu voir le jour

**A mon ami de toujours, Clément**, pour Seignosse, l'escrime et nos vacances heureuses

*Aux copains ou plutôt à ma seconde famille, Quentin, Hugo, Alice, Gus, Ariane...*

**Et à Fanny** bien sûr, merci pour tout, merci d'être toi, merci de me soutenir et de m'accompagner au quotidien

*"Tout ce que je sais, c'est que je ne sais rien." Socrate*

*« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »*

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

AAC : Autorisation d'Accès Compassionnel

AAP : Autorisation d'Accès Précoce

ABW : Adjusted Body Weight

ADME : Absorption Distribution Métabolisation Elimination

AdvSM : Advanced Systemic Mastocytosis

AINS : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens

ALL : Acute lymphocytic leukemia

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AP : Accelerated Phase

ATIH : Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation

ATP : Adénosine TriPhosphate

AUC : Area Under the Curve

BCS : Système de Classification Biopharmaceutique

BID : Twice a day

BP : Blast Phase

BPGO : Bypass Gastrique avec anse montée en Oméga

BSA : Body Surface Area

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux

cLog P : calculated Log P

Cmax : Concentration maximale

CML : Chronic Myeloid Leukemia

CNHIM : Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament

CP : Chronic Phase

EMA : European Medicines Agency



EPC : Expertise Pharmaceutique Clinique  
FDA : Food and Drug Administration  
GISS : GastroIntestinal Simulation System  
GIST : GastroIntestinal Stromal Tumor  
GLP1 : Glucagon-Like Peptide 1  
HAS : Haute Autorité de Santé  
IBW : Ideal Body Weight  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons  
ITK : Inhibiteurs de Tyrosine Kinase  
LED : Lupus Erythémateux Disséminé  
LMC : Leucémie Myéloïde Chronique  
MDS : MyeloDysplastic Syndromes  
NASH : Non-Alcoholic Steato Hepatitis  
NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PPI : Proton Pump Inhibitor  
PV : Polycythaemia Vera  
RCC : Renal Cell Carcinoma  
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit  
RGO : Reflux Gastro Œsophagien  
RYGB : Bypass Gastrique Roux-en Y  
SADI-S : Single Anastomosis Duodeno-Ileal bypass with Sleeve gastrectomy  
SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique  
SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique  
STP : Suivi Thérapeutique Pharmacologique  
TBW : Total Body Weight Tmax : Temps maximal

## SOMMAIRE

|   |    |
|---|----|
| REMERCIEMENTS .....   | 8  |
| LISTE DES ABREVIATIONS .....  | 11 |
| INTRODUCTION.....   | 16 |
| PARTIE I - GENERALITES SUR L'OBESITE ET LA CHIRURGIE BARIATRIQUE .....  | 17 |
| A. OBESITE ET SURPOIDS .....  | 17 |
| 1. DEFINITIONS .....  | 17 |
| 2. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES .....   | 20 |
| a. Etat des lieux de l'obésité en France .....  | 20 |
| b. Etat des lieux de l'obésité dans le monde .....  | 21 |
| 3. THERAPIES DISPONIBLES .....  | 22 |
| a. Stratégies non médicamenteuses .....   | 22 |
| b. Stratégie médicamenteuse .....   | 23 |
| B. CHIRURGIE BARIATRIQUE .....  | 25 |
| 1. PRINCIPES ET RECOMMANDATIONS .....   | 25 |
| 2. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES .....   | 26 |
| a. Différences de pratiques en France .....   | 26 |
| b. Différences de pratiques par pays .....  | 28 |
| 3. LES DIFFERENTES TECHNIQUES CHIRURGICALES .....   | 29 |
| a. Sleeve gastrectomie.....   | 30 |
| b. Bypass gastrique Roux en-Y .....   | 31 |
| c. Anneau gastrique ajustable.....  | 32 |
| d. Dérivation bilio pancréatique ou switch duodéal .....  | 34 |
| e. Bypass Gastrique avec anse montée en Oméga (BPGO) ou mini bypass gastrique   | 35 |
| f. Ballon intra gastrique .....   | 36 |
| PARTIE II – VARIABILITES PHARMACOCINETIQUES CHEZ L'OBESSE ET EFFETS<br>PHYSIOLOGIQUES ET METABOLIQUES DE LA CHIRURGIE BARIATRIQUE – RYGB<br>..... | 38 |
| A. GRANDS PRINCIPES PHARMACOCINETIQUES .....  | 38 |
| 1. ABSORPTION .....   | 39 |
| a. La diffusion passive .....   | 40 |
| b. La diffusion facilitée .....   | 41 |

|   |   |     |
|---|---|-----|
| c.  | Le transport actif .....  | 42  |
| 2.  | DISTRIBUTION .....  | 46  |
| 3.  | METABOLISATION.....   | 48  |
| 4.  | ELIMINATION .....   | 49  |
| B.  | PARTICULARITES PHARMACOCINETIQUES DU SUJET OBESE .....  | 50  |
| 1.  | ABSORPTION.....   | 50  |
| 2.  | DISTRIBUTION .....  | 51  |
| 3.  | METABOLISATION ET ELIMINATION HEPATIQUE.....  | 52  |
| a.  | Réactions de phase I.....   | 53  |
| b.  | Réactions de phase II.....  | 55  |
| 4.  | ELIMINATION RENALE.....   | 56  |
| C.  | EFFETS PHYSIOLOGIQUES ET METABOLIQUES ATTENDUS DU RYGB .....  | 58  |
| 1.  | EFFETS SUR LA SECRETION D'ENZYMES.....  | 61  |
| 2.  | ABSORPTION VITAMINIQUE .....  | 61  |
| 3.  | CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES .....  | 64  |
| 4.  | INTERACTIONS AVEC L'ALCOOL.....   | 65  |
| D.  | PARTICULARITES PHARMACOCINETIQUES DE LA CHIRURGIE BARIATRIQUE – MODIFICATIONS D'ABSORPTION INDUITES PAR LE RYGB ... | 66  |
| 1.  | DONNEES IN VITRO.....   | 66  |
| 2.  | DONNEES IN VIVO .....   | 67  |
| PARTIE III - EFFETS ATTENDUS SUR LES CHIMIOETHERAPIES ORALES..... |   | 72  |
| A.  | INTRODUCTION – OBJECTIFS .....  | 72  |
| B.  | MATERIELS ET METHODE .....  | 72  |
| 1.  | CREATION DU TABLEAU DES ANTICANCEREUX ORAUX .....   | 72  |
| 2.  | CREATION DU SITE WEB.....   | 74  |
| C.  | RESULTATS .....   | 75  |
| 1.  | FORME GALENIQUE ET INFORMATIONS OUVERTURE/ECRASABILITE  | 181 |
| 2.  | MODALITES D'ADMINISTRATION .....  | 185 |
| 3.  | CARACTERISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES .....   | 186 |
| 4.  | CLASSE BCS .....  | 187 |
| 5.  | SITE D'ABSORPTION .....   | 187 |

|   |     |
|---|-----|
| 6. AUTRES DONNEES.....  | 188 |
| 7. CASE REPORT .....  | 189 |
| 8. RECOMMANDATIONS EMISES.....  | 193 |
| 9. CREATION DU SITE WEB.....  | 193 |
| PARTIE IV-DISCUSSION ET CONCLUSION, CREATION DE L'OUTIL D'AIDE A LA<br>DECISION ..... | 195 |
| BIBLIOGRAPHIE .....   | 200 |
| SERMENT DE GALIEN .....   | 211 |
| RESUME.....   | 212 |



## INTRODUCTION

L'obésité est un problème de santé publique croissant. Dans le monde, environ 13% de la population était obèse en 2016. En France, c'est 17% de la population en 2020 dont 2% en situation d'obésité massive soit plus d'1 million de personnes. Le Bypass Gastrique de Roux-en-Y (RYGB) est la deuxième technique de chirurgie bariatrique la plus pratiquée en France. C'est une chirurgie restrictive et malabsorptive destinée aux patients souffrant d'une obésité sévère et/ou morbide qui vise à réduire la masse corporelle de façon conséquente. Cette technique chirurgicale, caractérisée par un réarrangement intestinal et la dérivation de l'estomac laissant place à une poche gastrique, doit en grande partie son efficacité à la malabsorption des graisses. Cependant, il a été mis en évidence que la malabsorption touche également les vitamines, les oligo éléments et les médicaments administrés par voie orale.

Les anticancéreux oraux tiennent une place importante dans le traitement des patients en oncologie et représentent une catégorie de traitements à risque du fait de leur marge thérapeutique étroite. Il semblerait alors que si le RYGB peut entraîner des modifications d'absorption des thérapeutiques, il peut, par conséquent, entraîner des modifications aux conséquences potentiellement critiques sur la pharmacocinétique des chimiothérapies orales.

Du fait du manque de données sur le sujet dans la littérature scientifique actuelle, et bien qu'il y ait une population cible grandissante dans la population, il n'existe pas, à ce jour, de recommandations ou d'outils permettant de prédire les conséquences du bypass gastrique de Roux-en-Y sur la pharmacocinétique des anticancéreux oraux.

Un état des lieux de la littérature scientifique actuelle permettra de comprendre et consigner les données récoltées sur le sujet dans une application web.

Les objectifs de cette étude sont d'identifier les modifications induites d'une part, par l'obésité, et d'autre part, par le RYGB, sur la pharmacocinétique des anticancéreux oraux. Le but de ce travail est également de créer un outil d'aide à la décision, destiné aux professionnels de santé, consignnant les données de la littérature et les recommandations faites.

# PARTIE I - GENERALITES SUR L'OBESITE ET LA CHIRURGIE BARIATRIQUE

## A. OBESITE ET SURPOIDS

### 1. Définitions

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit le surpoids et l'obésité comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé (1).

Le diagnostic de surpoids et d'obésité repose sur l'indice de masse corporelle (IMC) (2). L'IMC est une mesure exprimée en kg/m<sup>2</sup> qui est couramment utilisée pour estimer le surpoids et l'obésité chez l'adulte et se définit comme suivant :

$$\text{IMC} = \frac{\text{Poids (kg)}}{(\text{Taille (m)})^2}$$

Le résultat obtenu par ce calcul permet de classer les patients en fonction de leur surpoids ou de leur type d'obésité et est illustré dans la figure 1.

|                              | IMC en kg/m <sup>2</sup> |
|------------------------------|--------------------------|
| Poids normal                 | 18,5-24,9                |
| Surpoids                     | 25-29,9                  |
| Obésité classe I             | 30-34,9                  |
| Obésité classe II (sévère)   | 35-39,9                  |
| Obésité classe III (massive) | ≥ 40                     |

Figure 1 - Classification de l'indice de masse corporelle (IMC) (3)

Cependant, l'IMC ne permet pas de distinguer le poids associé à la masse musculaire de celui associé à la masse grasseuse (1). Par exemple, un sportif de haut niveau peut avoir le même IMC qu'une personne sédentaire en surpoids ou obèse.

L'IMC, bien que fiable et très largement utilisé, n'est donc pas le seul indicateur permettant de calculer le degré d'obésité.

En effet, le périmètre abdominal ou tour de taille (mesuré à mi-distance de la limite inférieure de la cage thoracique et de la crête iliaque) et le rapport tour de taille/tour de hanche sont également utilisés et représentent des indicateurs de la répartition abdominale de la graisse et des problèmes de santé associés (1).

Le périmètre abdominal, en corrélation avec l'IMC et avec le rapport tour de taille/tour de hanche, est un indicateur approximatif de la masse grasse intra abdominale et de la masse grasse totale (1). Il représente également le facteur de risque cardiovasculaire le plus facile à mesurer (4).

Le risque de morbidité associé à la surcharge pondérale est illustré par la figure 2 (5).

|                                   | Poids normal<br>(IMC 18,5–24,9 kg/m <sup>2</sup> ) | Surpoids<br>(IMC 25,0–29,9 kg/m <sup>2</sup> ) | Obésité de classe I<br>(IMC 30,0–34,9 kg/m <sup>2</sup> ) |
|-----------------------------------|--|--|---|
| <b>Périmètre abdominal</b>        |  |  |   |
| Hommes: <102 cm<br>Femmes: <88 cm | Risque faible                                      | Risque accru                                   | Risque élevé  |
| Hommes: ≥102 cm<br>Femmes: ≥88 cm | Risque accru                                       | Risque élevé                                   | Risque très élevé   |

Figure 2 - Evaluation individuelle du risque de morbidité associé à la surcharge pondérale à partir de l'IMC et du périmètre abdominal

Un autre indicateur d'obésité est très utilisé, il s'agit du pourcentage d'augmentation du poids corporel par rapport au poids idéal.

Le poids corporel idéal théorique (Ideal Body Weight ou IBW) a initialement été décrit par Ben J. Devine (6) tel que :

$$\text{Femme} \rightarrow IBW = 0,89 \times [\text{Taille (cm)} - 152,4] + 45,4 \text{ (kg)}$$

$$\text{Homme} \rightarrow IBW = 0,89 \times [\text{Taille (cm)} - 152,4] + 49,9 \text{ (kg)}$$

Cette méthode tient compte du sexe et de la taille mais pas de la composition corporelle.

A partir du poids total réel, il est donc possible de réaliser la classification illustrée dans le tableau 1 (7).

|                 | IMC         | IBW                 |
|-----------------|-------------|---------------------|
| Poids normal    | 18,5 – 24,9 | 80 à 120% de l'IBW  |
| Obésité         | 30 – 39,9   | 120 à 200% de l'IBW |
| Obésité morbide | >40         | >200% de l'IBW      |

Tableau 1 – Classification IMC et IBW

Enfin, une des méthodes en vigueur pour évaluer la dose de chimiothérapie prescrite est le calcul de la surface corporelle (Body Surface Area BSA), initialement développé par Du Bois en 1916 (8). Cette méthode prend en considération le poids et la taille de la personne indépendamment de son sexe.

L'OMS définit l'obésité comme une maladie chronique et, d'après les recommandations de bonnes pratiques de l'HAS datant de 2011 (9), les personnes souffrant d'obésité sont plus à risque de développer une maladie grave qui a pour conséquence de limiter l'espérance de vie.

Une masse corporelle élevée est corrélée à un risque plus élevé de développer un diabète, une maladie cardio-vasculaire ou un cancer (10).

De plus, il existe une relation linéaire entre le poids et l'hypertension artérielle, les maladies coronariennes et le diabète de type 2 (11). Le risque accru de diabète est dû à l'excès de masse grasse et en particulier à sa localisation abdominale (10).

L'obésité est aussi responsable de nombreux troubles tels que l'arthrose, lithiase vésiculaire, reflux gastro-œsophagien, asthme et troubles respiratoires du sommeil, dépression, hépatopathie non alcoolique, maladie rénale, incontinence urinaire, troubles de la reproduction (9).

Plusieurs études ont été réalisées sur la corrélation entre l'incidence de l'obésité et du Reflux Gastro Œsophagien (RGO). Notamment El-Serag *et al.* dans une étude publiée en 2005, ont mis en évidence un risque 2,5 fois plus important de développer un reflux gastro œsophagien (12). Nilsson *et al.* ont, eux, démontré qu'une augmentation de 3,5 unités d'IMC entraîne 3 fois plus de risque de développer des symptômes de RGO (13).



Le mécanisme physiopathologique par lequel l'obésité induirait du RGO est inconnu (12) mais de nombreux mécanismes décrits dans la littérature et pouvant être à l'origine de celui-ci ont été évoqués : augmentation de la pression intra abdominale (14), altération de la vidange gastrique (14), diminution du tonus du sphincter œsophagien inférieur (13,14) et troubles de la motilité œsophagienne (15). De plus, une plus grande prévalence d'hernies hiatales a été retrouvée chez les personnes atteintes d'obésité (16).

Il a également été suggéré qu'un régime alimentaire riche en graisses, plus que l'obésité en elle-même pouvait être associé à un risque accru de RGO (12).

Enfin, l'excès de poids corporel est associé à un risque accru de cancer (17). En effet, l'obésité et le gain de poids pourraient être responsables de 10 à 20% des cancers (18). Les altérations métaboliques induites par le surpoids et l'obésité pourraient être à l'origine de la cancérogénèse et notamment les voies métaboliques des hormones sexuelles, de l'insuline et de l'inflammation (19).

## 2. Données épidémiologiques

### a. Etat des lieux de l'obésité en France

D'après l'enquête épidémiologique nationale initiée en 2012 Obépi-Roche, en 2020, **17% de la population française souffrait d'obésité**, soit plus de 8,5 millions de personnes, dont 1 million en situation d'obésité massive (Figure 3) (20).

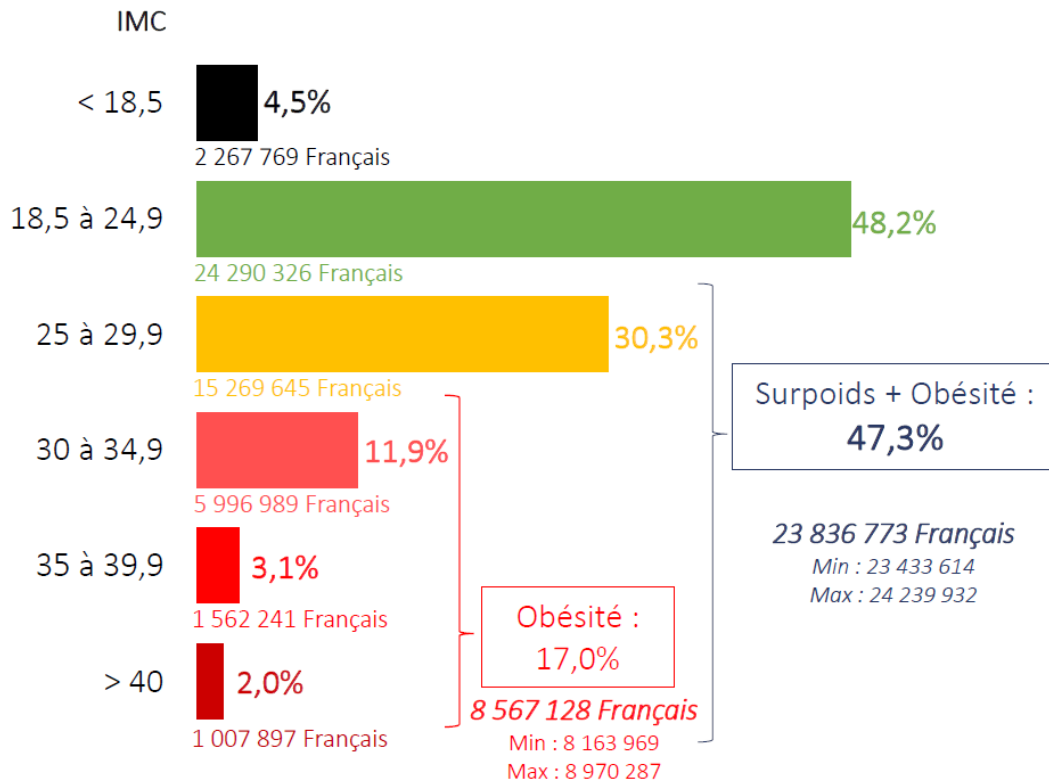


Figure 3 - Répartition des IMC dans la population Française en 2020 (20)

La prévalence de l'obésité et notamment de l'obésité massive (IMC>40) en France ne cesse d'augmenter depuis 1997 (20).

On constate notamment des variabilités inter régionales : la proportion d'obèses étant plus importante dans les régions du nord par rapport au sud de la France. On constate également une proportion d'obèses plus importante chez la femme (17,4% vs 16,7% chez l'homme) (20).

#### b. Etat des lieux de l'obésité dans le monde

D'après les estimations de l'OMS, environ 13% de la population adulte mondiale (11% des hommes et 15% des femmes) était obèse en 2016. En 2016 également, 39% des adultes - personnes de 18 ans et plus - (39% des hommes et 40% des femmes) étaient en surpoids.

La prévalence de l'obésité a presque triplé au niveau mondial entre 1975 et 2016 (21).

Aux Etats-Unis par exemple, en 2017/2018, d'après les données extraites de National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 42,4% des Américains souffraient d'obésité, sans différences significatives entre les hommes et les femmes (22).

### 3. Thérapies disponibles

#### a. Stratégies non médicamenteuses











Les objectifs thérapeutiques dans le cas d'un patient en situation d'obésité sont multiples (23) :

- Perte pondérale de 5 à 15% par rapport au poids initial,
- Prise en charge des comorbidités associées,
- Maintien de la perte de poids,
- Stabilisation du poids pour les patients obèses en situation d'échec thérapeutique,
- Amélioration du bien-être, de l'estime de soi et de l'intégration sociale.

Pour cela, la stratégie thérapeutique non médicamenteuse doit permettre une prise en charge globale et pluridisciplinaire :

- Modification des habitudes alimentaires : réduction des apports énergétiques et prise en charge des troubles du comportement alimentaire,
- Augmentation de l'activité physique et diminution de la sédentarité,
- Approche psychologique et cognitivo-comportementale,
- Suivi médical individualisé.

La figure 4, extraite des recommandations de l'HAS, résume les interventions proposées afin d'atteindre l'objectif thérapeutique en fonction de l'IMC, du tour de taille et de la présence de comorbidités.

| IMC<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | Tour de taille<br>(cm)  |  | Présence de<br>comorbidités   |
|-----------------------------|---|--|---|
|                             | Bas<br>Hommes < 94<br>Femmes < 80   | Élevé<br>Hommes ≥ 94<br>Femmes ≥ 80  |   |
| 25-30                       |   |  |   |
| 30-35                       |  |  |  |
| 35-40                       |  |  |  |
| > 40                        |  |  |  |





|   |  |
|---|--|
|  | <b>SURPOIDS SIMPLE : conseils généraux sur un poids de forme et le mode de vie</b> (objectif : prévenir une prise de poids supplémentaire)   |
|  | <b>SURPOIDS AVEC TOUR DE TAILLE ÉLEVÉ : conseils diététiques et sur l'activité physique, approche psychologique</b> (objectif : prévenir une prise de poids supplémentaire et réduire le tour de taille) |
|  | <b>Conseils diététiques et sur l'activité physique, approche psychologique</b> (objectif : réduire le poids de 5 % à 15 %)   |
|  | <b>Conseils diététiques et sur l'activité physique, approche psychologique</b> (objectif : réduire le poids). <b>Considérer la chirurgie bariatrique*</b>  |

Figure 4 – Recommandations thérapeutiques en fonction de l'IMC, tour de taille et comorbidités (24)

b. Stratégie médicamenteuse

L'Orlistat (Xenical<sup>®</sup>), mis sur le marché le 29 juillet 1998, est un médicament indiqué dans le traitement de l'obésité (IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) ou du surpoids (IMC ≥ 28 kg/m<sup>2</sup>) en association à un régime modérément hypocalorique et pauvre en graisses chez l'adulte.

C'est un inhibiteur des lipases gastro-intestinales, qui agit en formant une liaison covalente avec le site sérine actif des lipases gastriques et pancréatiques (figure 5) (25). Il empêche ainsi l'hydrolyse des triglycérides alimentaires en monoglycérides et en acides gras libres absorbables. Les graisses alimentaires ne sont alors plus absorbées (26).

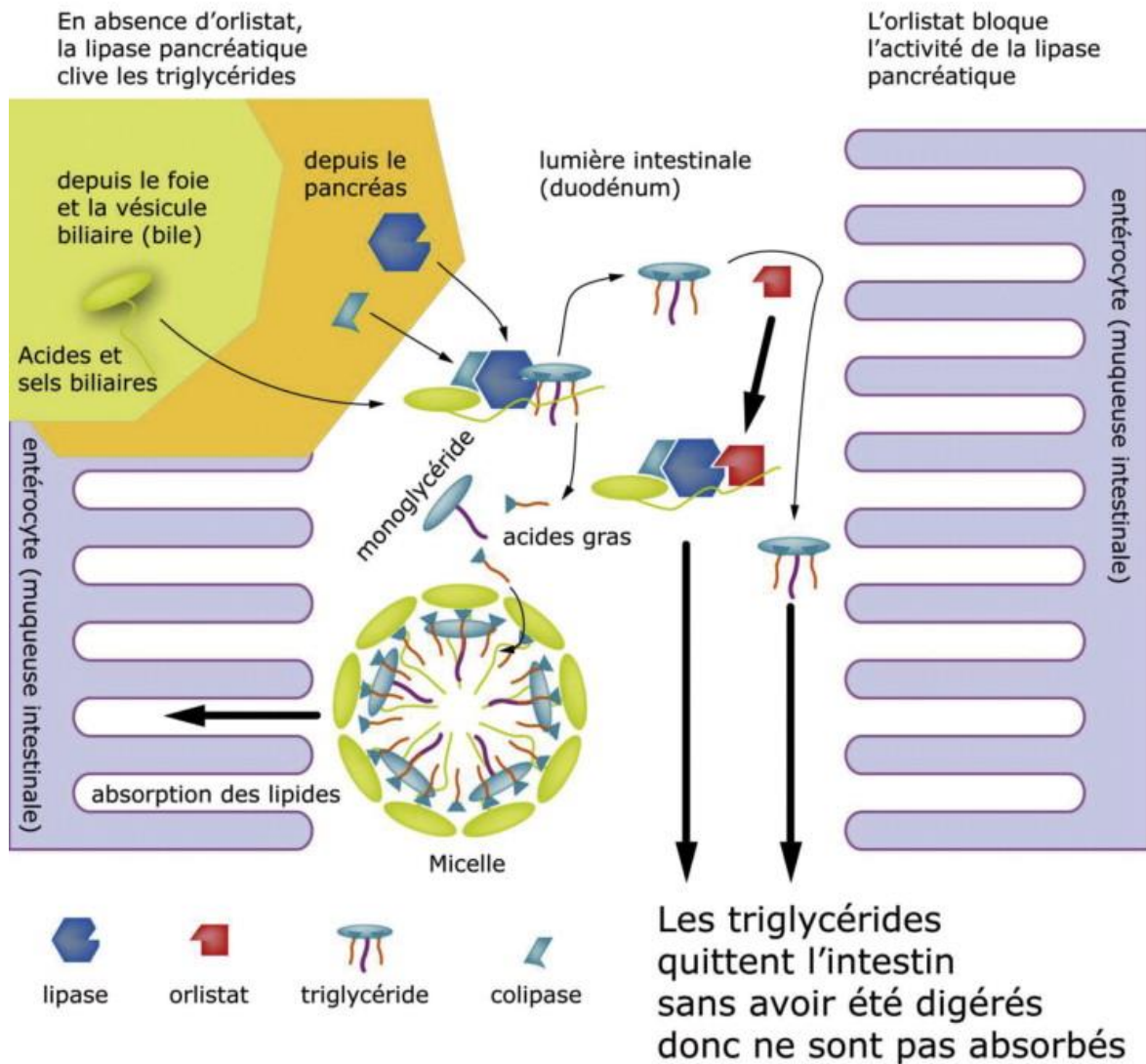


Figure 5 – Mécanisme d'action de l'Orlistat (25)

Néanmoins, au vu de son efficacité modeste, des effets indésirables et des nombreuses interactions médicamenteuses (notamment avec la warfarine, la ciclosporine, les vitamines liposolubles, l'amiodarone et la L-thyroxine) (27), la prescription d'Orlistat n'est pas recommandée (28).

## B. CHIRURGIE BARIATRIQUE

### 1. Principes et recommandations

Dans le cas d'une obésité sévère ou morbide, dont la condition menace dangereusement l'état de santé du patient, une prise en charge chirurgicale peut être proposée.

La chirurgie bariatrique est un traitement chirurgical destiné aux patients souffrant d'une obésité sévère et/ou morbide et visant à réduire drastiquement la masse corporelle.

Les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) (24) stipulent que la chirurgie bariatrique est indiquée par décision collégiale et pluridisciplinaire chez des patients adultes réunissant l'ensemble des conditions suivantes :

- Patients avec un IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> ou patients avec un IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> associé à au moins une comorbidité (hypertension artérielle, désordres métaboliques sévères en particulier diabète de type 2, syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil et troubles respiratoires sévères, maladies ostéo-articulaires invalidantes, stéatohépatite non alcoolique) pouvant être potentiellement améliorée après chirurgie,
- En deuxième intention après échec d'un traitement médical, nutritionnel, diététique et psychothérapeutique bien conduit pendant 6-12 mois,
- En l'absence de perte de poids suffisante ou en l'absence de maintien de la perte de poids.

Les patients doivent être bien informés au préalable et avoir bénéficié d'une évaluation et d'une prise en charge préopératoires pluridisciplinaires. Ils doivent également avoir compris et accepté la nécessité d'un suivi médical et chirurgical à long terme. Le risque opératoire doit être acceptable.

Il existe cependant certaines contre-indications à la chirurgie bariatrique :

- les troubles cognitifs ou mentaux sévères,
- les troubles sévères et non stabilisés du comportement alimentaire,
- l'incapacité prévisible du patient à participer à un suivi médical prolongé,

- la dépendance à l'alcool et aux substances psychoactives licites et illicites,
- l'absence de prise en charge médicale préalable identifiée,
- les maladies mettant en jeu le pronostic vital à court et moyen terme,
- les contre-indications à l'anesthésie générale.

## 2. Données épidémiologiques

### a. Différences de pratiques en France

Il existe différents types d'interventions de chirurgie bariatrique, qui seront détaillées par la suite.

En France, et ce depuis 2012, les pratiques chirurgicales ont grandement évolué. Un graphique (figure 6) a été réalisé à partir des données de l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation ATIH (29) sur le nombre de chirurgies effectuées par an et par type d'intervention pour les deux voies d'abord (cœlioscopie plus laparotomie). Pour cela, une recherche a été effectuée parmi tous les établissements de santé (publics et privés participant au service public hospitalier et cliniques privées lucratives et établissements privés non lucratifs) et par code de Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) :

- Sleeve gastrectomie : gastrectomie longitudinale pour obésité morbide : HFFA011 par laparotomie et HFFC018 par cœlioscopie.
- Bypass gastrique : court-circuit gastrique avec anse montée en Y pour obésité morbide : HFCA001 par laparotomie et HFCC003 par cœlioscopie.
- Gastroplastie par pose d'anneau ajustable périgastrique pour obésité morbide : HFMA009 par laparotomie et HFMC007 par cœlioscopie.



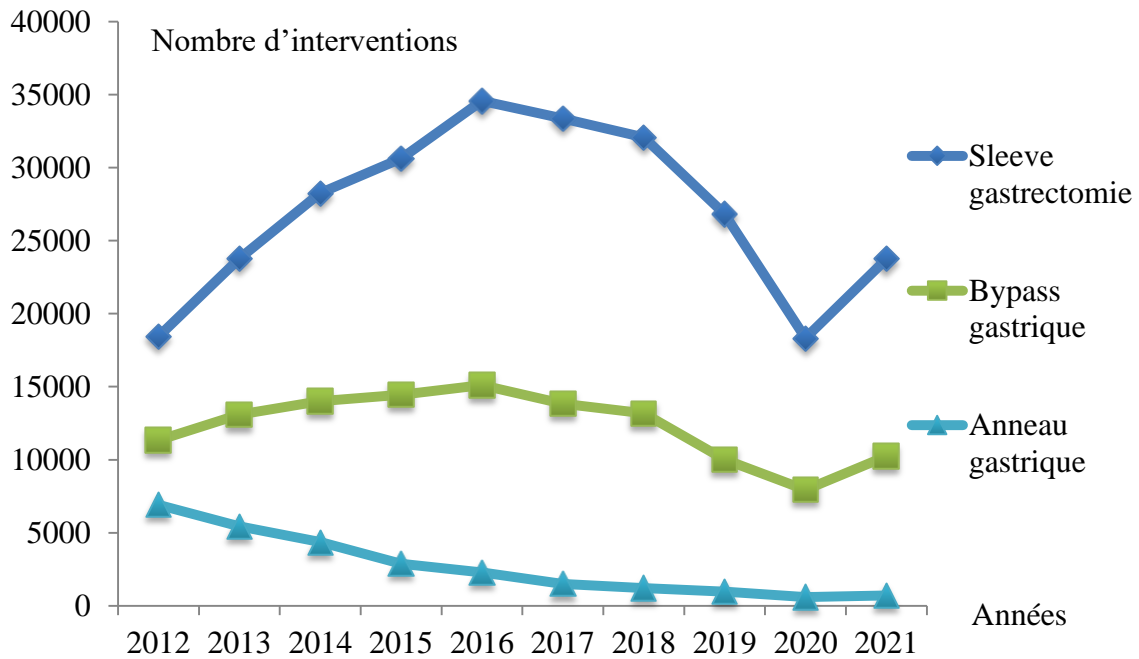


Figure 6 – Evolution des interventions de chirurgie bariatrique par type de chirurgie en France depuis 2012 (29)

Le nombre de dérivations bilio-pancréatiques étant inférieur à 140 actes en France en 2017, il n'est pas représenté sur la figure 6. Le bypass gastrique avec anse montée en oméga et le ballon intragastrique, non recommandés par la HAS, ne sont pas non plus représentés.

En France, depuis 2012, le recours à la chirurgie bariatrique en général semble augmenter jusqu'en 2016 avant une nette décroissance jusqu'en 2020 (survenue de la crise pandémique COVID-19 liée à une déprogrammation des interventions chirurgicales non urgentes).

La figure 7 représente la répartition par type d'intervention de chirurgie bariatrique en 2021. La technique la plus utilisée reste la sleeve gastrectomie, suivie du bypass gastrique avec anse montée en Y, alors que les poses d'anneaux gastriques sont en déclin.

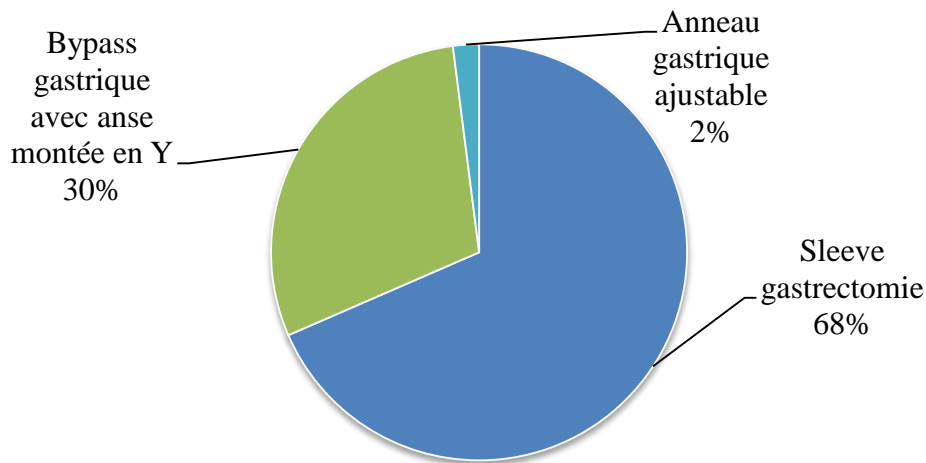


Figure 7 - Répartition des interventions de chirurgie bariatrique par type de chirurgie en 2021 (29)

#### b. Différences de pratiques par pays

D'après l'étude réalisée par Luigi Angrisani (30), jusqu'en 2013, la chirurgie bariatrique la plus pratiquée dans le monde était le Bypass Gastrique Roux-en Y (RYGB) ou bypass gastrique avec anse montée en Y.

En 2013, 45% des procédures effectuées étaient de type RYGB contre 37% pour la sleeve gastrectomie et 10% pour l'anneau gastrique ajustable. En 2014 en revanche, 46% des opérations de chirurgie bariatrique pratiquées dans le monde étaient de type sleeve gastrectomie contre 40% de RYGB. Les auteurs expliquent cette différence par la facilité d'exécution de la sleeve gastrectomie en comparaison au RYGB ainsi que les résultats prometteurs à long terme (30).

Mais cette répartition ne se retrouve pas dans chaque pays du monde. En effet, en Amérique Latine par exemple, en 2014, 64,1% des procédures effectuées étaient un RYGB contre 22,1% pour la sleeve gastrectomie (30).

Aux Etats-Unis, depuis 2013, l'intervention de chirurgie bariatrique la plus pratiquée est la sleeve gastrectomie (figure 8) (31).

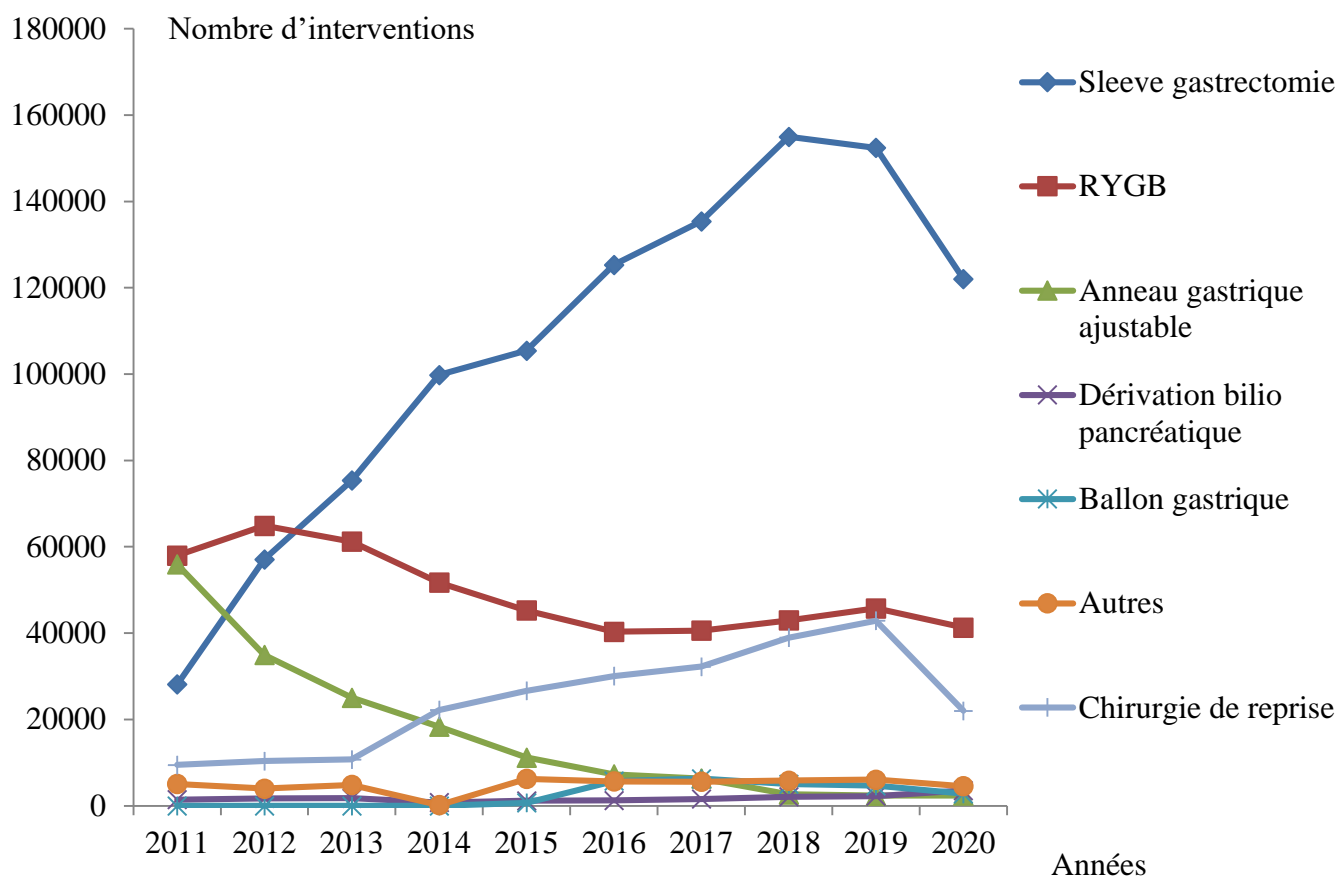


Figure 8 - Evolution des interventions de chirurgie bariatrique par type de chirurgie aux Etats unis depuis 2011

### 3. Les différentes techniques chirurgicales

Différentes interventions peuvent être pratiquées :

Traitements chirurgicaux :

- La gastrectomie longitudinale ou sleeve gastrectomie,
- Le Bypass Gastrique Roux-en Y (RYGB ou court-circuit gastrique en Y),
- L'anneau gastrique ajustable,
- La dérivation biliopancréatique ou switch duodéal,
- Bypass gastrique en oméga ou court-circuit gastro jéjunal avec anse en oméga.

Traitements endoscopiques :

- Ballon intragastrique.

### a. Sleeve gastrectomie

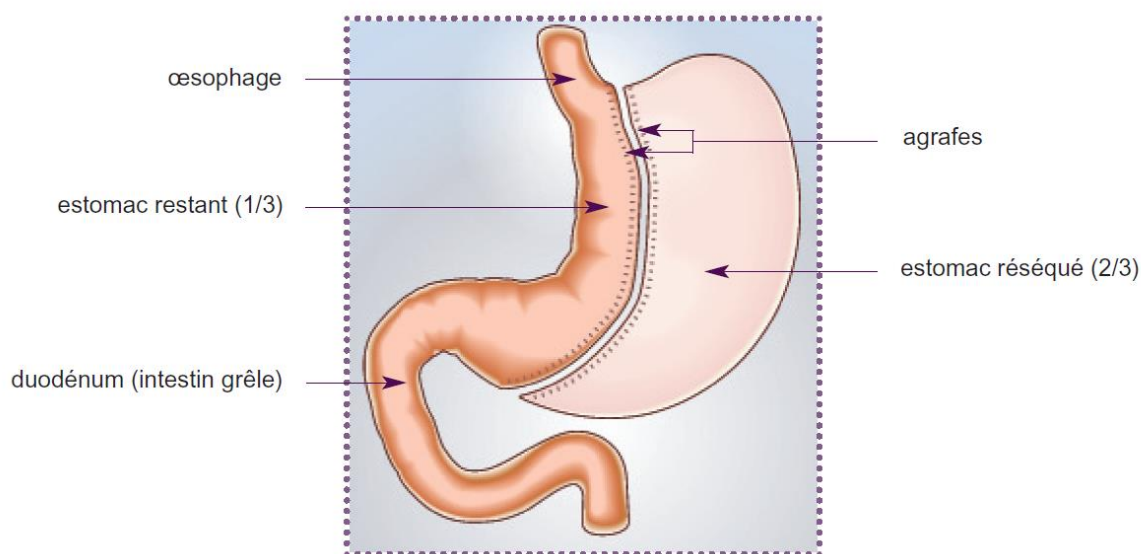


Figure 9 – Technique de gastrectomie longitudinale ou sleeve gastrectomie (32)

La gastrectomie sleeve ou « gastrectomie en manche » est une technique restrictive et irréversible qui consiste à retirer environ les 2/3 de l'estomac en laissant ainsi uniquement un « manchon » comme illustré sur la figure 9. Elle entraîne ainsi une sensation de satiété plus rapide qui serait également due au retrait de la partie de l'estomac contenant des cellules sécrétant une hormone orexigène : la ghréline (32).

La ghréline est un peptide sécrété principalement par l'estomac, mais également l'hypophyse et l'hypothalamus (33). Elle est le ligand endogène du récepteur sécrétagogue de l'hormone de croissance (GHS-R) et a un rôle clé dans la régulation de l'appétit et du poids à long terme. Néanmoins, les individus obèses souffrent d'hyperphagie et d'appétit augmenté et ce malgré des taux plasmatiques de ghréline normaux voire bas (34). L'étude menée par S. Fetissoff *et al.* (34) a ainsi mis en évidence la présence d'immunoglobuline IgG « ghrelin-reactive » chez l'humain et le rongeur qui semble présenter une affinité supérieure pour la ghréline chez les sujets obèses. Cette immunoglobuline protégerait la ghréline d'une dégradation en hydrolysant les enzymes qui la désacylent et assurerait un meilleur transport de l'hormone en renforçant ainsi son effet orexigène.

La perte de poids attendue est de l'ordre de 45 à 65 % de l'excès de poids après deux ans.

Le principal inconvénient à long terme est la dilatation de la poche gastrique liée à une hyperphagie entraînant une nouvelle prise de poids. L'inconvénient à court terme est le reflux gastro œsophagien. Les mécanismes en cause sont multiples et les données de la littérature divergent à ce sujet (15).

Les principaux risques de complications sont (32) :

- ulcères, fuites ou rétrécissement au niveau de l'estomac restant,
- hémorragies postopératoires précoces,
- carences nutritionnelles.

### b. Bypass gastrique Roux en-Y

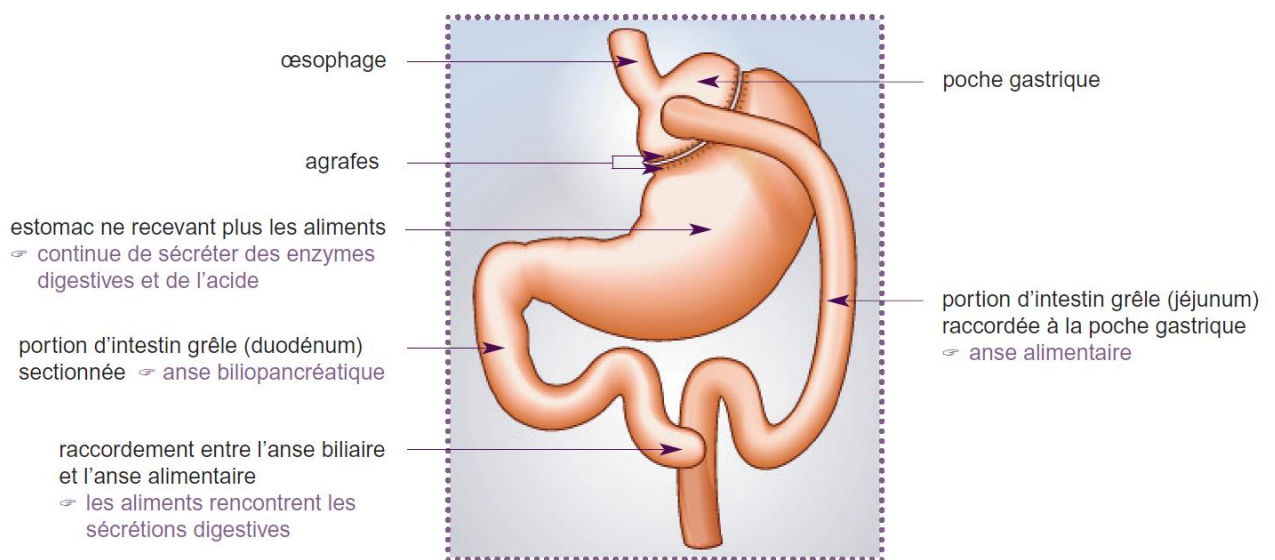


Figure 10 – Technique chirurgicale du Bypass Gastrique Roux-en-Y (RYGB) (35)

Tirant son nom du chirurgien digestif Suisse César Roux (36), c'est une technique restrictive, malabsorptive et irréversible qui consiste en un court-circuit d'une partie de l'estomac, du duodénum et des premières anses jéjunales (figure 10). Elle permet donc de réduire à la fois la quantité d'aliments ingérés (en diminuant considérablement la taille de l'estomac en une « poche gastrique ») et l'assimilation de ces aliments (35). L'assimilation des aliments, notamment des graisses, mais aussi des médicaments par l'organisme est donc perturbée.

Cette technique chirurgicale entraîne une perte de poids attendue de l'ordre de 70 à 75 % de l'excès de poids (35).

Cette technique chirurgicale peut faire partie d'une stratégie en deux temps (procédure restrictive puis procédure malabsorptive) notamment chez les patients ayant un IMC > 60kg/m<sup>2</sup> ou en échec après une première procédure chirurgicale (24).

Les principales complications possibles sont :

- Ulcère, fuites ou rétrécissement au niveau de la jonction entre l'estomac et l'intestin, hémorragies, occlusion de l'intestin,
- Carences nutritionnelles,
- Complications fonctionnelles : hypoglycémie après le repas, dumping syndrome (sensation de malaise avec palpitations, mal de tête, nausée, diarrhée qui peut survenir juste après un repas. Ce syndrome est dû à l'arrivée massive et rapide dans l'intestin d'aliments très riches en graisses ou en sucres), constipation (35).

Cependant, contrairement à la sleeve gastrectomie, il semblerait que le RYGB ait des propriétés anti-reflux et améliorerait la condition des patients souffrant de RGO préopératoire (37).

### c. Anneau gastrique ajustable

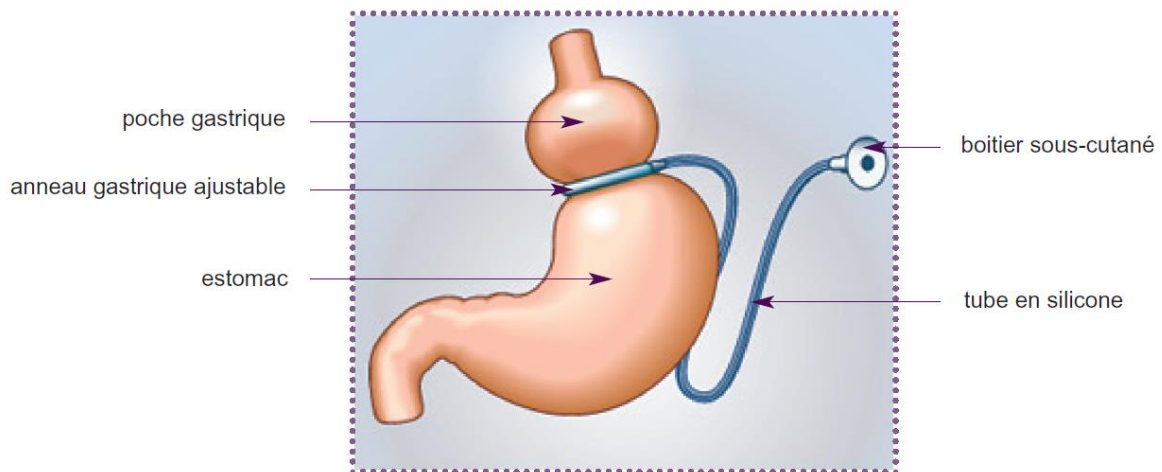


Figure 11 – Technique chirurgicale de l'anneau gastrique ajustable (38)

C'est une technique restrictive illustrée par la figure 11 qui diminue la capacité de l'estomac et ralentit le passage des aliments dans le reste du tube digestif. Elle entraîne une sensation de « satiété » plus rapide (38).

Un anneau dont le diamètre est modifiable est placé autour de la jonction entre l'œsophage et l'estomac et est relié à un boîtier (chambre d'injection) sous cutané. Un ajustement est nécessaire après l'intervention et consiste à injecter une quantité d'eau ou sérum physiologique dans le boîtier sous cutané afin de régler le diamètre de l'anneau en fonction du degré de restriction voulu pour le patient (39).

C'est une technique réversible, puisque l'anneau peut être retiré à tout moment. La perte de poids attendue est de l'ordre de 40 à 60 % de l'excès de poids.

Les principales complications sont :

- Complications mécaniques : problèmes liés au boîtier : infections, déplacement du boîtier sous la peau, douleurs au niveau de l'emplacement du boîtier, rupture du tube reliant le boîtier et l'anneau ; glissement de l'anneau et dilatation de la poche au-dessus de l'anneau pouvant entraîner des vomissements importants voire l'impossibilité de s'alimenter,
- Troubles de l'œsophage (reflux, œsophagite, troubles moteurs...),
- Lésions de l'estomac provoquées par l'anneau (érosion de l'estomac, migration de l'anneau). (38)

L'inconvénient majeur de cette intervention est le taux d'échec à long terme nécessitant une conversion vers un bypass gastrique ou une sleeve gastrectomie.



#### d. Dérivation bilio pancréatique ou switch duodénal

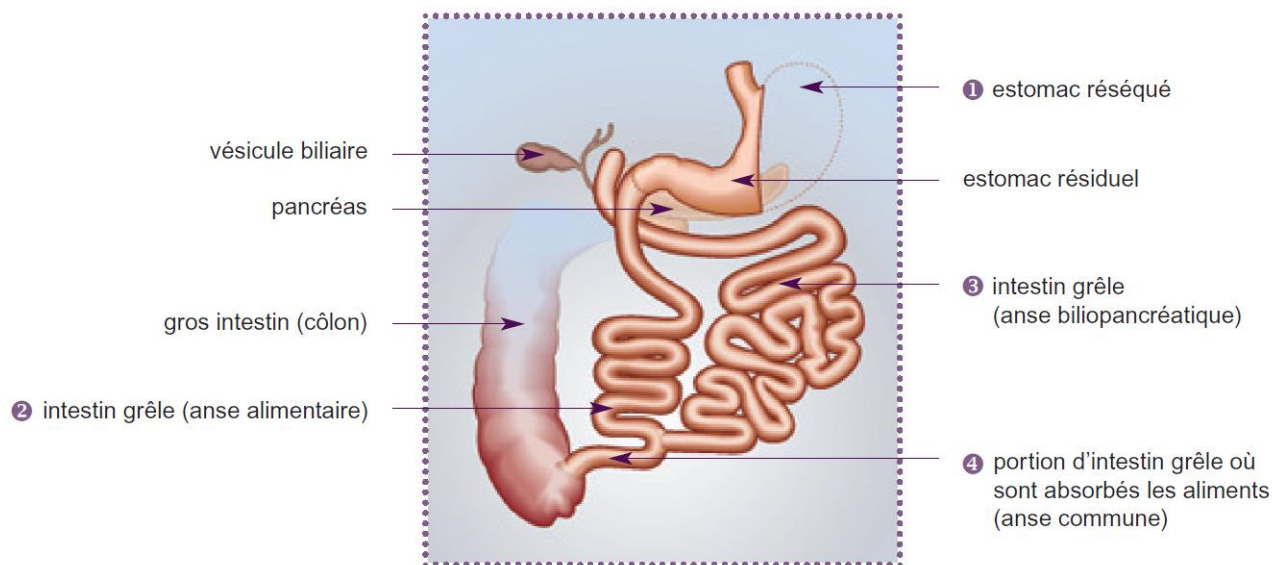


Figure 12 – Technique chirurgicale de dérivation bilio pancréatique (40)

Cette technique illustrée par la figure 12 est restrictive et malabsorptive. Elle consiste, dans un premier temps, en la réduction d'une partie de l'estomac par gastrectomie en conservant le pylore puis, dans un second temps, en la dissection de l'intestin grêle en deux parties symbolisées par les points 2 et 3 de la figure 12.

L'estomac est alors raccordé à la portion d'intestin grêle (représentée par le point 2) servant à transporter les aliments jusqu'au gros intestin. La première partie de l'intestin (point 3) permettant de véhiculer les sécrétions digestives du foie, du pancréas est, elle, raccordée à la fin de l'intestin grêle au niveau de l'anse commune.

Les aliments ne sont alors digérés par les sucs digestifs que sur une petite partie de l'intestin grêle (anse commune) et la majorité des aliments passent directement dans le gros intestin sans être digérés (40).

C'est une technique irréversible qui permet une perte de poids attendue de l'ordre de 75 à 80% de l'excès de poids.

Les inconvénients majeurs sont le risque important de carences nutritionnelles dues à l'absorption insuffisante de vitamines liposolubles et de certains minéraux ou oligo éléments et la malabsorption de nombreux médicaments (40,41).

Il s'agit d'une technique chirurgicale peu répandue en France et dont les indications restent exceptionnelles. Elle s'adresse, en première intention aux individus dont l'IMC est  $\geq 50\text{kg/m}^2$  et en cas de chirurgie de reprise, après échec d'une première opération (dans ce cas pas de restriction en terme d'IMC) (40).

- e. Bypass Gastrique avec anse montée en Oméga (BPGO) ou mini bypass gastrique

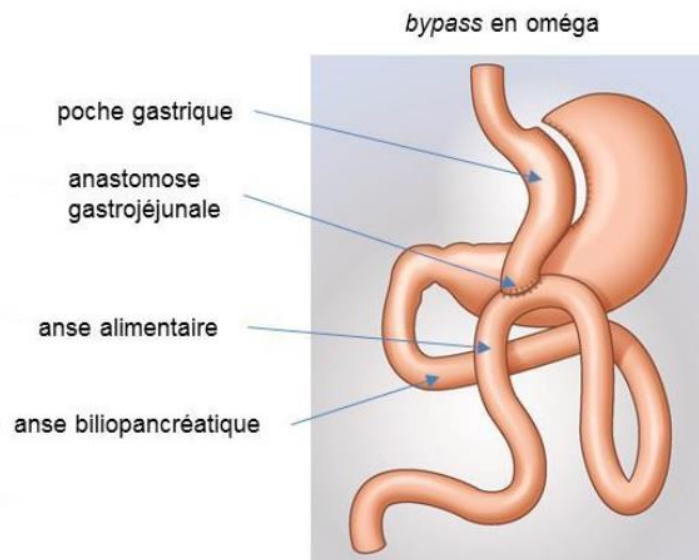


Figure 13 – Technique chirurgicale du bypass gastrique avec anse montée en oméga (42)

Cette technique illustrée par la figure 13 est restrictive, malabsorptive et irréversible et a été créée afin de pallier aux complexités techniques du RYGB. En effet, contrairement au RYGB, le BPGO ne nécessite qu'une seule anastomose (gastro jéjunale) lorsque le RYGB en nécessite deux (anastomose gastro jéjunale et jéjuno jéjunale).

Cette technique chirurgicale consiste tout d'abord en la création d'une poche gastrique à partir de la partie haute de l'estomac. L'estomac restant et le duodénum sont ainsi court-circuités en abouchant le jéjunum par le biais d'une seule anastomose à la poche gastrique. Une anse biliopancréatique de 200 cm est alors créée (42)

Une efficacité similaire ou supérieure à celle du RYGB est attendue, sur la perte de poids et sur l'amélioration des comorbidités. Le BPGO pourrait également réduire des complications, en

raison de la simplicité de réalisation par rapport au RYGB et de la présence d'une seule anastomose digestive.

La HAS considère cependant que le BPGO réalisé avec une anse biliopancréatique de 200 cm (ou plus longue) ne constitue pas, dans le traitement chirurgical de l'obésité massive et sévère (avec comorbidité), une technique validée ; elle n'est donc pas une alternative au RYGB (42)

f. Ballon intra gastrique

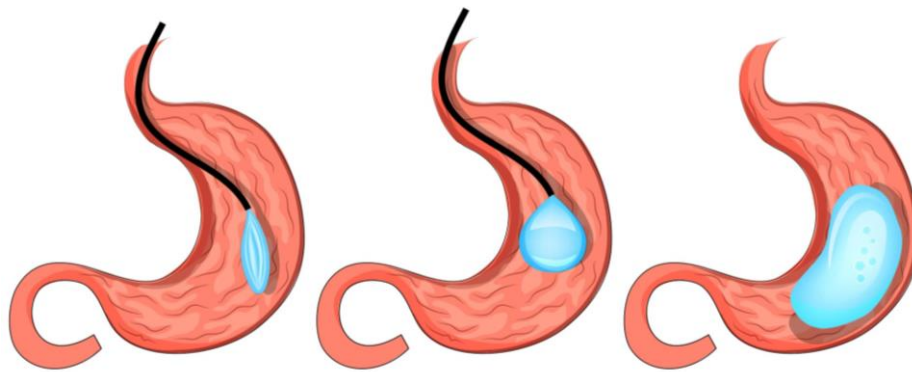


Figure 14 – Technique chirurgicale de pose ballon gastrique (43)

C'est une technique non chirurgicale réversible illustrée par la figure 14 qui doit être associée à une prise en charge sur le plan diététique et comportemental.

Le ballon intragastrique agit grâce au remplissage de l'estomac et provoque une sensation de satiété et une réduction de la prise alimentaire (44).

Elle consiste en la pose d'un ballon dans la cavité gastrique qui est ensuite rempli soit avec de l'eau, de l'air ou des solutions salines en fonction des modèles (45) .

La présence du ballon permet le ralentissement de la vidange gastrique et est associée à une perte de poids accrue (45).

La plupart des ballons sont mis en place pour une durée de 6 mois (12 pour certains sur le marché).

Les indications du ballon intra gastrique ne font pour le moment l'objet d'aucun consensus d'experts et l'HAS en 2009 ne concluait pas à l'efficacité du ballon dans la prise en charge de

l'obésité non morbide ou dans la diminution du risque anesthésique ou chirurgical en cas d'obésité morbide (44).

Dans le cadre de cette étude, nous nous intéresserons principalement au Bypass Gastrique Roux-en-Y (RYGB). En effet, non seulement c'est la deuxième intervention la plus pratiquée en France et dans le monde, mais elle fait également partie des procédures les plus efficaces recommandées en première intention, entraînant la perte de poids la plus importante. De plus du fait de ses propriétés malabsorptives, c'est une procédure susceptible de causer des carences nutritionnelles et par conséquent de modifier l'absorption des thérapeutiques.

## PARTIE II – VARIABILITES PHARMACOCINETIQUES CHEZ L’OBESE ET EFFETS PHYSIOLOGIQUES ET METABOLIQUES DE LA CHIRURGIE BARIATRIQUE – RYGB

### A. GRANDS PRINCIPES PHARMACOCINETIQUES

La pharmacocinétique correspond au devenir du médicament dans l’organisme après administration. Elle permet de déterminer quatre grands principes l’absorption, la distribution, la métabolisation et l’élimination du médicament (ADME) et est illustrée par la figure 15.

#### Pharmacocinétique

Les principes ADME

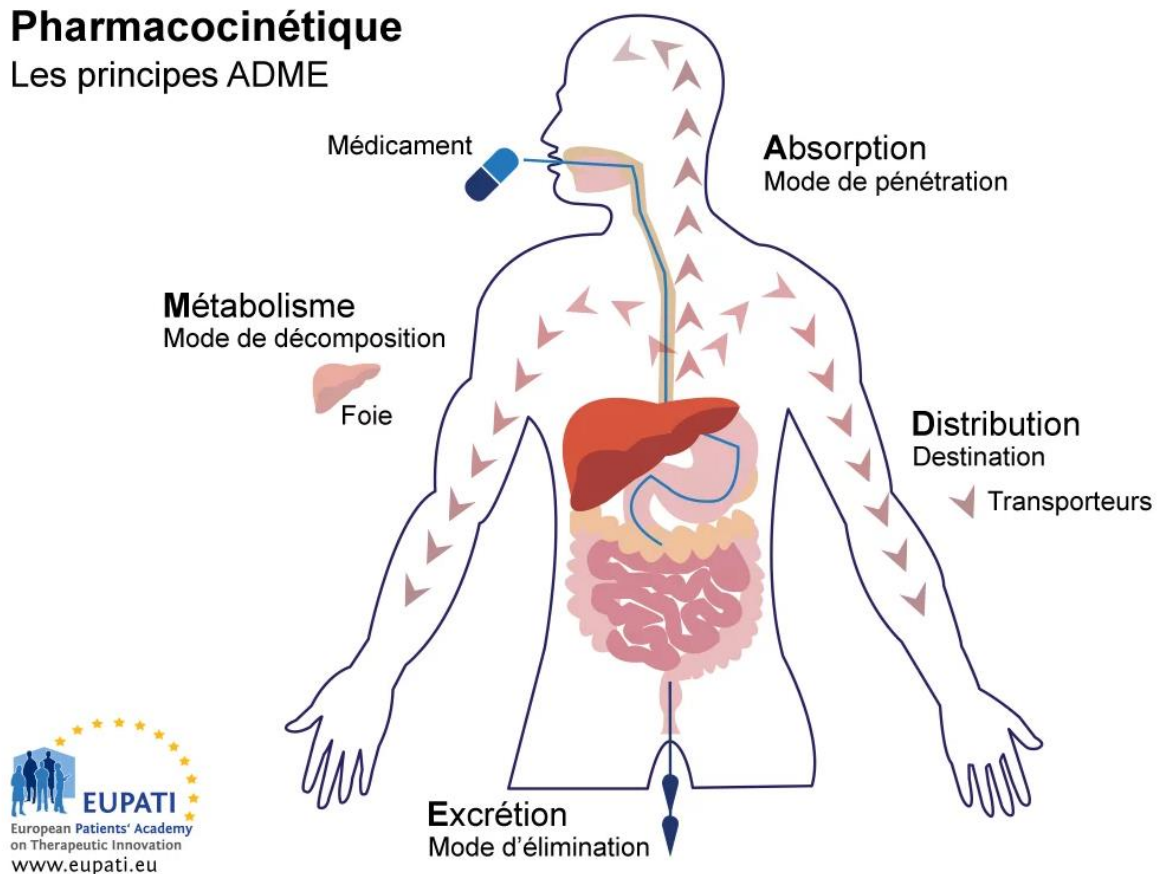


Figure 15 – Grand principes pharmacocinétiques (ADME) (46)

## 1. Absorption

L'absorption correspond au passage du médicament de son site d'administration à son arrivée dans la circulation sanguine.

Il existe différents sites d'administration du médicament :

- Les voies vasculaires,
- Les voies extra-vasculaires (voie orale, sous cutanée, intra-musculaire, etc...) pour lesquelles une étape d'absorption existe à la différence des voies vasculaires.

Dans la cadre de l'étude de l'influence du RYGB sur la pharmacocinétique des médicaments, c'est l'administration orale qui nous intéresse plus particulièrement. En effet, c'est cette étape du principe ADME qui est la plus affectée par ce type de chirurgie bariatrique.

Après administration par voie orale et afin de franchir les membranes, le médicament doit d'abord être mis en solution.

On distingue classiquement deux étapes :

- Une étape de libération ou dissolution,
- Une étape de résorption.

En effet, l'absorption peut être modifiée soit par défaut de dissolution soit par défaut de perméabilité (de résorption) membranaire.

La libération correspond à la désintégration de la forme solide de la molécule en une forme résorbable par l'organisme.

La modification de la formulation galénique (par exemple les formes à libération prolongée) d'un médicament peut ralentir l'absorption avec une mise en solution lente, et ainsi permettre de prolonger l'effet du médicament dans le temps et/ou de réduire le nombre de prises quotidiennes et/ou d'éviter les effets de pic de concentration (47). Schématiquement l'étape de libération a lieu dans le liquide gastrique excepté pour les formes gastro-résistantes où elle a lieu dans le liquide intestinal. En effet, les formes gastro-résistantes sont particulièrement

utilisées lorsque les principes actifs ne sont pas stables aux conditions de pH gastrique. Dans le même but il est possible de modifier les structures chimiques des molécules. C'est par exemple le cas avec les pénicillines par voie orale (48).

La résorption n'intervient qu'une fois la libération et la mise en solution obtenue. Cette étape correspond au passage du principe actif au travers des membranes.

On distingue 3 phénomènes de traversée membranaire : la diffusion passive, la diffusion facilitée et le transport actif.

#### a. La diffusion passive

La diffusion passive est le phénomène le plus fréquemment observé. Elle comprend le transport transmembranaire qui concerne les molécules liposolubles et non ionisées dans le tractus digestif et le transport paracellulaire qui concerne les molécules hydrophiles de faible masse molaire. La diffusion passive est régie par la loi de Fick (49) (50). Cette loi est adaptée afin de décrire les phénomènes de diffusion en pharmacocinétique selon la formule suivante :

$$J_{1 \rightarrow 2} = -SDK \frac{C_2 - C_1}{e}$$

Les paramètres de cette formule sont les suivants :

- $J_{1 \rightarrow 2}$  : vitesse de diffusion (ou flux selon la 1<sup>ère</sup> loi de Fick)
- $S$  : la surface du milieu
- $D$  : le coefficient de diffusion
- $K$  : la constante de partage entre le milieu et la membrane. On admet qu'entre le compartiment 1 et le compartiment 2 le milieu est identique et que par conséquent  $K_{1,p} = K_{2,p} = K$
- $C$  : la concentration telle que  $C_1$  la concentration en principe actif du milieu 1 et  $C_2$  la concentration en principe actif du milieu 2
- $e$  : l'épaisseur de la membrane



Dans le cas de l'absorption des médicaments administrés par voie orale, on admet que la concentration dans l'estomac en principe actif ( $C_1$ ) est supérieure à la concentration  $C_2$ . Les molécules se déplacent donc selon le gradient de concentration du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré. De plus la vitesse de diffusion ( $J_1 \rightarrow 2$ ) est toujours linéaire, elle est donc par définition proportionnelle à la concentration et non saturable.

Les paramètres  $D$  et  $K$  (coefficient de diffusion et coefficient de partage) sont fonction à la fois des propriétés des molécules et de celles de la membrane.

C'est pour cela que les molécules qui diffusent le plus au travers des membranes sont les gaz, les molécules hydrophobes de faible poids moléculaire et les petites molécules polaires. En effet ces molécules ont la particularité de présenter un  $D$  élevé (petite taille) et un  $K$  élevé (lipophilie). Inversement certaines molécules présentent une diffusion passive faible voire même nulle. Il s'agit des molécules possédant un  $K$  faible (molécules polaires) et les molécules possédant un  $D$  faible (molécules lipophiles de haut poids moléculaire).

Il apparaît donc que certaines propriétés physico-chimiques des molécules sont des éléments favorisant leur diffusion passive. Ces caractéristiques ont été définies dans la « règle des cinq de Lipinski (51) ». En effet cette règle définit les propriétés physico-chimiques favorables à la diffusion passive : poids moléculaire inférieur à 500 Daltons, coefficient de partage octanol/eau ( $\log P$ ) inférieur à 5, moins de 5 atomes donneurs et de 10 atomes accepteurs d'hydrogène. Selon la « règle des cinq de Lipinski (51) » si deux de ces conditions ne sont pas remplies alors la molécule aura une faible diffusion passive.

#### b. La diffusion facilitée

La diffusion facilitée se fait, comme la diffusion passive, selon le gradient de concentration mais par le biais d'un transporteur et à une vitesse supérieure à celle de la diffusion passive. Les molécules concernées par ce type de diffusion sont les glucides, les acides aminés, les peptides de petites tailles et les ions.

Dans le cas des glucides et des acides aminés, l'énergie nécessaire au transport peut être apportée par le gradient sodium. La cinétique de passage est de type Michaelis Menten avec

une vitesse maximum et possibilité de compétition entre molécules voisines. Lorsque le sodium et le substrat traversent la membrane dans le même sens, le transport est dit de type «symport» et de type «antiport» lorsqu'ils la traversent en sens opposé (52,53).

Dans le cas des peptides de petite taille, ils sont partiellement absorbés au niveau du tube digestif et réabsorbés au niveau rénal grâce à des transporteurs spécifiques utilisant comme source d'énergie, le gradient H<sup>+</sup>. Ces transporteurs interviennent dans l'absorption digestive de médicaments ayant une structure chimique de type peptidique comme les β-lactamines (54).

Enfin dans le cas des ions, la diffusion facilitée se fait par le biais de canaux ou d'échangeurs ioniques. On distingue généralement 3 types de canaux ioniques (55–57):

- les canaux « tension dépendant » dont l'ouverture se produit lors de la mise sous tension de la membrane,
- les canaux « médiateur dépendant » dont l'ouverture se produit lors d'une stimulation chimique du canal,
- les canaux « voltage dépendant » dont l'ouverture se produit lorsqu'un seuil de voltage transmembranaire est atteint.

Les échangeurs d'ions, comme leur nom l'indique, permettent d'échanger des ions de part et d'autre de la membrane. C'est le cas des échangeurs Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> (58).

### c. Le transport actif

A la différence des 2 premiers phénomènes de diffusion précédemment décrits, le transport actif est un phénomène de diffusion qui se réalise avec consommation d'énergie, hydrolyse directe de molécules d'ATP (Adénosine TriPhosphate). Ce phénomène est saturable et se fait possiblement contre le gradient de concentration. Comme dans le cas de la diffusion facilitée, le transport actif est régi par l'équation de Michaelis Menten.

Il existe différents sites d'absorption du médicament. Après administration par voie orale, le médicament peut être absorbé soit au niveau gastrique, soit au niveau intestinal.

L'absorption gastrique des médicaments concerne les acides faibles (non ionisés) à pH acide. Cependant la surface d'absorption est faible tout comme le débit sanguin. C'est pourquoi l'intestin grêle représente la plus grande surface d'absorption du tube digestif pour les médicaments et ses membranes sont plus perméables que celles de l'estomac. La plupart des médicaments sont donc absorbés au niveau de l'intestin grêle (59).

Le médicament administré par voie orale subit un métabolisme avant d'atteindre la circulation générale, il s'agit de l'effet de premier passage. Il est majoritairement hépatique mais peut être gastrique, intestinal ou pulmonaire. En effet les entérocytes et les hépatocytes sont pourvus d'enzymes de phase I et de phase II capables de métaboliser les principes actifs.

Comme précédemment évoqué, il existe plusieurs facteurs pouvant influencer l'absorption du médicament :

Propres au médicament :

- Les caractéristiques physico chimiques de la molécule et de ses excipients :
  - o Son état d'ionisation et ses propriétés acido-basiques : comme décrit lors de la diffusion passive, seules les molécules non ionisées peuvent bénéficier de ce type de diffusion. L'état d'ionisation est donc un phénomène déterminant lors de la résorption. Les molécules particulièrement concernées sont les acides ou bases faibles dont l'ionisation est fonction du pH du milieu. Le lien existant entre le pH est le caractère ionisé d'une molécule est défini par l'équation de Henderson-Hasselbalch (60) :  $pH = pKa + \log \frac{[A^-]}{[AH]} = pKa + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$ .

Grace à cette relation il est possible de dire que, les médicaments acides présentent un pKa faible et sont donc totalement ionisés dans les conditions de pH rencontrées dans le tractus digestif alors que les acides très faibles avec des pKa plus élevés sont sous forme non ionisées et peuvent être résorbées par diffusion passive. Il en est le strict inverse pour les médicaments basiques.

- o Le coefficient de partage (61): il permet de définir le caractère lipophile d'une molécule en mesurant la solubilité de ce composé dans 2 solvants non miscibles. Le plus fréquemment il s'agit d'un solvant polaire et d'un solvant apolaire,

respectivement l'eau et l'octanol. Ainsi un  $\text{Log } P < 0$  caractérise les molécules hydrophiles alors qu'un  $\text{Log } P > 0$  caractérise les molécules lipophiles. Par extension aux notions précédemment introduites sur la diffusion passive, les molécules présentant un  $\text{Log } P$  entre 0 et 5 vont être résorbées par diffusion passive. Cette notion de coefficient de partage permet d'introduire la notion de coefficient de diffusion  $D$ . Le  $\text{Log } D$  fait le lien entre le coefficient de partage et l'état d'ionisation de la molécule à un certain pH.

- L'hydrosolubilité : ce paramètre est important car seules les molécules sous forme solubilisées peuvent être résorbées. Le Système de Classification Biopharmaceutique (62) (BCS) permet de classer les substances médicamenteuses en fonction de leur solubilité et de leur perméabilité intestinale. Le BCS tient compte de trois facteurs majeurs pour caractériser le taux d'absorption des traitements sous forme *per os* à libération immédiate (63) :
  - La dissolution,
  - La solubilité,
  - La perméabilité intestinale.

Les substances médicamenteuses sont alors classées comme suivant :

- Classe 1 : forte solubilité – forte perméabilité = molécules apolaires et ionisables,
- Classe 2 : faible solubilité – forte perméabilité = molécules apolaires et non ionisables,
- Classe 3 : forte solubilité – faible perméabilité = substances polaires et ionisables,
- Classe 4 : faible solubilité – faible perméabilité = substances polaires et non ionisables.

Ces différentes classes sont résumées dans la figure 16 (64).

|              |        |            |            |
|--------------|--------|------------|------------|
| Perméabilité | Elevée | Classe II  | Classe I   |
|              | Faible | Classe IV  | Classe III |
|              |        | Faible     | Elevée     |
|              |        | Solubilité |            |

Figure 16 : Différentes classes de molécules définies par les BCS.

- La taille de la molécule : cette notion de « taille » de la molécule est quantifiable par la masse molaire. Si ce paramètre n'a pas d'impact sur l'absorption des molécules lipophiles, il est très important pour les molécules polaires expliquant en partie leur absence d'absorption, c'est par exemple le cas de la Vancomycine (65).
- Influence de la forme galénique sur l'absorption : les formes galéniques telles que les solutions ou suspensions permettent de nous affranchir de l'étape de dissolution alors que les formes gastro-résistantes ou à libération prolongée retardent ou décalent cette étape.

Propres au patient :

- Age et observance du patient,
- Influence de la nourriture sur le temps de vidange gastrique,
- Compétition médicamenteuse (médicaments pouvant influencer sur le pH gastrique, sur la motilité gastrique, pansements gastriques, les chélateurs, etc...).

Le paramètre pharmacocinétique à prendre en compte lors de l'administration orale des médicaments est la biodisponibilité. La biodisponibilité  $F$  se définit comme la fraction de la dose du médicament qui atteint la circulation systémique et la vitesse à laquelle il l'atteint. La biodisponibilité  $F$  est donc la résultante du coefficient de résorption, qui quantifie la fraction de médicament résorbé, et de la fraction du médicament ayant échappé aux différents premiers passages hépatiques de chaque organe impliqué.

On distingue la biodisponibilité absolue et la biodisponibilité relative :

- ❖ La biodisponibilité absolue, est le rapport de la quantité absorbée par une voie d'administration donnée à celle obtenue par voie intraveineuse (IV). Par définition la biodisponibilité par voie IV est de 100%.
- ❖ La biodisponibilité relative, permettant de comparer entre elles deux formes du médicament administrées par deux voies différentes, par exemple voie orale et voie intra-musculaire.

$$F_{absolue} = \left( \frac{AUC \text{ voie orale}}{AUC \text{ voie IV}} \right) * \left( \frac{Dose \text{ administrée IV}}{Dose \text{ administrée orale}} \right)$$

La biodisponibilité absolue est une source majeure de variabilité interindividuelle de l'exposition aux médicaments. En effet, par définition, lorsque  $F = 100\%$  il existe une faible variabilité interindividuelle alors qu'il existe une forte variabilité interindividuelle lorsque  $F$  est faible (par exemple 10%).

Un paramètre à prendre en compte lors de l'absorption orale est le  $T_{lag}$  ou lag time ou temps de latence. Il est défini comme le temps entre le moment de l'administration du médicament et l'apparition des concentrations plasmatiques et n'est applicable que pour les médicaments administrés par voie extra-vasculaires. On parle alors de résorption différée (66).

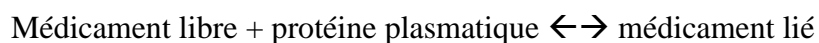
## 2. Distribution

La distribution correspond à la circulation du médicament dans l'organisme (tissus et organes) à partir du compartiment sanguin.

Le principe actif dans le compartiment sanguin peut circuler de plusieurs façons :

- Libre en solution,
- Fixé aux protéines plasmatiques,
- Fixé aux éléments figurés du sang.

La fixation aux protéines plasmatiques est un phénomène dynamique, variable et réversible qui répond à la loi d'action de masse :



Seule la forme libre du médicament est pharmacologiquement active. Les protéines principalement impliquées dans la fixation des médicaments sont l'albumine et l'alpha glycoprotéine acide (Tableau 2). Les acides faibles se fixent préférentiellement à l'albumine, les bases faibles ont tendance à se fixer à l'orosomucoïde (=α<sub>1</sub>-GP) et aux lipoprotéines (67).

Le phénomène de fixation aux protéines plasmatiques est donc une source de nombreuses interactions médicamenteuses. De plus, une forte fixation aux protéines plasmatiques a pour conséquence de limiter la diffusion du médicament en dehors du compartiment plasmatique (68).

| Protéine liante                     | Poids moléculaire                       | Concentration normale |          |
|-------------------------------------|---|-----------------------|----------|
|                                     |   | g/L                   | μM       |
| Albumine                            | ~ 67,000                                | 35-50                 | 500-700  |
| α <sub>1</sub> -glycoprotéine acide | ~ 42,000                                | 0,46-1,0              | 9-23     |
| Lipoprotéines                       | 2x10 <sup>5</sup> – 2,4x10 <sup>6</sup> | Variable              | Variable |

Tableau 2 – Protéines plasmatiques

Par la suite, pour diffuser dans les différents tissus, le médicament doit passer les membranes plasmiques, la diffusion tissulaire dépend de la capacité du médicament à franchir les membranes (68). Les caractéristiques physico-chimiques des molécules, exposées précédemment lors de la phase d'absorption, sont également des éléments cruciaux lors de cette phase.



Le volume de distribution (Vd) se définit comme le volume fictif dans lequel se distribue le médicament pour être en équilibre avec la concentration plasmatique.

Le Vd est le rapport de la dose du médicament sur la concentration plasmatique à l'équilibre (Ceq) :

$$Vd (L) = \frac{dose (g)}{Ceq (\frac{g}{L})}$$

Facteurs de variabilité de la distribution (68) :

- Débit sanguin irriguant le tissu,
- Balance masse maigre/masse grasse,
- Volume tissulaire,
- Transporteurs tissulaires,
- Barrières tissulaires (par exemple la barrière hémato encéphalique),
- Redistribution entre le plasma et les tissus.

### 3. Métabolisation

L'étape de métabolisation correspond aux biotransformations que subissent les médicaments dans l'organisme afin de donner naissance aux métabolites. Le foie est le site principal du métabolisme des médicaments mais il existe également un métabolisme rénal et pulmonaire et intestinal secondairement.

Les métabolites produits peuvent alors être :

- Actifs (ce sont alors des prodrogues),
- Inactifs,
- Toxiques.

Il existe deux grands types de réactions (69):

- Réactions de phase I : entraînent une biotransformation du médicament en un métabolite polaire. Ce sont principalement des réactions d'oxydation mais peuvent être également des réactions de réduction ou d'hydrolyse,  
Les réactions d'oxydation sont principalement dues aux enzymes microsomales. Présentes dans de nombreux tissus, elles sont majoritairement localisées au niveau hépatique et intestinal. La plupart des réactions d'oxydation sont catalysées par les cytochromes P450 (plus de 90%) (70).
- Réaction de phase II : phase de conjugaison qui aboutit à la formation de substances conjuguées, hydrosolubles et donc facilement éliminées par le rein.

Facteurs influençant le métabolisme hépatique :

Certains médicaments peuvent induire ou inhiber l'activité des enzymes métabolisant les médicaments. Un inducteur peut augmenter la synthèse et l'activité enzymatique d'une ou de plusieurs formes des cytochromes P450 et un inhibiteur enzymatique diminue la synthèse et l'activité enzymatique.

L'induction enzymatique conduit généralement à une diminution de l'activité du médicament et l'inhibition enzymatique à une augmentation de l'activité (sauf concernant les prodrogues).

Cependant, certains facteurs comme l'âge, l'insuffisance hépatique ou les facteurs génétiques peuvent influencer l'étape de métabolisation. Il existe également de nombreuses variabilités inter individuelles.

#### 4. Elimination

Elle correspond à l'étape finale d'excrétion ou d'élimination du médicament (sous forme inchangée et de ses métabolites) de l'organisme. Toute altération du fonctionnement de l'organe responsable de l'élimination entraîne une diminution de l'élimination et un risque de toxicité

potentielle. L'élimination des médicaments et de ses métabolites est principalement réalisée par la voie urinaire et la voie biliaire (70).

Un paramètre important de l'étape d'élimination est la clairance soit le volume sanguin totalement débarrassé d'une substance par unité de temps (mL/min).

L'élimination rénale peut se faire par filtration glomérulaire ou sécrétion tubulaire.

L'élimination biliaire correspond à l'élimination par la bile dans le duodénum où une nouvelle résorption est possible (cycle entéro-hépatique).

La clairance d'un organe répond à la formule :

$$Cl = Q \times E$$

Avec Q = débit sanguin irriguant l'organe et E = coefficient d'extraction

Facteurs limitants :

- Age,
- Insuffisance rénale et/ou hépatique.

## B. PARTICULARITES PHARMACOCINETIQUES DU SUJET OBESE

### 1. Absorption

Peu de données existent dans la littérature, mais les articles disponibles ne semblent pas montrer de différences d'absorption entre le patient obèse et le patient de corpulence normale (71). Il n'a pas non plus été démontré de différence de biodisponibilité orale chez le patient obèse (71).

Cependant, une étude menée par A. Maddox *et al.* portant sur 31 sujets obèses et 31 non obèses a démontré un retard modéré de la vidange gastrique chez les sujets obèses après administration d'un repas composé d'aliments solides et liquides. Une augmentation du temps de latence de la vidange gastrique de 39% a été observée chez les sujets obèses après administration d'aliments

solides (72). Ce délai de vidange gastrique pourrait être lié à l'augmentation du volume de la vésicule biliaire et à la réduction de la vidange post prandiale de la vésicule biliaire chez le sujet obèse (73).

Maddox *et al.* ont également suggéré que le retard de vidange gastrique contribuait au reflux gastro-œsophagien et pouvait entraîner des modifications de l'absorption des médicaments par voie orale (72).

Certaines voies d'administration sont néanmoins à éviter. En effet, la voie intramusculaire n'est pas recommandée chez les patients obèses, du fait des risques d'injection intralipomateuse. La voie sous cutanée est également à proscrire du fait de l'imprévisibilité de la traversée de la couche lipidique sous-cutanée (74).

La voie transdermique est elle aussi à éviter car les systèmes transdermiques ne sont pas adaptés : mauvaise diffusion à travers la couche lipidique et adhésion des systèmes à la peau (75).

Les voies orale et intraveineuse sont donc à privilégier chez le sujet obèse.

## 2. DISTRIBUTION

Des études menées sur des patients souffrant d'obésité morbide ont démontré que les concentrations d' $\alpha$ -glycoprotéine acide peuvent doubler par rapport aux sujets de poids normal (76). Ce qui entrainerait donc une diminution de la fraction libre, active, des bases faibles qui se lient à cette protéine (77).

Les concentrations en albumine semblent inchangées chez le patient obèse (78).

Parallèlement, l'excès de cholestérol, triglycérides et d'acides gras libres plasmatiques entraînerait un déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques des médicaments par un mécanisme de compétition aboutissant à une augmentation de leur fraction libre (79,80).

L'augmentation du rapport masse grasse/masse maigre entraîne une augmentation du volume de distribution (Vd) des substances lipophiles (80). Néanmoins, la masse adipeuse étant

composée d'environ 30 % d'eau, le Vd des médicaments hydrophiles peut également être augmenté (81).

D'autres facteurs hémodynamiques rencontrés chez le sujet obèse pourraient également modifier la distribution dans l'organisme. En effet, le volume sanguin total et la taille des organes augmentent avec l'obésité. Ces modifications sont à l'origine d'une augmentation du volume du compartiment central. Il peut donc être nécessaire d'administrer une dose initiale plus importante d'un médicament pour obtenir le même effet pharmacologique. Néanmoins, chez les sujets obèses, l'augmentation du volume de distribution à l'équilibre d'un composé donné dépend de l'affinité relative du composé pour les différents tissus (77).

L'obésité entraîne également une augmentation du débit cardiaque (77), ce qui pourrait modifier la cinétique des médicaments.

### 3. METABOLISATION ET ELIMINATION HEPATIQUE

Le foie du sujet obèse est significativement plus gros que celui du sujet de corpulence normale, en raison de l'augmentation de la taille et du nombre de cellules parenchymateuses (77).

Des modifications pouvant altérer le fonctionnement hépatique et la clairance sont retrouvées chez les patients obèses. En effet, une augmentation de plus de 20% du flux sanguin splanchnique est observée chez l'obèse (79). De plus, le foie des personnes obèses subit des infiltrations graisseuses (77,82) qui peuvent entraîner des lésions, notamment chez les sujets souffrant d'obésité morbide, et significativement altérer le métabolisme hépatique (71).

La stéatose hépatique non alcoolique (Non-Alcoholic Steato Hepatitis NASH), due à l'excès de triglycérides intra hépatiques, est fréquemment retrouvée chez le sujet obèse (82). En effet, jusqu'à respectivement 20% de la population obèse et 50% des patients atteints d'obésité morbide souffrent de NASH (83).

#### a. Réactions de phase I

Les réactions métaboliques de phase I impliquent les cytochromes P450. Plusieurs CYP P450 ont fait l'objet d'études chez l'obèse.

##### **CYP3A4**

Un test respiratoire à l'érythromycine marquée au carbone 14 a permis de mesurer l'activité du CYP3A4. Ce test a permis de démontrer que l'obésité est significativement associée à une réduction de l'activité du CYP3A4 (52–54)

De la même façon, la clairance du triazolam est significativement plus faible chez les patients obèses (83,84). Une étude menée par Caraco *et al.* a également démontré un ralentissement du métabolisme de la carbamazépine, molécule fortement métabolisée par le CYP3A4 (85).

Une étude menée par J. Rodriguez-Morato *et al.* sur des métabolites morphiniques, a mis en évidence une diminution d'activité du CYP3A4 chez les patients souffrant d'obésité morbide par rapport aux patients de corpulence normale (86).

La clairance de l'alfentanyl, majoritairement métabolisé par le CYP3A4 est divisée par deux chez le sujet obèse par rapport au sujet non obèse (83).

Néanmoins, les clairances du trazodone et du docetaxel sont significativement inchangées chez le sujet obèse par rapport au sujet non obèse (83,87).

Dans une étude menée par Cornelis Smit *et al.* chez les patients souffrant d'obésité morbide, la clairance du midazolam semble inchangée par rapport aux sujets de corpulence normale. Etant donné que le midazolam est considéré comme ayant un coefficient d'extraction hépatique intermédiaire, il est possible que l'activité diminuée du CYP3A4 soit compensée par une augmentation de la taille du foie ou du débit sanguin hépatique (88).

Pour résumer, de nombreuses études menées chez l'animal et chez l'humain *in vitro* ont montré une activité réduite du CYP3A4 en lien avec l'obésité ou la stéatose hépatique non alcoolique (88).

## CYP2D6

L'activité de cette isoforme tout comme les autres cytochromes diffère grandement entre les individus en raison de polymorphismes génétiques. Cependant, le polymorphisme du CYP2D6 représente l'un des exemples les mieux étudiés et les mieux compris des variations pharmacogénétiques dans le métabolisme médicamenteux (89).

Deux substrats du CYP 2D6, la dexfenfluramine et le nébivolol ont fait l'objet d'études pharmacocinétiques comparatives entre le sujet obèse et le sujet non obèse et une clairance augmentée de la dexfenfluramine a été mise en évidence chez le sujet obèse. De la même façon, la clairance hépatique du nébivolol est plus élevée chez les sujets obèses (83,87). Cependant, étant donné que la clairance totale du nébivolol est élevée ( $> 1$  L/min), l'augmentation de clairance est peut-être davantage le reflet d'une augmentation du flux sanguin hépatique plutôt que d'une augmentation du métabolisme du cytochrome (83,87).

Bien que les données de la littérature divergent, nombreuses sont les études qui n'ont pas démontré de corrélation entre l'IMC et l'activité du CYP 2D6 (86,90,91). Et notamment une étude menée par V.Krogstad *et al.* sur le bufuralol, un antagoniste des récepteurs  $\beta$  adrénergiques métabolisé par le CYP 2D6 (90).

## CYP2C9

Quatre substrats du CYP2C9 ont été testés dans l'étude menée par C.Lloret Linearers *et al.* : ibuprofène, phénytoïne, glimépiride et glipizide.

Une augmentation significative de la clairance de la phénytoïne et de l'ibuprofène chez les patients obèses a été démontrée (83,87). Une augmentation de l'activité du CYP2C9 a également été mise en évidence dans une revue systématique (91).

Néanmoins, aucune augmentation significative de l'activité du CYP2C9 n'a été montrée sur le glimépiride et le glipizide (83,87) tout comme sur le losartan (86).

Une corrélation entre obésité et modification de l'activité du CYP2C9 semble donc difficile à mettre en évidence.

## CYP1A2

Une revue systématique montre que l'obésité semble diminuer l'activité du CYP1A2 (91), tandis qu'une étude menée par Rodríguez-Morató *et al.* ne semble pas montrer de différence d'activité chez le sujet obèse (86).

D'autres études montrent une tendance à une légère augmentation des clairances des substrats et donc de l'activité du CYP1A2 (83). Après correction sur le poids corporel, les données concernant l'effet du poids sur la clairance restent cependant contradictoires (83,87).

### **CYP2E1**

Des études ont été menées sur la chlorzoxazone, substrat hautement sélectif du CYP2E1, et ont démontré une augmentation de la clairance de la chlorzoxazone induisant un accroissement de l'activité du CYP2E1 chez le sujet obèse (71,74,82,83,87) ce qui pourrait donc entraîner une diminution de l'efficacité des médicaments substrats du CYP2E1 administrés chez le sujet obèse (82). Après normalisation sur le poids corporel, la clairance est plus ou moins égale entre les populations obèse et non obèse, ce qui induit une augmentation de l'activité du CYP2E1 avec le poids corporel. Les infiltrations graisseuses du foie, suspectées d'être augmentées avec le poids, pourraient donc être la cause sous-jacente de l'augmentation de l'activité du CYP2E1 avec le poids (83).

Les auteurs ont conclu que l'augmentation de l'activité du cytochrome pouvait prédisposer les sujets obèses à la production de métabolites toxiques (71).

#### **b. Réactions de phase II**

Les réactions de conjugaison semblent augmentées chez le sujet obèse morbide (88).

Une augmentation significative de la clairance du paracétamol est observée chez les sujets obèses en comparaison avec les sujets non obèses, induisant une augmentation de la glucuronidation (87).

Une revue de la littérature semble montrer une augmentation de la clairance de l'oxazépam et du lorazépam, excrétés principalement sous forme de glucuronoconjugués (71). D'autres articles ont également mis en évidence une augmentation significative de la clairance de ces deux molécules chez le sujet obèse en comparaison avec le sujet de corpulence normale (83,87). D'après ces observations, les auteurs en ont donc conclu que l'obésité est associée à une augmentation de la capacité de conjugaison et que celle-ci est proportionnelle au poids total (83,87).



Cependant, de récentes études menées sur la morphine ont montré des résultats étonnants. En effet, des concentrations plus élevées de morphine-6-glucuronide, métabolite actif majeur de la morphine, ont été retrouvées chez le sujet obèse en comparaison avec le sujet non obèse (88).

Chez les patients obèses ou en surpoids, la clairance du busulfan (marqueur de l'activité du glutathion) est significativement augmentée par rapport aux sujets de corpulence normale. Elle est cependant inférieure lorsqu'elle est ajustée au poids corporel (84).

Concernant la P-glycoprotéine (P-gp), la clairance de la digoxine, substrat majeur, est comparable entre le sujet de poids normal et le sujet obèse. Par ailleurs, la perte de poids, et notamment de masse grasse, ne modifie ni les concentrations, ni la clairance de la digoxine administrée par voie intraveineuse, supposant l'absence d'influence de la masse grasse sur l'activité de la P-gp (84).

#### 4. ELIMINATION RENALE

Les données de la littérature existantes à ce sujet divergent. En effet, des médicaments tels que certains antibiotiques et les héparines de bas poids moléculaire qui sont éliminés par filtration glomérulaire ont une clairance augmentée chez le sujet obèse (84). Dans une étude menée par G. Cheymol *et al.* en 1988, parmi les molécules hydrophiles étudiées, la majorité d'entre elles présentaient une clairance totale significativement augmentée chez le sujet obèse (92). Les auteurs ont conclu que cela pouvait être partiellement expliqué par une augmentation de la filtration glomérulaire, du fait que la clairance de la créatinine est souvent augmentée chez le sujet obèse en comparaison avec le sujet non obèse (92). Davis *et al.* et Stockholm *et al.* ont également montré une augmentation de la filtration glomérulaire, par le biais de la mesure de la clairance de la créatinine, chez les femmes obèses en comparaison avec les femmes de poids normal (71). D'autres études ont aussi mis en évidence une augmentation de la clairance de la créatinine chez les sujets obèses (93,94). Néanmoins, des études menées sur la ciprofloxacine, le lithium et la gentamicine n'ont pas montré de différence significative de clairance de la créatinine chez le sujet obèse comparé au sujet de poids normal (82). Une étude menée sur la clairance du carboplatine n'a pas non plus démontré de différence significative chez le sujet obèse (95).

Finalement, la majorité des études ont montré une augmentation des valeurs de clairances avec le poids, induisant une augmentation de filtration glomérulaire chez le sujet obèse (83). Néanmoins, après normalisation sur le poids, l'obésité ne semble pas liée à un excès de filtration glomérulaire (84).

En effet, les modifications physiologiques liées à l'obésité, telle que le débit de filtration glomérulaire, n'augmentent pas de façon linéaire avec le poids corporel total, de la même façon que la masse musculaire n'augmente pas de manière proportionnelle avec le poids (84). La clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft & Gault et corrélée au poids surestime la clairance des sujets obèses (84,96), tandis que l'équation MDRD tenant compte de l'âge, du sexe, de la créatininémie et de l'ethnie, risque de sous-estimer l'augmentation du DFG lié à l'obésité (84). Une étude menée par Mary A. Winter *et al.* semble, elle, prouver que l'équation de Cockcroft & Gault pourrait être utilisée, avec précaution, chez les patients en surpoids, obèses et en situation d'obésité morbide en utilisant le poids ajusté ou Adjusted Body Weight (ABW 0,4) à la place du poids réel (96) avec  $ABW = IBW + 0,4 (TBW - IBW)$  (TBW : Total Body Weight : ou poids corporel total soit le poids réel du patient ; IBW : Ideal Body Weight ou poids corporel idéal).

La formule de Salazar-Corcoran semble plus adaptée afin d'estimer la clairance de la créatinine chez le sujet obèse (97). Toutefois, elle devrait être utilisée avec précaution car une étude menée par Demirovic *et al.* en 2009 a conclu à une surestimation de la clairance de la créatinine avec la formule de Salazar-Corcoran dans la population de patients étudiés (98).

## C. EFFETS PHYSIOLOGIQUES ET METABOLIQUES ATTENDUS DU RYGB

Comme précédemment indiqué, la chirurgie bariatrique de type RYGB peut entraîner des modifications physiologiques et métaboliques. Concernant l'impact de ce type de chirurgie sur la pharmacocinétique des médicaments et plus précisément l'absorption, il existe plusieurs facteurs limitants :

- La dissolution/ désintégration,
- Le mélange gastrique,
- Le temps de vidange.

L'estomac joue un rôle d'organe de réserve dans lequel les composants ingérés sont mélangés avec le fluide gastrique composé d'acide gastrique, d'enzymes, d'électrolytes et de mucus. Les glandes oxyntiques (ou fundiques) localisées au niveau du fundus et du corps de l'estomac permettent de réguler l'acidité gastrique en sécrétant de l'acide chlorhydrique par les cellules pariétales. Cette sécrétion permet de maintenir le pH gastrique entre 1,5 et 1,9 (99). La gastrine, sécrétée par les cellules G de l'antrum gastrique et du duodénum, stimule la sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales gastriques (100).

Du fait des modifications anatomiques induites par le RYGB, N. Steenackers *et al.* ont pu supposer que la sécrétion d'acide gastrique était diminuée voire absente au niveau de la « poche gastrique » créée par l'opération (99). Une étude menée sur 37 patients après RYGB par Robson K. Ishida *et al.* a, elle, mis en évidence un pH neutre dans la poche gastrique formée ( $\text{pH} = 7 \pm 0,2$ ) contre un pH acide dans la partie gastrique exclue par le RYGB ( $3,3 \pm 2,2$ ) (101). Cette augmentation du pH gastrique est également accentuée par la prescription d'Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) souvent préconisé en post-opératoire. Une étude histologique a pourtant mis en évidence la présence de cellules pariétales dans la poche gastrique qui seraient caractérisées par une expression accrue de la pompe  $\text{H}^+/\text{K}^+$  ATPase, tandis que les cellules productrices de gastrine seraient absentes de la poche gastrique (99). Les hypothèses physiologiques envisagées pour le tractus gastro intestinal après RYGB sont illustrées par la figure 17.

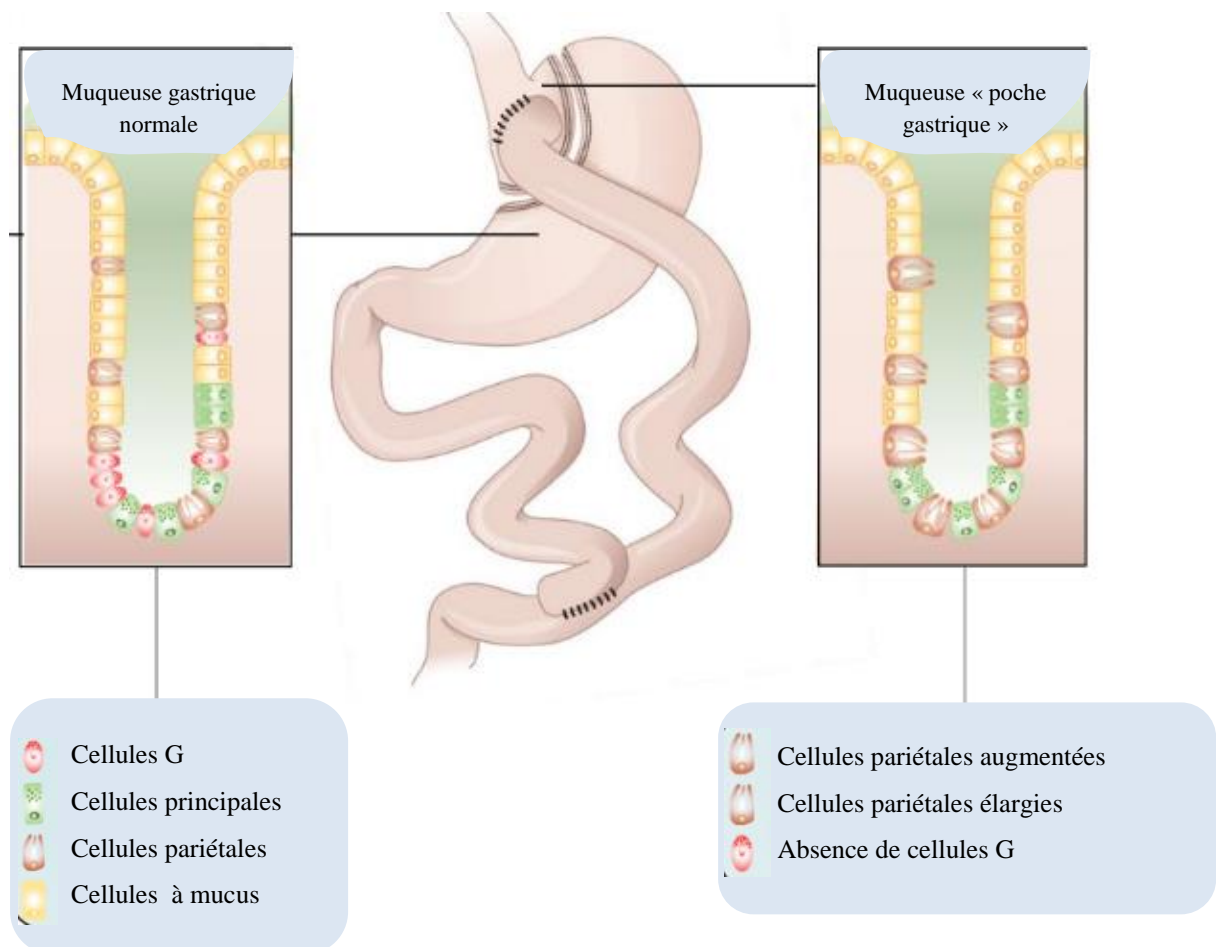


Figure 17 - Adaptations physiologiques potentielles après RYGB (99)

Ces hypothèses nous permettent donc de supposer une modification dans la désintégration et la dissolution des thérapeutiques. En effet, la vitesse de désintégration dépend de la forme galénique mais également du pH gastrique et du mélange gastrique (102).

Théoriquement on peut donc supposer qu'il y ait une augmentation de la solubilisation des molécules basiques (l'augmentation du pH favorisant l'état non ionisé de la molécule) et une diminution de la solubilisation des molécules acides (l'augmentation du pH favorisant l'état ionisé de la molécule) chez le sujet ayant subi un RYGB (102).

Le mélange gastrique, paramètre clé permettant le processus de désintégration, est considérablement réduit du fait du faible volume d'estomac restant. C'est pour cela que l'administration de formes liquides ou solides broyables sont à privilégier chez les patients ayant subi un RYGB (103).

On peut également supposer que les médicaments ayant une résorption gastrique pourraient subir des modifications d'absorption. En effet, actuellement, peu de médicaments sont absorbés au niveau gastrique notamment du fait de la faible surface d'absorption et du temps de transit court. Le RYGB, du fait de la réduction conséquente de l'estomac en une poche gastrique et de la réduction du temps de transit gastrique, pourrait diminuer l'absorption de ces médicaments. D'autre part, l'augmentation du pH dans la poche gastrique restante réduirait l'absorption gastrique des acides faibles. De plus, en réduisant la surface de la membrane gastrique en contact avec les principes actifs, on réduit également le nombre de transporteurs qui pourraient être impliqués dans le transport actif des molécules.

On peut donc supposer que les médicaments à absorption gastrique, bien que minoritaires, seront particulièrement à risque de malabsorption après une procédure de type RYGB.

Le temps de vidange gastrique après RYGB est variable (104). D'un point de vue physiologique, la formation d'une petite poche gastrique dénuée des capacités de distension, de stockage, de la zone d'activité pacemaker (zone électrogénique située au niveau de la grande courbure corporelle générant des contractions de forte amplitude permettant le broyage des aliments ingérés (105)) et du pyllore pourrait entraîner une accélération de la vidange gastrique et un transit rapide des nutriments vers le jéjunum (99). D'un point de vue pharmacocinétique, la vidange gastrique influe sur l'absorption des médicaments présentant une grande solubilité aqueuse et une grande perméabilité membranaire comme par exemple le paracétamol. F. Saint-Marcoux a donc supposé que la modification de la vidange n'avait pas d'impact sur la quantité totale de médicament absorbée (pas de modification d'AUC) mais plutôt sur le délai d'absorption (102).

De plus, lors du RYGB, une grande partie de l'estomac, le duodénum et une petite portion du jéjunum proximal, sites majeurs de l'absorption médicamenteuse, sont dérivés, réduisant ainsi les zones d'échange avec la muqueuse (102,104). Bien que la partie proximale de l'intestin présente la surface d'échange la plus importante par unité de longueur, en cas de RYGB et donc de court-circuit de cette zone, il a été décrit de longue date un phénomène d'adaptation de l'intestin permettant d'augmenter les surfaces d'échange dans l'intestin restant (102).

Les procédures impliquant une dérivation intestinale telles que le RYGB semblent donc amenées à réduire l'absorption, car elles modifient la phase de solubilisation, diminuent le

temps de vidange gastrique, réduisent la longueur intestinale, diminuent le transit intestinal et le contact avec la muqueuse (102).

### 1. Effets sur la sécrétion d'enzymes

Théoriquement, le RYGB pourrait impacter la sécrétion d'enzymes gastriques telles que la lipase gastrique et le pepsinogène. Par ailleurs, la diminution de sécrétion d'acide gastrique pourrait affecter la conversion du pepsinogène en pepsine active. Sans pepsine active, les molécules protéiniques resteraient intactes et contourneraient l'absorption (99).

Après RYGB, l'interaction avec les enzymes pancréatiques et les sécrétions biliaires est retardée du fait du réarrangement intestinal. Le court-circuit duodéal empêche le contact initial entre les nutriments et les cellules neuroendocrines qui stimulent les sécrétions pancréatiques et biliaires (99). De plus, la présence d'aliments non digérés dans la partie distale de l'intestin grêle pourrait déclencher une sécrétion accrue d'hormones (PYY ou peptide YY, GLP1 ou Glucagon-Like Peptide 1) qui inhibent les sécrétions et la motilité, maximisant ainsi l'absorption (99). De même, ces deux hormones entraînent la satiété, contribuant ainsi à l'efficacité du RYGB (99).

Une étude menée par Ito et Mason a montré la réduction des sécrétions pancréatiques après bypass gastrique. Cette réduction pourrait donc affecter la digestion des macronutriments aboutissant à la malabsorption de nutriments (99). Par ailleurs, différentes études ont montré une augmentation des quantités plasmatiques d'acides biliaires après RYGB (99).

### 2. Absorption vitaminique

Des déficits nutritionnels ont été rapportés chez les patients ayant subi des procédures restrictives et malabsorptives (106).

En effet, après RYGB, la digestion des protéines, glucides et lipides est retardée jusqu'à ce que la nourriture ingérée rentre en contact avec les enzymes pancréatiques et les sécrétions biliaires dans la partie commune distale d'intestin grêle située après l'anse gastrique créée (99). Par conséquent, le retard de digestion des lipides peut résulter en la malabsorption de vitamines liposolubles (Vitamines A, D, E et K) qui, à leur tour, peuvent affecter l'absorption d'autres nutriments (notamment le calcium).

Une supplémentation systématique en vitamine D par voie orale est recommandée soit de façon quotidienne (au moins 800 UI de vitamine D/j), soit à la dose de 100 000 UI tous les mois ou plus espacée en fonction du dosage de 25 0H vitamine D. Une supplémentation en calcium doit être aussi associée à la vitamine D (107).

De plus, des sites majeurs de l'absorption des nutriments sont court-circuités du fait du RYGB (Figure 18) (99) entraînant ainsi la survenue de nombreuses carences vitaminiques, et notamment en fer, vitamine B12, vitamine B9 (pouvant entraîner une anémie) (106) mais aussi dans une moindre mesure en vitamine B1 et B6 (108).

Alcool – Cuivre – Fluorure – Iodure - Molybdène

Biotine – Calcium – Cuivre – Folates – Fer –  
Magnésium – Vitamine B3 – Phosphore –  
Riboflavine – Sélénium – Vitamine B1 – Vitamine A  
– Vitamine D – Vitamine E – Vitamine K

Acides aminés – Biotine – Calcium – Chrome –  
Folates – Fer – Lipides – Magnésium – Manganèse –  
Monosaccharides – Molybdène – Vitamine B3 –  
Vitamine B5 – Di ou tri peptides – Phosphore –  
Riboflavine – Vitamine B1 – Zinc – Vitamine A –  
Vitamine B6 – Vitamine C – Vitamine D – Vitamine  
E – Vitamine K



Figure 18 - Sites d'absorption des macro et micronutriments après RYGB

Le type de salification des électrolytes semble avoir un impact sur leur absorption. En effet, l'absorption du calcium carbonate dépend de l'acidité du milieu alors que ce n'est pas le cas du calcium citrate. Une étude menée chez des patients ne produisant pas d'acide chlorhydrique a mis en évidence une biodisponibilité de 4% pour le calcium carbonate contre 45% pour le calcium citrate (106). Afin de pallier à ce déficit, le calcium citrate est à privilégier chez les patients souffrant particulièrement d'hypocalcémie après RYGB.

En outre, le duodénum, court-circuité par le RYGB, est un des sites majeurs de l'absorption du fer. En effet, pour être absorbé, le fer doit être sous forme de fer ferreux ( $Fe^{2+}$ ). Néanmoins, la majorité du fer ingéré se trouve sous forme ferrique ( $Fe^{3+}$ ) et est par la suite réduit en fer ferreux grâce à l'acidité gastrique (106). Les auteurs conseillent donc l'administration, chez les patients ayant subi un bypass gastrique, de sels de fer combinés avec de la vitamine C afin de faciliter l'absorption (106).

En cas de déficit en fer, une supplémentation peut être prescrite par voie orale à la dose de 60 à 200 mg de fer, à distance de la prise d'aliments inhibant son absorption (thé, végétaux, notamment riches en fibres), les sels ferreux étant déjà faiblement absorbés (10 à 20% de la dose ingérée) chez le sujet non obèse (109). Une supplémentation IV peut être proposée en cas d'échec et/ou intolérance à la supplémentation par voie orale (107).

Le déficit en vitamine B12 est également extrêmement fréquent après RYGB (107). En effet, l'absorption de vitamine B12 est dépendante d'une part de la présence du facteur intrinsèque produit par les cellules pariétales de l'estomac et d'autre part de la présence d'acide chlorhydrique, qui sont tous deux déficitaires après RYGB (106). Une supplémentation systématique en vitamine B12 est recommandée à la dose quotidienne de 250  $\mu g/j$  à 350  $\mu g/j$  ou à une dose hebdomadaire de 1 à 2 ampoules de vitamine B12 de 1000  $\mu g$  par voie orale (107).

En conclusion, La HAS (24) recommande le recours à une supplémentation systématique après chirurgie malabsorptive dont la durée ne peut être précisée (à vie par défaut) : multivitamines, calcium, vitamine D, fer et vitamine B12. Après chirurgie restrictive, les supplémentations sont discutées en fonction des résultats cliniques et biologiques du patient. En cas de situation particulière, il est recommandé de renforcer les supplémentations : en vitamine B1 si vomissements ou complication chirurgicale avec nutrition parentérale ou amaigrissement rapide, en vitamine B9 si grossesse, fer si femme réglée ou grossesse, etc...



Une étude menée par M. R. Matrana *et al.* recommande également cette supplémentation multivitaminique à vie après RYGB et met l'accent sur l'importance de l'éducation des patients dans cette population spécifique afin de comprendre l'importance de la supplémentation vitaminique avant chirurgie mais aussi tout au long de la période post opératoire et au-delà (108).

### 3. Contre-indications médicamenteuses

Après RYGB et du fait de la formation d'une « poche gastrique », certains médicaments gastrotoxiques sont fortement déconseillés et doivent être évités dans la mesure du possible (Aspirine, Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS), corticoïdes) (110). En effet, un cas d'ulcération gastrique a été rapporté après bypass gastrique et utilisation d'AINS. C'est pourquoi certains auteurs recommandent alors d'avoir recours à des alternatives thérapeutiques pour le traitement de la douleur : paracétamol, tramadol ou opioïdes (106).

La question se pose alors pour les traitements anti inflammatoires, en cas de prise de corticoïdes au long cours dans le cadre d'une maladie auto immune, par exemple.

Une étude menée par Kaplan *et al.* a mis en évidence chez 31 patients atteints de Lupus Erythémateux Disséminé (LED) ayant subi un RYGB ou une sleeve gastrectomie et dont les  $\frac{3}{4}$  étaient immunodéprimés au moment de l'intervention, des complications post opératoires précoces chez 13% d'entre eux. Les auteurs ont également mené une analyse chez plus de 60 000 patients ayant subi un RYGB ou une sleeve gastrectomie et ont confirmé leur hypothèse selon laquelle la prise chronique de stéroïdes était associée à une augmentation des complications graves et de la mortalité (111).

La prise de corticoïdes au long cours devrait donc être discutée au cas par cas, et les patients devraient être informés des risques et bénéfices thérapeutiques.

Les bisphosphonates pourraient également, du fait de la taille réduite de l'estomac, augmenter le risque d'ulcère gastro-intestinal (106). Comme les patients ayant subi un RYGB sont à risque d'ostéoporose du fait de la diminution d'absorption du calcium, des alternatives thérapeutiques pourraient être envisagées (teriparatide, raloxifène chez la femme, etc...) (106).

Après chirurgie malabsorptive, en prévention de la lithiase biliaire et en l'absence de cholécystectomie, la prescription d'acide ursodesoxycholique à la dose de 600 mg/j pendant 6 mois peut être proposée (hors AMM) (24).

En outre, après RYGB, il existe un risque de survenue d'ulcère peptique de l'anastomose gastro-jéjunale. En effet, bien qu'elles semblent être moindres dans la poche gastrique, les sécrétions acides rentrent directement en contact avec l'anse jéjunale dépourvue de sécrétion alcaline biliaire ou pancréatique capables de neutraliser cette acidité (112).

#### 4. Interactions avec l'alcool

Le RYGB est associé à un risque accru de dépendance à l'alcool. En effet, le RYGB particulièrement, plus que les autres techniques de chirurgie bariatrique, accélère le passage du bolus alimentaire de la poche gastrique formée au jéjunum où 80% de l'alcool est absorbé. De plus, la diminution du volume gastrique réduit considérablement la quantité d'alcool déshydrogénase gastrique disponible, influençant la première étape du métabolisme de l'alcool. Après RYGB, on retrouve un pic de concentration plasmatique d'alcool plus précoce et plus important par rapport aux patients n'ayant pas subi de chirurgie bariatrique. Cette modification pharmacocinétique de l'alcool intensifie la sensation d'ivresse, qui apparaît déjà après une consommation modérée d'alcool (113).

Les patients devraient donc également être attentifs dans le cas de prise de traitements comportant des excipients tels que l'alcool.

Les modifications physiologiques étant plus marquées avec le RYGB qu'avec les autres techniques de chirurgie bariatrique, c'est pour cela que cette technique chirurgicale est ciblée dans cette étude.

## D. PARTICULARITES PHARMACOCINETIQUES DE LA CHIRURGIE BARIATRIQUE – MODIFICATIONS D'ABSORPTION INDUITES PAR LE RYGB

### 1. Données in vitro

Il a donc été décrit précédemment que le bypass gastrique Roux-en Y pouvait entraîner des altérations physiologiques et métaboliques de l'absorption des nutriments. Par conséquent, il semble donc évident que le RYGB puisse également affecter l'absorption des médicaments administrés par voie orale.

Bien que peu nombreuses, quelques études ont été menées *in vitro*, notamment par Seaman *et al.* sur la dissolution des traitements à libération immédiate utilisés en psychiatrie (114). En utilisant des milieux mimant les conditions de dissolution gastriques (pH 1,2 soit le groupe contrôle) et intestinales (pH 6,8 soit le groupe post RYGB), une modification de dissolution entre les deux milieux a été constatée sur 12 des 22 molécules testées (114). Cette étude, bien qu'ayant confirmé que la solubilité des traitements utilisés en psychiatrie peut être altérée par le RYGB, n'a pas montré de modifications d'absorption. De plus, dans le cadre de l'étude, les auteurs ayant considéré qu'écraser les comprimés reflétait les pratiques cliniques courantes, tous les traitements étaient ainsi écrasés avant d'être mis en contact avec les différents milieux.

Bien qu'initiant une approche des conditions de dissolution et d'absorption des traitements chez le sujet ayant subi un RYGB, cette étude n'est pas extrapolable à la pratique clinique. En effet, bien que dans le cas de cette étude et parmi les molécules testées 5 puissent être écrasées d'après les données de la SFPC (Paroxetine, Sertraline, Lorazepam, Clozapine, Oxcarbazepine) (115), tous les traitements ne peuvent pas être écrasés au risque de modifier la galénique. De plus, l'absorption ne se résume pas uniquement à la dissolution des thérapeutiques.

Une autre étude, publiée en 2019 et menée par Yska *et al.* avait pour objectif de simuler un modèle gastro-intestinal (GISS) mimant les conditions avant et après RYGB afin d'étudier la dissolution et la disponibilité du métoprolol (comprimés à libération immédiate et à libération modifiée) (116). Le métoprolol est un  $\beta$  bloquant cardiosélectif lipophile, substance de classe 1 du Biopharmaceutics Classification System (BCS).

Les auteurs ont alors émis l'hypothèse que la solubilité, la perméabilité et la formulation galénique pouvaient aider mais ne permettaient pas de prédire l'exposition au médicament après RYGB. Le GISS est une méthode de dissolution permettant de simuler les conditions dans les

différentes sections du tube digestif avant (estomac, duodénum, jéjunum, iléon et colon) et après RYGB (poche gastrique, jéjunum, iléon et colon). Les paramètres pris en compte sont le volume de segment gastro intestinal, le volume total, le temps de résidence, le pH, l'agitation et l'osmolarité. Cette étude a permis aux auteurs de mettre en évidence, dans les conditions créées par leur modèle *in vitro* GISS, une dissolution adéquate du métoprolol à libération immédiate et modifiée, sous entendant ainsi que les patients ayant subi une opération de type RYGB ne devraient pas avoir de problème de biodisponibilité du métoprolol (116).

Cette étude nous permet ainsi d'entrevoir le comportement du médicament après RYGB tout en conservant sa forme galénique et en tenant compte de plusieurs paramètres approchant les conditions réelles et non plus seulement de la dissolution. Les auteurs invitent dans ce sens le pharmacien à jouer un rôle clé dans l'optimisation thérapeutique après chirurgie bariatrique.

## 2. Données *in vivo*

Les études menées *in vivo* paraissent donc nécessaires afin de prédire le comportement du médicament et confirmer la théorie approchée *in vitro* selon laquelle le RYGB pourrait modifier l'absorption et la biodisponibilité de certains traitements.

Parmi les données disponibles, nombreuses sont celles qui sont contradictoires. En effet, certaines études montrent une augmentation de biodisponibilité tandis que d'autres concluent à une diminution ou même à l'absence de modification de biodisponibilité en fonction des molécules étudiées (tableau 3).

| Modifications de biodisponibilité | Molécules                        | Références                   |
|-----------------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| Diminution                        | Azithromycine                    | (117)                        |
|                                   | Amoxicilline                     | (118)                        |
|                                   | Nitrofurantoïne                  | (118)                        |
|                                   | Ciclosporine A                   | (119)                        |
|                                   | Tacrolimus                       | (120)                        |
|                                   | Sirolimus                        | (120)                        |
|                                   | Acide mycophenolique             | (120)                        |
|                                   | Metoprolol (Libération Modifiée) | (121)                        |
|                                   | Sertraline                       | (122) (attention variations) |
|                                   | Venlafaxine                      | (122)                        |
|                                   | Duloxetine                       | (122)                        |
|                                   | Citalopram                       | (122)                        |
|                                   | Escitalopram                     | (122)                        |
|                                   | Tamoxifène                       | (123)                        |
| Posaconazole                      | (124)                            |                              |
| Omeprazole                        | (125)                            |                              |
| Augmentation                      | Paracétamol                      | (126)                        |
|                                   | Morphine orale (solution)        | (127)                        |
|                                   | Metformine                       | (128)                        |
| Pas de modification               | Caféine                          | (129)                        |
|                                   | Tolbutamide                      | (129)                        |
|                                   | Omeprazole                       | (129)                        |
|                                   | Dextrométhorphan                 | (129)                        |

|                                  |                 |       |
|----------------------------------|-----------------|-------|
|                                  | Midazolam       | (129) |
|                                  | Fenofibrate     | (124) |
|                                  | Levothyroxine   | (130) |
| Variabilités inter individuelles | Metoprolol (LI) | (121) |
|                                  | Atorvastatine   | (131) |

Tableau 3 – Variations constatées de biodisponibilité après RYGB par molécule

Cependant, les données de la littérature semblent s'accorder sur certains points clés :

- Chez le sujet ayant subi un RYGB, les formes à libération immédiate paraissent plus adaptées (74,102,121).

En effet, la plupart des études sont menées sur des médicaments administrés sous forme de solution (126,127).

Par exemple, une étude menée chez 30 patients souffrant d'obésité morbide afin d'étudier les paramètres pharmacocinétiques de la morphine orale avant et après RYGB (127) a démontré que le RYGB augmentait significativement les taux d'absorption de morphine orale et d'exposition systémique. En effet, six mois après chirurgie, les paramètres Tmax et Cmax étaient respectivement 7,5 fois moins et 3,3 fois plus importants qu'avant chirurgie (127).

Ces changements pourraient être expliqués par l'utilisation de morphine sous forme de solution buvable dans l'étude, entraînant ainsi un temps de transit quasi nul en plaçant la substance active directement au contact de la muqueuse intestinale (127). L'augmentation de Cmax pourrait également provenir de la diminution de l'effet de premier passage intestinal et/ou hépatique à la suite du RYGB et de la perte de poids associée (127).

En revanche, une étude a été publiée par Yska *et al.* sur la biodisponibilité du métoprolol (à libération immédiate et modifiée) chez des sujets féminins avant et après RYGB (121) et a prouvé que les paramètres Cmax et Tmax n'étaient pas significativement modifiés par le RYGB chez les patientes ayant pris du métoprolol à libération immédiate. Le RYGB pourrait toutefois influencer la biodisponibilité du métoprolol à libération immédiate. Néanmoins, d'importantes

variabilités interindividuelles ont été observées sur le ratio AUC après chirurgie/ AUC avant chirurgie (121).

La biodisponibilité du métoprolol à libération modifiée est, quant à elle, diminuée après RYGB. C'est pourquoi les auteurs suggèrent que les posologies de métoprolol à libération modifiée soient augmentées, en fonction de la réponse clinique (121).

Au vu des résultats de ces études et afin de limiter les modifications d'absorption, il est donc suggéré de privilégier les traitements sous forme de solution ou suspension, d'écraser les comprimés ou d'ouvrir les gélules dans la mesure du possible et préférer les formes à libération immédiate aux formes à libération modifiée.

- Il peut y avoir des effets de classe.

Il a été observé un effet de classe pour les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Serotonine (ISRS). En effet, aucune variation de C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub> et d'AUC de cette classe d'antidépresseurs n'a été constatée après RYGB (sertraline, venlafaxine, duloxetine, citalopram et escitalopram) (122). Cependant, une diminution transitoire de l'absorption orale a été observée chez les sujets dans le mois suivant la chirurgie par RYGB qui par la suite s'est normalisée dans les 6 à 12 mois (122). Dans le cadre de cette étude, chaque patient était son propre contrôle. Les résultats observés sont donc le reflet des variabilités d'absorption propres au patient.

Cependant, on retrouve des disparités parmi d'autres classes médicamenteuses. Par exemple, en ce qui concerne les Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (ITK) indiqués dans le traitement de la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC), une étude menée par Yassin *et al.* a mis en évidence, à travers deux cas patients sous ITK de 2<sup>ème</sup> génération ayant subi une sleeve gastrectomie, des différences de réponse entre les ITK de 2<sup>ème</sup> génération et ceux de 1<sup>ère</sup> génération. A la suite de la sleeve gastrectomie, les deux patients répondant précédemment aux traitements (Dasatinib et Nilotinib) ont perdu leur rémission hématologique. Leur traitement a alors été switché par l'Imatinib et les patients ont obtenu une rémission hématologique et cytogénétique complète ainsi qu'une réponse moléculaire majeure (132). Ces résultats suggèrent donc des différences dans la pharmacocinétique des ITK de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération probablement liées aux différences de solubilité entre l'Imatinib le Nilotinib et le Dasatinib.

Les auteurs recommandent donc, chez les patients souffrant d'une LMC ayant subi une sleeve gastrectomie et qui ne répondent pas ou plus aux ITK de 2<sup>ème</sup> génération, un switch thérapeutique par Imatinib (132).

- Le délai d'absorption peut être modifié après RYGB.

Une étude menée sur l'absorption de la levothyroxine après RYGB n'a pas conclu à une modification d'absorption ou de biodisponibilité. Cependant il a été observé une augmentation significative du délai d'absorption après RYGB en raison du rapprochement étroit du segment jéjuno-iléal à la poche gastrique (130).

Inversement, une diminution du Tlag associée à une diminution de Tmax a été constatée avec l'oméprazole dans l'étude menée par Mitrov-Winkelmolen *et al.* En effet, l'oméprazole est disponible sous forme de gélule gastro résistante. En temps normal, après avoir traversé l'estomac et son environnement acide, l'enveloppe se dissout et l'omeprazole est absorbé. Après RYGB, l'enveloppe se dissoudra plus rapidement du fait de l'élévation du pH dans la poche gastrique. De plus, du fait de la diminution du temps de transit, l'omeprazole est plus rapidement absorbé après administration orale induisant ainsi une diminution des paramètres Tlag et Tmax (133).

- Il existe de nombreuses variabilités inter individuelles concernant l'absorption chez les patients ayant subi un RYGB.

Comme expliqué précédemment, dans une étude publiée par Yska *et al.* sur la biodisponibilité du métoprolol à libération immédiate, d'importantes variabilités interindividuelles ont été observées sur le ratio AUC après chirurgie/ AUC avant chirurgie (103).

Une étude menée par Skotheim *et al.* a également révélé l'existence d'une grande variabilité interindividuelle concernant l'exposition systémique à l'atorvastatine après RYGB. Les auteurs suggèrent qu'à l'heure actuelle, il n'est pas possible de prédire l'effet du RYGB chez un patient sans études pharmacocinétiques complètes et qu'aucune recommandation de modification de dose ne peut être généralisée (131).



## **PARTIE III - EFFETS ATTENDUS SUR LES CHIMIOThERAPIES ORALES**

### **A. INTRODUCTION – OBJECTIFS**

L'objectif de ce travail est la mise au point d'un outil d'aide à la décision pour la prise en charge des patients ayant subi un RYGB et pour lesquels une thérapie anticancéreuse orale est mise en place.

Pour cela nous avons réalisé :

- Dans un premier temps, une base de données regroupant, pour chaque molécule, les paramètres clés potentiellement modifiés après RYGB.
- Dans un second temps, une application web, smartphone compatible, synthétisant les informations de la base de données.

### **B. MATERIELS ET METHODE**

#### **1. Création du tableau des anticancéreux oraux**

Afin d'extrapoler aux chimiothérapies orales les données obtenues dans la partie II, un tableau a été créé. Le tableau a été réalisé en Anglais à l'aide du logiciel tableur Excel<sup>®</sup>. Les paramètres retenus ont été les suivants :

- Nom commercial,
- Principe actif,
- Forme galénique,
- Posologie recommandée,
- Modalités d'administration,
- Données d'absorption,
- Informations ouverture/écrasabilité,
- Autres formes galéniques disponibles,

- Caractéristiques physicochimiques,
- Classe BCS,
- Site d'absorption,
- Autres données,
- Case report (extraits de la littérature),
- Recommandations émises,
- Bibliographie.

Dans la catégorie « case report », nous avons répertorié des cas patients issus de la littérature concernant l'impact du RYGB sur les chimiothérapies orales mais également des cas patients concernant d'autres types de chirurgie bariatrique ou des molécules utilisées dans des indications hors oncologie. Par exemple, l'évérolimus dans son indication immunosuppressive.

La catégorie « autres données » est une catégorie plus générale dans laquelle nous avons colligé des informations complémentaires pouvant avoir des conséquences sur la pharmacocinétique de ces molécules.

D'autre part, il a également été spécifié que le RYGB entraînait principalement des modifications au niveau de la phase d'absorption. C'est pour cela que les données pharmacocinétiques des phases de distribution, métabolisation et élimination ne sont pas mentionnées. Certaines informations n'ont cependant pas été retenues dans les données d'absorption comme par exemple les paramètres définissant la biodisponibilité ( $C_{max}$ , AUC).

La plupart des données propres à chaque thérapie telles que : nom commercial, principe actif, forme galénique, posologie recommandée modalités de prises et certaines données d'absorption ont été extraites des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) de chaque thérapie orale extraites des bases de données Vidal® Hoptimal et Thériaque®.

Les informations sur l'ouverture des gélules ou l'écrasabilité des comprimés ont été issues des RCP, des recommandations de la SFPC (Société Française de Pharmacie Clinique), de la SFPO (Société Française de Pharmacie Oncologique), d'OncoThériaque ou bien encore des dossiers du CNHIM (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).

Les informations concernant les caractéristiques physicochimiques et la classe BCS ont principalement été obtenues via les rapports d'évaluation de l'EMA (European Medicines

Agency), à partir des données de la FDA (Food and Drug Administration) et, dans une moindre mesure, au travers de la base de données DrugBank.

Une revue de la littérature a ensuite été effectuée pour chaque thérapie orale en utilisant le moteur de recherche scientifique Pubmed, afin de confronter et compléter les informations obtenues précédemment.

Ont été retenues les molécules anticancéreuses orales ayant actuellement une AMM, sous AAC (Autorisation d'Accès Compassionnel) ou AAP (Autorisation d'Accès Précoce) en France.

## 2. Création du site web

Le site a été codé en HTML5 et CSS3, avec utilisation du langage Javascript pour les parties dynamiques (liste déroulante, menu de navigation, effets visuels, etc...).

Le site a été développé en utilisant Visual Studio Code, un éditeur de texte développé par Microsoft.

Il est hébergé sous le nom de domaine [www.obykinetics.com](http://www.obykinetics.com), sur les serveurs de l'entreprise française OVHCloud.

Le site Ob-Y kinetics devait répondre aux exigences suivantes :

- Une liste déroulante dynamique.
- Un design full responsive permettant de s'adapter aux ordinateurs, tablettes et smartphones.
- Un menu de navigation permettant d'accéder à une page de contact, ainsi qu'une page d'information.

La partie la plus technique du site concerne le menu déroulant dynamique. L'affichage de la liste déroulante a été géré en Javascript, en prenant soin de gérer les différentes animations associées.

La sélection d'un élément de la liste modifie l'affichage de la page. Lorsqu'une molécule est sélectionnée, ses informations apparaissent en dessous de la liste, de manière dynamique.

Les informations affichées changent lorsque l'on sélectionne une nouvelle molécule. Cela est géré à l'aide d'un script Javascript et du CSS, permettant d'afficher/cacher les différents blocs HTML contenant les informations des molécules en fonction de la molécule qui est sélectionnée dans la liste.

Pour la partie responsive du site, un système de grille de bootstrap a été utilisé, qui se base sur flexbox et qui permet d'adapter l'affichage des éléments de la page web de manière dynamique en fonction de la taille de l'écran sur lequel elle est affichée.

Avec ce système, il est possible d'indiquer la largeur et le positionnement pour plusieurs tailles d'écrans afin de garder un site web lisible, fonctionnel et intuitif pour l'utilisateur, quel que soit le support utilisé. Cela permet de rendre l'application « smartphone compatible ».

Enfin, il a été décidé d'ajouter un menu pour faciliter la navigation sur le site et pour permettre aux utilisateurs d'avoir plus d'informations sur le site et son contenu. Une page de contact a également été ajoutée.

L'animation de ce menu a également été effectuée en Javascript pour les animations de l'icône en mode tablette/smartphone, ainsi que pour l'animation de l'affichage du menu.

## C. RESULTATS

119 spécialités dont 114 molécules anti cancéreuses orales ont été sélectionnées. Les résultats sont donnés sous forme de pourcentages arrondis.

Les données de la littérature collectées sont résumées dans les tableaux 4 et 5.

| <i>Brand name</i> | <i>Molecule</i> | <i>Form</i>         | <i>Posology</i>  | <i>Method of administration</i>  |  | <i>Absorption properties</i>  | <i>Other dosage form</i> |
|-------------------|-----------------|---------------------|--|--|--|---|--------------------------|
| VERZENIOS®        | Abemaciclib     | Film-coated tablets | 150 mg twice daily when used in combination with endocrine therapy | with or without food   | The tablet should be swallowed whole (patients should not chew, crush, or split tablets before swallowing) | high-fat meal increased combined AUC of abemaciclib and its active metabolites by 9 % and increased C <sub>max</sub> by 26 %.   | none                     |
| ZYTIGA®           | Abiraterone     | Tablets             | 1 000 mg (four 250 mg tablets) once daily                          | must be taken on an empty stomach at least two hours after or one hour before eating | Must be swallowed whole with water   | Administration of abiraterone acetate with food, compared with administration in a fasted state → up to a 10-fold (AUC) and up to a 17-fold (C <sub>max</sub> ) increase in mean systemic exposure of abiraterone | none                     |

|            |               |                     |                                  |   |  |  |      |
|------------|---------------|---------------------|----------------------------------|---|--|--|------|
| CALQUENCE® | Acalabrutinib | Hard capsules       | 100 mg acalabrutinib twice daily | with or without food  | should not be chewed, dissolved or opened  | A high fat meal did not affect the mean AUC as compared to dosing under fasted conditions. Resulting Cmax decreased by 69% and Tmax was delayed 1-2 hours. Co-administration of acalabrutinib with an antacid decreased acalabrutinib AUC by 53% in healthy subjects. Co-administration with a PPI decreased acalabrutinib AUC by 43%. | none |
| GIOTRIF®   | Afatinib      | Film-coated tablets | 40 mg once daily                 | should be taken without food. Food should not be consumed for at least 3 hours before and at least 1 hour after taking this medicinal product | Can be dispersed in approximately 100 ml of non-carbonated drinking water. No other liquids should be used. The tablet should be dropped into the water without crushing it, and stirred occasionally for up to 15 min until it is broken up into very small particles | Co-administration of a high-fat meal resulted in a significant decrease of exposure to afatinib by about 50% in regard to Cmax and 39% in regard to AUC0-∞.  | none |

|             |           |                     |   |  |  |  |      |
|-------------|-----------|---------------------|---|--|--|--|------|
| ALECENSA ®  | Alectinib | Hard capsules       | 600 mg (four 150 mg capsules) taken twice daily                   | must be taken with food                | Should be swallowed whole, and must not be opened or dissolved (can be administered by a feeding tube) | Following a single oral administration of 600 mg with a high-fat, high-calorie meal, alectinib and M4 exposure was increased by around 3-fold relative to fasted conditions - No dose adjustments are required when Alecensa is co-administered with proton pump inhibitors or other medicinal products which raise gastric pH | none |
| ALPELISIB ® | Alpelisib | film-coated tablets | 300 mg alpelisib (2x 150 mg film-coated tablets) taken once daily | should be taken immediately after food | Should be swallowed whole. They should not be chewed, crushed or split prior to swallowing             | A high-fat meal increased AUCinf by 73% and Cmax by 84%, and a Low fat meal increased AUCinf by 77% and Cmax by 145% -> neither fat content nor overall calorific intake has a considerable impact on absorption - Gastrointestinal solubility is increased by bile, secreted in response to food intake                       | none |

|           |             |                     |  |  |   |   |      |
|-----------|-------------|---------------------|--|--|---|---|------|
| HEXASTAT® | Altretamine | Hard capsules       | monotherapy -> 260 mg/m <sup>2</sup> daily , for 14 to 21 consecutive days | should be taken after a meal and before bedtime                  | Capsules should be swallowed whole  | Its absorption is limited by its poor solubility  | none |
| XAGRID®   | Anagrelide  | Hard capsules       | 1 mg/day, which should be administered orally in two divided doses         | should be taken with food or after a meal or on an empty stomach | Should be swallowed whole with a glass of water. Do not crush the capsules or dilute the contents in a liquid | Food delays the absorption of anagrelide, but does not significantly alter systemic exposure - Pharmacokinetic data from healthy subjects established that food decreases the C <sub>max</sub> of anagrelide by 14%, but increases the AUC by 20% | none |
| ARIMIDEX® | Anastrozole | Film-coated tablets | 1mg/ day   | with or without food   | The tablets can be crushed  | Ingestion of food causes a slight decrease in the rate of absorption  | none |



|          |             |                     |   |                                    |                           |   |      |
|----------|-------------|---------------------|---|------------------------------------|---------------------------|---|------|
| ERLEADA® | Apalutamide | Film-coated tablets | 240 mg (four 60 mg tablets) as an oral single daily dos | can be taken with or without food. | should be swallowed whole | Administration with a high-fat meal resulted in no clinically relevant changes in C <sub>max</sub> and AUC. Median time to reach t <sub>max</sub> was delayed about 2 hours with food . Apalutamide is not ionizable under relevant physiological pH condition, therefore acid lowering agents (e.g., proton pump inhibitor, H <sub>2</sub> -receptor antagonist, antacid) are not expected to affect the solubility and bioavailability of apalutamide | none |
|----------|-------------|---------------------|---|------------------------------------|---------------------------|---|------|

|                 |             |                     |   |   |   |   |      |
|-----------------|-------------|---------------------|---|---|---|---|------|
| SCEMBLIX® (AAC) | Asciminib   | Film-coated tablets | <p>Recommended Dosage in Ph+ Chronic Myeloid Leukemia (CML) in Chronic Phase (CP): 80 mg orally once daily or 40 mg twice daily</p> <p>Recommended Dosage in Ph+ CML in CP with the T315I Mutation: 200 mg orally twice daily</p> | Avoid food for at least 2 hours before and 1 hour after taking Asciminib                              | Tablets should be swallowed whole. Patients should not break, crush or chew the tablets | The AUC and Cmax of asciminib decreased by 62% and 68%, respectively, with a high-fat meal and by 30% and 35%, respectively, with a low-fat meal compared to the fasted state following administration of Asciminib   | none |
| AYVAKIT®        | Avapritinib | Film-coated tablets | <p>GastroIntestinal Stromal Tumor (GIST) : 300 mg orally once daily, on an empty stomach</p> <p>Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM) : d starting dose of avapritinib is 200 mg orally once daily</p>                           | The tablets must be taken on an empty stomach at least 1 hour before or at least 2 hours after a meal | Patients must swallow the tablets whole with a glass of water                           | After a high fat meal → Cmax and AUCinf were increased by 59% and 29%, respectively, in healthy subjects compared to after overnight fasting - the effect of gastric acid reducing agents on the bioavailability of avapritinib is not clinically relevant. | none |

|            |             |                     |  |                           |  |  |      |
|------------|-------------|---------------------|--|---------------------------|--|--|------|
| INLYTA®    | Axitinib    | Film-coated tablets | The recommended dose of axitinib is 5 mg twice daily.  | with or without food      | They should be swallowed whole with a glass of water   | Administration of axitinib with a moderate fat meal resulted in 10% lower exposure compared to overnight fasting. A high fat, high-calorie meal resulted in 19% higher exposure compared to overnight fasting. | none |
| ONUREG®    | Azacitidine | Film-coated tablets | 300 mg azacitidine orally once daily during 14 days followed by a treatment free period of 14 days | with or without food      | The tablets should be swallowed whole with a glass of water . They should not be split, crushed, dissolved or chewed | The impact of food on the exposure of Onureg was minimal   | none |
| TARGRETIN® | Bexarotene  | Soft capsules       | recommended initial dose is 300 mg/m <sup>2</sup> /day   | should be taken with food | the capsules must be swallowed intact and not chewed.  | In one clinical study, plasma bexarotene AUC and Cmax values were substantially higher following the administration of a fat-containing meal versus those following the administration of a glucose solution   | none |

|           |              |                     |  |                                   |                                      |  |      |
|-----------|--------------|---------------------|--|-----------------------------------|--------------------------------------|--|------|
| CASODEX ® | Bicalutamide | Film-coated tablets | one tablet (50 mg) once a day  | with or without food              | Tablets can be crushed               | There is no evidence of any clinically relevant effect of food on bioavailability.   | none |
| MEKTOVI ® | Binimetinib  | Film-coated tablets | The recommended dose of binimetinib is 45 mg (three 15 mg tablets) twice daily | may be taken with or without food | Swallow the tablets whole with water | Administration of a single 45 mg dose of binimetinib with a high-fat, high-calorie meal decreased the maximum binimetinib concentration (C <sub>max</sub> ) by 17 %, while the area under the concentration-time curve (AUC) was unchanged. A drug interaction study in healthy subjects indicated that the extent of binimetinib exposure is not altered in the presence of a gastric pH-altering agent | none |

|           |            |                     |  |   |   |  |      |
|-----------|------------|---------------------|--|---|---|--|------|
| BOSULIF®  | Bosutinib  | Film-coated tablets | <p>Newly-diagnosed CP Ph+ CML</p> <p>The recommended dose is 400 mg bosutinib once daily.</p> <p>CP, Accelerated Phase (AP), or Blast Phase (BP) Ph+ CML with resistance or intolerance to prior therapy</p> <p>The recommended dose is 500 mg bosutinib once daily.</p> | should be taken orally once daily with food | can be crushed, dissolved or dispersed in a glass of water. | Food increased bosutinib C <sub>max</sub> 1.8-fold and bosutinib AUC 1.7-fold compared to the fasting state                          | none |
| ALUNBRIG® | Brigatinib | Film-coated tablets | <p>The recommended starting dose of Alunbrig is 90 mg once daily for the first 7 days, then 180 mg once daily.</p>   | can be administered with or without food    | The tablets should be swallowed whole and with water        | In healthy subjects, compared to overnight fasting, a high fat meal reduced brigatinib C <sub>max</sub> by 13% with no effect on AUC | none |

|             |              |                     |  |  |   |  |   |
|-------------|--------------|---------------------|--|--|---|--|---|
| MYLERAN ®   | Busulfan     | Film-coated tablets | <p>Chronic myeloid leukemia</p> <p>Induction treatment: 0.06 mg/kg/day with a maximum initial dose of 4 mg/day, which can be administered in a single dose.</p> <p>Maintenance treatment: 0.5 to 2 mg per day</p> <p>Preparation for hematopoietic stem cell transplantation</p> <p>1 mg/kg every 6 hours for 4 days</p> | can be administered with or without food   | Must be swallowed whole                               | <p>Oral bioavailability of busulfan is subject to strong intra-individual variability -</p> <p>Busulfan clearance has been shown to be increased in obesity.</p> <p>Administration based on body surface area or adjusted to ideal body weight should be considered in obese patients</p>                      | none  |
| CABOMETYX ® | Cabozantinib | Film-coated tablets | <p>monotherapy : the recommended dose of is 60 mg once daily in combination with nivolumab in first-line advanced Renal Cell Carcinoma (RCC):</p> <p>The recommended dose is 40 mg once daily in combination with nivolumab</p>  | Patients should be instructed to not eat anything for at least 2 hours before through 1 hour after taking cabozantinib | The tablets should be swallowed whole and not crushed | <p>A high-fat meal moderately increased C<sub>max</sub> and AUC values (41% and 57%, respectively) relative to fasted conditions in healthy volunteers administered a single 140 mg oral cabozantinib dose.</p> <p>Co-administration of proton pump inhibitor (PPI) esomeprazole with a single dose of 100</p> | <p>Capsule (film-coated tablets Cabometyx tablets and cabozantinib capsules are not bioequivalent and should not be used interchangeably)</p> |

|           |              |                     |  |  |   |   |      |
|-----------|--------------|---------------------|--|--|---|---|------|
| COMETRIQ® | Cabozantinib | Hard capsules       | 140 mg once daily, taken as one 80 mg orange capsule and three 20 mg grey capsules                       | Patients should be instructed to not eat anything for at least 2 hours before through 1 hour after taking cabozantinib | should be swallowed whole and not opened    | mg cabozantinib to healthy volunteers resulted in no clinically-significant effect on plasma cabozantinib exposure (AUC). No dose adjustment is indicated when gastric pH modifying agents (i.e., PPIs, H2 receptor antagonists, and antacids) are co-administered with cabozantinib. |      |
| XELODA®   | Capecitabine | Film-coated tablets | Monotherapy: 1250 mg/m <sup>2</sup> administered twice daily for 14 days followed by a 7-day rest period | within 30 minutes after a meal   | Xeloda tablets should not be crushed or cut | Administration with food decreases the rate of capecitabine absorption, but only results in a minor effect on the AUC of capecitabine's metabolites   | none |

|           |            |                     |   |                                     |  |   |      |
|-----------|------------|---------------------|---|-------------------------------------|--|---|------|
| TABRECTA® | Capmatinib | Film-coated tablets | 400 mg orally twice daily   | with or without food                | should be swallowed whole  | A high-fat meal in healthy subjects increased capmatinib AUC <sub>0-INF</sub> by 46% with no change in C <sub>max</sub> compared to under fasted conditions. A low-fat meal in healthy subjects had no clinically meaningful effect on capmatinib exposure  | none |
| ZYKADIA®  | Ceritinib  | Hard capsules       | The recommended dose of ceritinib is 450 mg taken orally once daily | with food at the same time each day | The capsules should be swallowed whole with water and should not be chewed or crushed. | Systemic exposure of ceritinib was increased when administered with food. Ceritinib AUC <sub>inf</sub> values were approximately 58% and 73% higher (C <sub>max</sub> approximately 43% and 41% higher) in healthy subjects when a single 500 mg ceritinib dose was administered with a low fat meal and a high fat meal, respectively, as compared with the fasted state | none |



|                   |                  |                     |  |  |   |  |                 |
|-------------------|------------------|---------------------|--|--|---|--|-----------------|
| CHLORAMINOPHENE ® | Chlorambucil     | Hard capsules       | 1 to 6 capsules /day or discontinuous treatment: 6 to 10 mg/m <sup>2</sup> /j during 5 jours every 30 days.                | on an empty stomach  | should be swallowed whole   | Chlorambucil is well absorbed by passive diffusion in, the gastrointestinal tract  | none            |
| COTELLIC ®        | Cobimetinib      | Film-coated tablets | The recommended dose of Cotellic is 60 mg (3 tablets of 20 mg) once daily for 21 consecutive day followed by a 7-day break | with or without food   | The tablets should be swallowed whole with water  | The pharmacokinetics of cobimetinib are not altered when administered in the fed state (high-fat meal) compared with the fasted state in healthy subjects. | none            |
| XALKORI ®         | Crizotinib       | Hard capsules       | The recommended dose schedule of XALKORI is 250 mg twice daily (500 mg daily) taken continuously                           | with or without food   | should be swallowed whole preferably with water, and should not be crushed, dissolved (can be administered by a feeding tube) | A high-fat meal reduced crizotinib AUC <sub>inf</sub> and C <sub>max</sub> by approximately 14% when a 250 mg single dose was given to healthy volunteers. | none            |
| ENDOXAN ®         | Cyclophosphamide | Film-coated tablets | 100 to 200 mg/m <sup>2</sup> /day short cycles of 1 to 14 days   | Administered in the morning on an empty stomach, combining sufficient absorption of drink at the time of taking and immediately after. | should be swallowed whole with water  | no relevant information  | Oral suspension |

|            |             |                     |   |   |  |   |                     |
|------------|-------------|---------------------|---|---|--|---|---------------------|
| TAFINLAR ® | Dabrafenib  | Hard capsules       | The recommended dose of dabrafenib is 150 mg (two 75 mg capsules) twice daily | should be taken at least one hour before, or at least 2 hours after a meal. | must be swallowed whole with water. They should not be chewed or opened and should not be mixed with food or liquids | Administration of dabrafenib with food reduced the bioavailability (Cmax and AUC decreased by 51% and 31% respectively) and delayed absorption of dabrafenib capsules when compared to the fasted state - Medicinal products that alter the pH of the upper gastrointestinal (GI) tract (e.g. proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists, antacids) are not expected to reduce the bioavailability of dabrafenib | Oral solution (AAC) |
| VIZIMPRO®  | Dacomitinib | Film-coated tablets | The recommended dose of Vizimpro is 45 mg taken orally once daily             | with or without meals   | should be swallowed whole with water   | PPIs should be avoided while receiving treatment with dacomitinib - Food does not alter bioavailability to a clinically meaningful extent.  | none                |

|           |           |                     |  |                                    |   |   |                 |
|-----------|-----------|---------------------|--|------------------------------------|---|---|-----------------|
| SPRYCEL®  | Dasatinib | Film-coated tablets | <p>The recommended starting dose for chronic phase CML is 100 mg dasatinib once daily.</p> <p>The recommended starting dose for accelerated, myeloid or lymphoid blast phase (advanced phase) CML or Ph+ Acute lymphocytic leukemia (ALL) is 140 mg once daily</p> | with or without a meal             | must not be crushed, cut or chewed in order and must be swallowed whole                                     | Administration of a single 100 mg dose of dasatinib 30 minutes following a high-fat meal indicated a 14% increase in the mean AUC of dasatinib. A low-fat meal 30 minutes prior to dasatinib resulted in a 21% increase in the mean AUC of dasatinib. The observed food effects do not represent clinically relevant changes in exposure. | Oral suspension |
| SPRYCEL®  | Dasatinib | Oral suspension     | Posology based on body weight - SPRYCEL film-coated tablets and SPRYCEL powder for oral suspension are not bioequivalent.  | with or without a meal             | Constituted oral suspension may be further mixed with milk, yogurt, apple juice, or applesauce              |   |                 |
| COPIKTRA® | Duvelisib | Hard capsules       | The recommended dose is 25 mg duvelisib twice daily  | can be taken with or without food. | The capsules should be swallowed whole. Patients should be advised not to open, break, or chew the capsules | The administration of a single dose of duvelisib with a high-fat meal decreased C <sub>max</sub> by approximately 37% and decreased the AUC by approximately 6%, relative to fasting conditions.  | none            |

|               |             |                     |   |                       |   |  |      |
|---------------|-------------|---------------------|---|-----------------------|---|--|------|
| IDHIFA® (AAC) | Enasidenib  | Film-coated tablets | 100 mg orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity   | with or without food. | Do not split or crush IDHIFA tablets  | no relevant information  | none |
| BRAFTOVI®     | Encorafenib | Hard capsules       | <p>Melanoma</p> <p>The recommended dose of encorafenib is 450 mg (six 75 mg capsules) once daily</p> <p>Colorectal cancer</p> <p>The recommended dose of encorafenib is 300 mg (four 75 mg capsules) once daily</p> | with or without food  | The capsules should be swallowed whole with water.  | Administration of a single 100 mg dose of encorafenib with a highfat, high-calorie meal decreased the C <sub>max</sub> by 36%, while the AUC was unchanged. A drug interaction study in healthy subjects indicated the extent of encorafenib exposure was not altered in the presence of a gastric pH-altering agent | none |
| ROZLYTREK®    | Entrectinib | Hard capsules       | The recommended dose for adults is 600 mg entrectinib once daily  | with or without food  | should be swallowed whole and must not be opened or dissolved since the contents of the capsule are very bitter | No clinically significant effect of food on bioavailability was observed. No dose adjustments are required when co-administered with PPIs or other drugs that raise gastric pH   | none |

|                 |              |                     |  |                      |   |  |      |
|-----------------|--------------|---------------------|--|----------------------|---|--|------|
| XTANDI®         | Enzalutamide | Soft capsules       | The recommended dose is 160 mg enzalutamide (four 40 mg soft capsules) as a single oral daily dose                       | with or without food | should not be cut, crushed or chewed but should be swallowed whole with water | Food has no clinically significant effect on the extent of absorption. In clinical trials, Xtandi was administered without regard to food.               | none |
| BELVERSA® (AAC) | Erdafitinib  | Film-coated tablets | Initially, 8 mg once daily; if this initial dosage is tolerated, increase dosage to a maximum dosage of 9 mg once daily. | with or without food | should be swallowed whole   | Administration of single 9-mg dose of erdafitinib with a high-fat, high-calorie meal did not affect erdafitinib pharmacokinetics in healthy individuals. | none |

|           |              |                     |   |   |                           |  |      |
|-----------|--------------|---------------------|---|---|---------------------------|--|------|
| TARCEVA®  | Erlotinib    | Film-coated tablets | Non-Small Cell Lung Cancer : the recommended daily dose of Tarceva is 150 mg<br>Pancreatic cancer : recommended daily dose of Tarceva is 100 mg | at least one hour before or two hours after the ingestion of food | should be swallowed whole | The exposure after an oral dose may be increased by food - Erlotinib is characterised by a decrease in solubility at pH above 5. Co-administration of erlotinib with omeprazole, a proton pump inhibitor (PPI), decreased the erlotinib exposure [AUC] and maximum concentration [Cmax] by 46% and 61%, respectively | none |
| ESTRACYT® | Estramustine | Hard capsules       | 2 capsules (140 mg x 2), twice a day  | at least one hour before or two hours after the ingestion of food | should be swallowed whole | Milk, milk products, and calcium-rich foods or drugs may impair the absorption of estramustine   | none |

|                    |            |               |  |  |  |  |   |
|--------------------|------------|---------------|--|--|--|--|---|
| CELLTOP ® VEPESIDE | Etoposide  | Soft capsules | 100 to 200 mg/m <sup>2</sup> /day on days 1 to 5 or 200 mg/m <sup>2</sup> /day on days 1, 3 and 5 every 3 to 4 weeks | Capsules should be taken on an empty stomach 1 hour before or 2 hours after eating | should be swallowed whole  | After oral capsule administration, the C <sub>max</sub> and AUC values exhibit marked intra- and inter-subject variability   | Oral injectable solution                    |
| AFINITOR ®         | Everolimus | Tablets       | The recommended dose is 10 mg everolimus once daily  | with or without food   | should be swallowed whole with a glass of water. The tablets should not be chewed or crushed | In healthy subjects, high fat meals reduced systemic exposure to everolimus 10 mg (as measured by AUC) by 22% and the peak plasma concentration C <sub>max</sub> by 54%. Light fat meals reduced AUC by 32% and C <sub>max</sub> by 42%. Food, however, had no apparent effect on the post absorption phase concentration-time profile | Votubia®dispersible tablets - off label use |

|             |            |                     |  |                              |  |  |      |
|-------------|------------|---------------------|--|------------------------------|--|--|------|
| AROMASINE ® | Exemestane | Film-coated tablets | 25mg/day   | Should be taken after a meal | should be swallowed whole  | Taking the drug with food increases its bioavailability by 40%   | none |
| INREBIC®    | Fedratinib | Hard capsules       | The recommended dose of Inrebic is 400 mg once daily | with or without food         | The capsules should not be opened, broken or chewed. They should be swallowed whole, preferably with water | A low-fat, low-calorie or a high-fat, high-calorie meal increased AUC <sub>inf</sub> up to 24% and C <sub>max</sub> up to 14% of a single 500 mg dose of fedratinib. Administration with a high fat meal may reduce the incidence of nausea and vomiting and thus fedratinib is recommended to be taken with food - an increase in gastric pH is not expected to have clinically meaningful impact on fedratinib exposure and no dose adjustment is needed for concomitant administration of fedratinib with agents that increase gastric pH | none |



|            |             |                     |  |  |  |   |      |
|------------|-------------|---------------------|--|--|--|---|------|
| FLUDARA ®  | Fludarabine | Film-coated tablets | 40 mg/m <sup>2</sup> /day 5 consecutive days every 28 days | with or without food   | should be swallowed whole  | prodrug - bioavailability is not affected by high fat meal, but absorption is delayed   | none |
| FLUTAMIDE® | Flutamide   | Film-coated tablets | 1 tablet 3 times a day every 8 hours                       | The tablets should be taken whole with a glass of water, with a meal | should be swallowed whole  | no relevant information   | none |
| IRESSA ®   | Gefitinib   | Film-coated tablets | one 250 mg tablet once a day                               | with or without food   | tablets may be administered as a dispersion in water (non-carbonated). No other liquids should be used. Without crushing it, the tablet should be dropped in half a glass of drinking water. The glass should be swirled occasionally, until the tablet is dispersed (this may take up to 20 minutes). The dispersion should be drunk immediately after dispersion is complete | Exposure to gefitinib is not significantly altered by food. In a trial in healthy volunteers where gastric pH was maintained above pH 5, gefitinib exposure was reduced by 47%, likely due to impaired solubility of gefitinib in the stomach | none |

|           |              |                     |   |                      |   |   |      |
|-----------|--------------|---------------------|---|----------------------|---|---|------|
| XOSPATA ® | Gilteritinib | Film-coated tablets | The recommended starting dose is 120 mg gilteritinib (three 40 mg tablets) once daily       | with or without food | They should be swallowed whole with water and should not be broken or crushed | In healthy adults, gilteritinib C <sub>max</sub> and AUC decreased by approximately 26% and less than 10%, respectively, when a single 40 mg dose of gilteritinib was co-administered with a high fat meal compared to gilteritinib exposure in fasted state. Median t <sub>max</sub> was delayed 2 hours when gilteritinib was administered with a high-fat meal | none |
| DAURISMO  | Glasdegib    | Film-coated tablets | The recommended dose is 100 mg glasdegib once daily in combination with low-dose cytarabine | with or without food | should be swallowed whole   | Administration with a high-fat meal resulted in 16% lower exposure compared to overnight fasting. Food on the pk is not considered clinically relevant. Coadministration of a single 100 mg dose under fasted condition with multiple doses of the PPI resulted in no change plasma exposure  | none |

|                    |                         |                      |   |                             |   |   |  |
|--------------------|-------------------------|----------------------|---|-----------------------------|---|---|--|
| <p>HYDREA ®</p>    | <p>Hydroxycarbamide</p> | <p>Hard capsules</p> | <p>Resistant chronic myeloid leukemia: 20 to 30 mg/kg/day in a single dose.<br/>Essential thrombocythemia: with a high risk of thromboembolic complications: 15 mg/kg/day in a single dose.<br/>Primary polycythemia: 15 to 20 mg/kg/day in a single dose</p> | <p>with or without food</p> | <p>Capsule should be swallowed whole, with a glass of water. Possible opening of the capsules with special precautions: wear gloves and masks. Wash hands before and after each manipulation of the capsules.</p> | <p>rapidly absorbed by the digestive mucosa (serum peak 2 hours after ingestion) and diffuses well into biological fluids and tissues</p>   | <p>Oral solution (Xromi) off label<br/>- oral solution preparation</p> |
| <p>IMBRUVICA ®</p> | <p>Ibrutinib</p>        | <p>Hard capsules</p> | <p>MCL<br/>560 mg (four capsules) once daily.<br/>CLL and WM<br/>420 mg (three capsules) once daily</p>   | <p>with or without food</p> | <p>should be swallowed whole with water and should not be broken or chewed</p>  | <p>Administration of ibrutinib in fasted condition resulted in approximately 60% of exposure (AUC<sub>last</sub>) as compared to either 30 minutes before, 30 minutes after (fed condition) or 2 hours after a high fat breakfast</p> | <p>none</p>  |

|           |            |                     |  |                      |   |   |      |
|-----------|------------|---------------------|--|----------------------|---|---|------|
| ZAVEDOS ® | Idarubicin | Hard capsules       | Weekly posology : 20 mg/m <sup>2</sup> / week<br>Daily posology :30 mg/m <sup>2</sup> daily for 3 consecutive days, as monochemotherapy or between 15 and 30 mg/m <sup>2</sup> daily for 3 consecutive days, in combination with other cytostatics | during a light meal  | should be swallowed whole   | Antacids reduce the digestive absorption of ZAVEDOS: therefore, the concomitant association should be avoided.              | none |
| ZYDELIG ® | Idelalisib | Film-coated tablets | The recommended dose is 150 mg idelalisib twice daily  | with or without food | Should be swallowed whole. The film-coated tablet should not be chewed or crushed | Administration with a high-fat meal resulted in no change in C <sub>max</sub> and a 36% increase in mean AUC <sub>inf</sub> | none |

|          |          |               |   |   |   |  |               |
|----------|----------|---------------|---|---|---|--|---------------|
| GLIVEC ® | Imatinib | Hard capsules | Doses of 400 mg or 600 mg should be administered once daily whereas a daily dose of 800 mg should be administered as 400 mg twice a day | with a meal and a large glass of water to minimise the risk of gastrointestinal irritations | tablets may be dispersed in a glass of still water or apple juice. The required number of tablets should be placed in the appropriate volume of beverage (approximately 50 ml for a 100 mg tablet, and 200 ml for a 400 mg tablet) and stirred with a spoon | with a high-fat meal, the rate of absorption of imatinib was minimally reduced (11% decrease in C <sub>max</sub> and prolongation of t <sub>max</sub> by 1.5 h), with a small reduction in AUC (7.4%) compared to fasting conditions | oral solution |
|----------|----------|---------------|---|---|---|--|---------------|

|                  |            |                     |   |   |   |  |      |
|------------------|------------|---------------------|---|---|---|--|------|
| IMATINIB KOANAA® | Imatinib   | Oral solution       | CML in adult patients :<br>400 mg/day for adult patients in chronic phase CML<br>600 mg/day for adult patients in accelerated phase | The prescribed dose should be administered orally with a meal and a large glass of water to minimise the risk of gastrointestinal irritations |   |  |      |
| TIBSOVO          | Ivosidenib | Film-coated tablets | 500mg/day   | with or without food  | should be swallowed whole                   | Following administration of a single dose in healthy subjects, a high-fat meal increased ivosidenib C <sub>max</sub> by 98% and AUC <sub>inf</sub> by approximately 25%.<br>- Gastric acid reducing agents do not affect ivosidenib concentrations | none |
| NINLARO®         | Ixazomib   | Hard capsules       | The recommended starting dose of ixazomib is 4 mg administered orally once a week on Days 1, 8, and 15 of a 28-day treatment cycle  | at least 1 hour before or at least 2 hours after food   | It should not be crushed, chewed, or opened | Administration with a high-fat meal decreased ixazomib AUC by 28% compared with administration after an overnight fast   | none |

|           |               |                     |  |  |   |  |   |
|-----------|---------------|---------------------|--|--|---|--|---|
| TYVERB®   | Lapatinib     | Film-coated tablets | <p>Tyverb / capecitabine combination posology:<br/>1250 mg once daily continuously</p> <p>Tyverb / trastuzumab combination posology<br/>1000 mg once daily continuously</p> <p>Tyverb / aromatase inhibitor combination posology:<br/>1500 mg once daily continuously.</p> | at least one hour before or at least one hour after food | Swallow the tablets whole with water, one after the other, at the same time each day                | <p>The solubility of lapatinib is pH-dependent.</p> <p>Concomitant treatment with substances that increase gastric pH should be avoided, as lapatinib solubility and absorption may decrease. Pre-treatment with a proton pump inhibitor (esomeprazole) decreased lapatinib exposure by an average of 27%. Depending on type of food the bioavailability is approximately 2-3 times higher when lapatinib is taken 1 hour after food compared with 1 hour before the first meal of the day</p> | none  |
| VITRAKVI® | Larotrectinib | Hard capsules       | 100 mg larotrectinib twice daily   | with or without food                                     | swallow the capsule whole with a glass of water the capsule should not be opened, chewed or crushed | Larotrectinib Cmax was reduced by approximately 35% and there was no effect on AUC in healthy subjects administered VITRAKVI after a   | Oral solution - capsule or oral solution with equivalent oral bioavailability and may be used interchangeably |

|           |               |               |  |                      |   |   |      |
|-----------|---------------|---------------|--|----------------------|---|---|------|
|           |               |               |  |                      |   | high-fat and high-calorie meal compared to the C <sub>max</sub> and AUC after overnight fasting.  |      |
| VITRAKVI® | Larotrectinib | Oral solution |  |                      | The oral solution should be administered by mouth using an oral syringe of 1 mL or 5 mL volume - The oral solution should not be taken with grapefruit or grapefruit juice. | AUC of larotrectinib in the oral solution formulation was similar to the capsule, with C <sub>max</sub> 36% higher with the oral solution formulation.  |      |
| REVLIMID® | Lenalidomide  | Hard capsules | 10 to 25 mg x 1/day for 21 days every 28 days depending on the indication (25 mg/day when used alone or in combination with dexamethasone, 10 mg/day in MyeloDysplastic Syndromes (MDS) and when associated with Melphalan and Prednisone) | with or without food | The capsules should not be opened, broken or chewed. The capsules should be swallowed whole, preferably with water  | Co-administration with a high-fat and high-calorie meal in healthy volunteers reduces the extent of absorption, resulting in an approximately 20% decrease in area under the concentration versus time curve (AUC) and 50% decrease in C <sub>max</sub> in plasma | none |



|           |            |                     |  |                      |   |  |      |
|-----------|------------|---------------------|--|----------------------|---|--|------|
| LENVIMA ® | Lenvatinib | Hard capsules       | 24 mg (two 10-mg capsules and one 4-mg capsule) once daily | with or without food | Alternatively, the lenvatinib capsules may be added without breaking or crushing them to a tablespoon of water or apple juice in a small glass to produce a suspension. The capsules must be left in the liquid for at least 10 minutes and stirred for at least 3 minutes to dissolve the capsule shells | Food does not affect the extent of absorption, but slows the rate of absorption. When administered with food to healthy subjects, peak plasma concentrations are delayed by 2 hours- The effect of gastric pH modifying agents on PK of lenvatinib was inconclusive based on a population PK analysis. | none |
| FEMARA ®  | Letrozole  | Film-coated tablets | 2,5 mg /day  | with or without food | should be swallowed whole   | Food ingestion slightly decreases the rate of absorption: Tmax increased and Cmax decreased but does not modify the degree of absorption (AUC).  | none |

|             |            |                     |  |   |   |   |      |
|-------------|------------|---------------------|--|---|---|---|------|
| BELUSTINE ® | Lomustine  | Hard capsules       | Monotherapy: 100 to 130 mg/m <sup>2</sup> in a single dose every 6 weeks or 75 mg/m <sup>2</sup> in a single dose every 3 weeks .<br>In polychemotherapy: 70 to 100 mg/m <sup>2</sup> every 6 weeks depending on the pathology being treated   | Should be taken in the evening or 3 hours after a meal. | should be swallowed whole without being opened, dissolved or dispersed (irritating powder for mucous membranes) | no relevant information   | none |
| LORVIQUA ®  | Lorlatinib | Film-coated tablets | 100 mg / day   | with or without food                                    | The tablets should be swallowed whole   | Administration of lorlatinib with a high fat, high calorie meal resulted in 5% higher exposure compared to fasted conditions  | none |
| ALKERAN ®   | Melphalan  | Film-coated tablets | Multiple myeloma: 0.15 to 0.25 mg/kg/day for 4 to 7 days associated with 40 mg/day of prednisone, every 4 to 6 weeks<br>Ovarian adenocarcinoma: 0.2 mg/kg/d for 5 days every 4 to 8 weeks, depending on blood count.<br>Breast carcinoma: 0.15 mg/kg/day or 6 mg/m <sup>2</sup> for 4 to 6 days, every 6 weeks | 15 to 30mns before a meal                               | The tablets should be swallowed whole   | Administered orally, the absorption of melphalan shows large interindividual variations.<br>Simultaneous ingestion of food delays T <sub>max</sub> and decreases the area under the curve by approximately 39-45% | none |

|              |                |                 |  |  |  |                         |  |
|--------------|----------------|-----------------|--|--|--|-------------------------|--|
| PURINETHOL ® | Mercaptopurine | Tablets         | 1 to 2.5 mg/kg/day and up to 5 mg/kg/day once daily from 20 to 75 mg/m <sup>2</sup> /day every day                             | on an empty stomach  | The tablets should be swallowed whole - crushing the tablets is exceptionally possible extemporaneously (CNHIM)  | no relevant information | Xaluprine® oral suspension - Oral suspension preparation |
| XALUPRINE ®  | Mercaptopurine | Oral suspension | Posology is depending on phase of treatment, starting or target doses generally vary between 25-75 mg/m <sup>2</sup> ) per day | may be taken with food or on an empty stomach, but patients should standardise the method of administration. The dose should not be taken with milk or dairy products - Xaluprine should be taken at least 1 hour before or 2 hours after milk or dairy products | The mean C <sub>max</sub> with the oral suspension was 39% higher than the tablet although there was less between-subject variability with the oral suspension (46% ) than the tablet (69%). |                         |  |

|               |              |               |   |   |                                       |   |      |
|---------------|--------------|---------------|---|---|---------------------------------------|---|------|
| METHOTREXATE® | Methotrexate | Tablets       | 10 to 15 mg/m <sup>2</sup> /day for 1 day every 7 days depending on clinical response and tolerance | with or without food                                | The tablets should be swallowed whole | increased bioavailability if taken before meals   | none |
| RYDAPT®       | Midostaurin  | Soft capsules | 50 mg orally twice daily.   | Rydapt is recommended to be administered with food. | The tablets should be swallowed whole | Absorption was increased by an average of 22% when was co-administered with a standard meal and by an average of 59% when co-administered with a high-fat meal. Peak concentration was reduced by 20% with a standard meal and by 27% with a high-fat meal versus on an empty stomach | none |

|                  |                  |                            |  |  |  |  |             |
|------------------|------------------|----------------------------|--|--|--|--|-------------|
| <p>LYSODREN®</p> | <p>Mitotane</p>  | <p>Tablets</p>             | <p>posology should be started with 2 - 3 g mitotane per day and increased progressively</p>  | <p>Lysodren should preferably be taken during meals containing fat-rich food such as milk, chocolate, oil.</p> | <p>The tablets should be swallowed whole - possibility of reducing to powder (off-label use). Mix with yoghurt or high fat product because lipophilic drug - do not mix with water (CNHIM)</p> | <p>no relevant information</p>   | <p>none</p> |
| <p>NERLYNX®</p>  | <p>Neratinib</p> | <p>Film-coated tablets</p> | <p>The recommended dose of Nerlynx is 240 mg (six 40 mg tablets) taken orally once daily</p> | <p>should be taken with food, preferably in the morning</p>  | <p>should be swallowed whole</p>   | <p>A single oral dose of 240 mg neratinib taken with a meal high in fat increased both C<sub>max</sub> and AUC by approximately 100% - In vitro neratinib solubility is pH-dependent. Treatments that increase gastrointestinal pH may lower the absorption of neratinib, thus decreasing systemic exposure.</p> | <p>none</p> |

|           |           |               |  |   |   |   |      |
|-----------|-----------|---------------|--|---|---|---|------|
| TASIGNA ® | Nilotinib | Hard capsules | <p>The recommended dose is:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 300 mg twice daily in newly diagnosed patients with CML in the chronic phase,</li> <li>- 400 mg twice daily in patients with chronic or accelerated phase CML with resistance or intolerance to prior therapy</li> </ul>  | <p>No food should be consumed for 2 hours before the dose is taken and no food should be consumed for at least one hour after the dose is taken</p> | <p>The hard capsules should be swallowed whole with water - the content of each hard capsule may be dispersed in one teaspoon of apple sauce (apple compote) and should be taken immediately. Not more than one teaspoon of apple sauce and no food other than apple sauce must be used</p> | <p>The bioavailability of nilotinib is increased by food- Nilotinib has pH-dependent solubility, with lower solubility at higher pH. In healthy subjects receiving esomeprazole at 40 mg once daily for 5 days, gastric pH was markedly increased, but nilotinib absorption was only decreased modestly</p> | none |
| ZEJULA ®  | Niraparib | Hard capsules | <p>First-line ovarian cancer maintenance treatment</p> <p>The recommended starting dose is 200 mg once daily - for those patients who weigh <math>\geq 77</math> kg and have baseline platelet count <math>\geq 150,000/\mu\text{L}</math>, the recommended starting dose is 300 mg (three 100-mg capsules), taken once daily</p> <p>Recurrent ovarian cancer maintenance treatment</p> <p>The dose is three 100 mg hard capsules once daily</p> | with or without food  | The capsules should be swallowed whole with water. The capsules should not be chewed or crushed   | A concomitant high-fat meal did not significantly affect the pharmacokinetics of niraparib after administration of 300 mg of niraparib.   | none |

|            |            |                        |  |                         |  |  |      |
|------------|------------|------------------------|--|-------------------------|--|--|------|
| ANANDRON ® | Nilutamide | Tablets                | Initiation treatment:<br>300 mg/d for 4 weeks.<br>Maintenance<br>treatment: 150 mg/day.  | with or without<br>food | must be swallowed<br>whole with a glass of<br>water, which can be<br>crushed, or cut<br>extemporaneously<br>(however the<br>laboratory does not<br>recommend<br>administration by a<br>feeding tube) | no relevant<br>information   | none |
| LYNPARZA ® | Olaparib   | Film-coated<br>tablets | The recommended<br>dose of Lynparza in<br>monotherapy or in<br>combination with<br>bevacizumab is 300<br>mg<br>(two 150 mg tablets)<br>taken twice daily | with or without<br>food | should be swallowed<br>whole and not<br>chewed, crushed,<br>dissolved or divided   | Co-administration<br>with food slowed<br>the rate (tmax<br>delayed by 2.5 hours<br>and Cmax reduced<br>by<br>approximately 21%)<br>but did not<br>significantly affect<br>the extent of<br>absorption of<br>olaparib (AUC<br>increased 8%) | none |

|                           |             |                     |   |  |   |   |      |
|---------------------------|-------------|---------------------|---|--|---|---|------|
| TAGRISSO ®                | Osimertinib | Film-coated tablets | 80 mg osimertinib once a day  | with or without food   | The tablet should be swallowed whole with water and it should not be crushed, split or chewed. the tablet may first be dispersed in 50 mL of non-carbonated water. It should be dropped in the water, without crushing, stirred until dispersed and immediately swallowed | food does not alter osimertinib bioavailability to a clinically meaningful extent. (AUC increase by 6% (90% CI -5, 19) and Cmax decrease by 7% (90% CI -19, 6) - co-administration of omeprazole did not result in clinically relevant changes in osimertinib exposures. Gastric pH modifying agents can be concomitantly used with TAGRISSO without any restrictions | none |
| VONJO ® (ex EPJEVY ®) AAC | Pacritinib  | Hard capsules       | 200 mg twice a day  | with or without food   | capsules should be swallowed whole  | There was no significant effect of food on the pharmacokinetics of pacritinib   | none |
| IBRANCE ®                 | Palbociclib | Hard capsules       | 125 mg of palbociclib once daily for 21 consecutive days followed by 7 days off treatment | should be taken with food, preferably a meal to ensure consistent palbociclib exposure | Should be swallowed whole (can be administered by a feeding tube)   | Compared to palbociclib given under overnight fasted conditions, the AUCinf and Cmax of palbociclib increased by 21% and 38% when given with high-fat food, by 12% and  | none |



|          |              |               |  |                      |                                      |   |      |
|----------|--------------|---------------|--|----------------------|--------------------------------------|---|------|
|          |              |               |  |                      |                                      | <p>27% when given with low-fat food, and by 13% and 24% when moderate-fat food was given 1 hour before and 2 hours after palbociclib dosing - coadministration of multiple doses of the proton pump inhibitor (PPI) rabeprazole with a single dose of 125 mg IBRANCE decreased palbociclib C<sub>max</sub> by 41%, but had limited impact on AUC<sub>inf</sub> (13% decrease)</p> |      |
| FARYDAK® | Panobinostat | Hard capsules | starting dose of panobinostat is 20 mg, taken orally once a day, on days 1, 3, 5, 8, 10 and 12 of a 21-day cycle | with or without food | should be swallowed whole with water | <p>Overall panobinostat exposure and inter-patient variability remained unchanged with or without food, whereas C<sub>max</sub> was reduced by &lt;45% and T<sub>max</sub> prolonged by 1 to 2.5 hours with food</p>  | none |

|           |           |                     |                   |  |                                      |  |      |
|-----------|-----------|---------------------|-------------------|--|--------------------------------------|--|------|
| VOTRIENT® | Pazopanib | Film-coated tablets | 800 mg once daily | should be taken without food, at least one hour before or two hours after a meal | should be swallowed whole with water | <p>Systemic exposure to pazopanib is increased when administered with food.</p> <p>Administration of pazopanib with a high-fat or low-fat meal results in an approximately 2-fold increase in AUC and Cmax -</p> <p>Concomitant administration of pazopanib with esomeprazole decreases the bioavailability of pazopanib by approximately 40% (AUC and Cmax), and co-administration of pazopanib with medicines that increase gastric pH should be avoided</p> | none |
|-----------|-----------|---------------------|-------------------|--|--------------------------------------|--|------|

|           |              |               |  |                         |  |   |      |
|-----------|--------------|---------------|--|-------------------------|--|---|------|
| PEMAZYRE® | Pemigatinib  | Tablets       | The recommended dose is 13.5 mg pemigatinib taken once daily for 14 days followed by 7 days off therapy                      | with or without food    | Patients should not crush, chew, split or dissolve the tablets | No clinically meaningful differences with pemigatinib pharmacokinetics were observed following administration of a high-fat and high-calorie meal   | none |
| VERCYTE®  | Pipobroman   | Tablets       | Initial treatment 1 mg/kg/day in divided doses. Maintenance therapy : The daily dosage can then be from 0.1 to 0.2 mg/kg/day | no relevant information | should be swallowed whole                                      | no relevant information   | none |
| IMNOVID®  | Pomalidomide | Hard capsules | The recommended starting dose of Imnovid is 4 mg orally once daily on Days 1 to 14 of repeated 21-day cycles                 | with or without food    | should be swallowed whole                                      | Coadministration with a high-fat and high-calorie meal slows the rate of absorption, decreasing mean plasma C <sub>max</sub> by approximately 27%, but has minimal effect on the overall extent of absorption with an 8% decrease in mean AUC | none |

|                 |                    |                            |   |  |   |  |             |
|-----------------|--------------------|----------------------------|---|--|---|--|-------------|
| <p>ICLUSIG®</p> | <p>Ponatinib</p>   | <p>Film-coated tablets</p> | <p>The recommended starting dose is 45 mg of ponatinib once daily</p> | <p>with or without food</p>  | <p>Should be swallowed whole. Patients should not crush or dissolve the tablets</p> | <p>Following either a high-fat and low-fat meal, plasma ponatinib exposures (C<sub>max</sub> and AUC) were not different versus fasting conditions - Co-administration of Iclusig with a potent inhibitor of gastric acid secretion resulted in a minor reduction in ponatinib C<sub>max</sub> without a reduction in AUC<sub>0-∞</sub>.</p> | <p>none</p> |
| <p>GAVRETO®</p> | <p>Pralsetinib</p> | <p>Hard capsules</p>       | <p>The recommended dose is 400 mg pralsetinib once daily</p>          | <p>On an empty stomach. Patients should not eat for at least two hours before and at least one hour after taking pralsetinib</p> | <p>Swallow the capsules whole with a glass of water</p>                             | <p>Following administration of a single dose of 200 mg Gavreto with a high-fat meal, the mean (90% CI) C<sub>max</sub> of pralsetinib was increased by 104% ,the mean (90% CI) AUC<sub>0-∞</sub> was increased by 122% and the median T<sub>max</sub> was delayed from 4 to 8.5 hours, compared to the fasted state</p>                      | <p>none</p> |

|                  |              |                     |   |                      |  |  |      |
|------------------|--------------|---------------------|---|----------------------|--|--|------|
| NATULAN ®        | Procarbazine | Hard capsules       | Monotherapy : 50 mg on day 1, then increase by 50 mg/day to reach a daily dose of 150 to 200 mg/m2/day<br>Concomitant use : the dose is 100-150 mg/m2/day for 5-14 days | with or without food | Swallow the capsules whole with a glass of water | no relevant information  | none |
| VANFLYTA ® (AAC) | Quizartinib  | Film-coated tablets | no relevant information   | with or without food | no relevant information                          | Quizartinib tmax was delayed by 2.0 hours with food (6.0 hours in fed group vs 4.0 hours in fasted group). The Cmax of quizartinib was slightly lower with food, The AUC values of quizartinib were slightly higher with food, | none |

|            |             |                     |   |  |  |  |      |
|------------|-------------|---------------------|---|--|--|--|------|
| STIVARGA ® | Regorafenib | Film-coated tablets | The recommended dose of regorafenib is 160 mg (4 tablets of 40 mg) taken once daily for 3 weeks followed by 1 week off therapy                                    | after a light meal that contains less than 30% fat | The tablets should be swallowed whole  | The exposure for regorafenib was increased by 48% when administered with a high-fat breakfast, and 36% when administered with a low fat breakfast, compared to fasting.  | none |
| KISQALI ®  | Ribociclib  | Film-coated tablets | 600 mg (3 x 200 mg) une fois par jour 600 mg (three 200 mg film-coated tablets) of ribociclib once daily for 21 consecutive days followed by 7 days off treatment | with or without food                               | Should be swallowed whole and should not be chewed, crushed or split prior to swallowing | Compared to the fasted state, oral administration of a single 600 mg dose of ribociclib film-coated tablets with a high-fat, high-calorie meal had no effect on the rate and extent of absorption of ribociclib. | none |

|          |             |                     |  |                      |  |   |      |
|----------|-------------|---------------------|--|----------------------|--|---|------|
| QINLOCK® | Ripretinib  | Tablets             | 150 mg ripretinib (three 50 mg tablets) taken once daily                                   | with or without food | Swallow the tablets whole with a glass of water and do not chew, split, or crush the tablets | Administration with a high-fat meal increased ripretinib AUC0-24 and Cmax by 30% and 22%, respectively. DP-5439 (Ripretinib's active metabolite) AUC0-24 and Cmax were higher by 47% and 66%, respectively.   | none |
| RUBRACA® | Rucaparib   | Film-coated tablets | 600 mg x 2/J The recommended dose is 600 mg rucaparib taken twice daily                    | with or without food | Swallow the tablets whole  | following a high-fat meal, Cmax increased by 20%, the AUC0-24h increased by 38%, and the Tmax was delayed by 2.5 hours, as compared with dosing under fasted conditions.  | none |
| JAKAVI®  | Ruxolitinib | Tablets             | The recommended starting dose in polycythaemia vera (PV) is 10 mg given orally twice daily | with or without food | Swallow the tablets whole  | There was no clinically relevant change in the pharmacokinetics of ruxolitinib upon administration with a high-fat meal. The mean Cmax was moderately decreased (24%) while the mean AUC was nearly unchanged (4% increase) on dosing with a high-fat meal. | none |

|           |               |               |   |  |   |  |      |
|-----------|---------------|---------------|---|--|---|--|------|
| RETSEVMO® | Selpercatinib | Hard capsules | Less than 50 kg: 120 mg twice daily.<br>50 kg or greater: 160 mg twice daily. | with or without food   | The capsules should be swallowed whole (patients should not open, crush, or chew the capsule before swallowing) | Compared to selpercatinib AUC and C <sub>max</sub> in the fasted state, selpercatinib AUC was increased by 9% and C <sub>max</sub> was reduced by 14% after oral administration of a single 160 mg dose to healthy subjects taken with a high-fat meal   | none |
| KOSELUGO® | Selumetinib   | Hard capsules | 25 mg/m <sup>2</sup> twice a day  | should be taken on an empty stomach with no food or drink other than water 2 hours prior to dosing and 1 hour after dosing | should be swallowed whole with water. The capsules should not be chewed, dissolved, or opened                   | co-administration of selumetinib with a high-fat meal resulted in a mean decrease in C <sub>max</sub> of 50% and 62%, respectively, compared to fasting administration. Selumetinib mean AUC was reduced by 16% and 19%, respectively, and the time to reach maximum concentration (T <sub>max</sub> ) was delayed by approximately 1.5 to 3 hours | none |



|          |           |                     |   |   |  |  |      |
|----------|-----------|---------------------|---|---|--|--|------|
| ODOMZO®  | Sonidegib | Hard capsules       | The recommended dose is 200 mg sonidegib taken orally | Odomzo must be taken at least two hours after a meal and at least one hour before the following meal  | The capsules must be swallowed whole. They must not be chewed or crushed | Compared to the fasted state, the C <sub>max</sub> and AUC of Odomzo 800 mg was increased 7.8- and 7.4-fold, respectively when the dose was given with a high-fat meal - No interaction with PPI is expected to be clinically significant. | none |
| NEXAVAR® | Sorafenib | Film-coated tablets | 400 mg sorafenib twice daily                          | without food or with a low or moderate fat meal. If the patient intends to have a high-fat meal, sorafenib tablets should be taken at least 1 hour before or 2 hours after the meal | The tablets should be swallowed with a glass of water                    | high-fat meal → sorafenib absorption was reduced by 30 % compared to administration in the fasted state  | none |

|         |           |               |  |                      |  |  |      |
|---------|-----------|---------------|--|----------------------|--|--|------|
| SUTENT® | Sunitinib | Hard capsules | GIST and MRCC: 50 mg taken orally once daily, for 4 consecutive weeks, followed by a 2-week rest period<br>pNET: 37.5 mg taken orally once daily | with or without food | The capsules must be swallowed whole. They must not be chewed or crushed | Food has no effect on the bioavailability of sunitinib | none |
|---------|-----------|---------------|--|----------------------|--|--|------|

|           |             |               |   |                      |  |  |      |
|-----------|-------------|---------------|---|----------------------|--|--|------|
| TALZENNA® | Talazoparib | Hard capsules | The recommended dose is 1 mg talazoparib once daily | with or without food | Swallow the capsule whole with a glass of water. Do not chew or crush the capsules | Following a single oral dose of talazoparib with high-fat, high-calorie food, the mean C <sub>max</sub> of talazoparib was decreased by approximately 46%, the median T <sub>max</sub> was delayed from 1 to 4 hours, while the AUC <sub>inf</sub> was not affected - co-administration of acid-reducing agents had no significant impact on the absorption of talazoparib | none |
| NOLVADEX® | Tamoxifen   | Tablets       | 20 à 40mg/day in 1 to 2 doses per day               | with or without food | Tablets can be crushed → extemporaneous administration                             | no relevant information  | none |

|           |              |                     |   |   |                                |  |      |
|-----------|--------------|---------------------|---|---|--------------------------------|--|------|
| TEMODAL ® | Temozolomide | Hard capsules       | Concomitant phase :75 mg/m <sup>2</sup> daily for 42 days concomitant with focal radiotherapy<br>Monotherapy phase : 150 mg/m <sup>2</sup> to 200mg/m <sup>2</sup> once daily for 5 days followed by 23 days without treatment. | should be administered in the fasting state | capsules can be opened (CNHIM) | Administration with food resulted in a 33 % decrease in C <sub>max</sub> and a 9 % decrease in area under the curve (AUC).<br>Administration of TMZ with ranitidine did not result in alterations in the extent of absorption of temozolomide or the exposure to its active metabolite, H <sub>2</sub> receptor antagonists did not alter the clearance of TMZ | none |
| TEPMETKO® | Tepotinib    | Film-coated tablets | 450 mg tepotinib (2 tablets) taken once daily   | should be taken with food                   | should be swallowed whole      | The presence of food (standard high-fat, high-calorie breakfast) increased the AUC by about 1.6-fold and C <sub>max</sub> by 2-fold.- Co-administration of omeprazole under fed conditions had no clinically relevant effect on the pharmacokinetic profile of a single dose of tepotinib 450 mg and its metabolites   | none |

|                         |             |               |   |   |  |  |      |
|-------------------------|-------------|---------------|---|---|--|--|------|
| THALIDOMIDE<br>CELGENE® | Thalidomide | Hard capsules | 200 mg orally per day   | should be taken as a single dose at bedtime, to reduce the impact of somnolence | Capsules should not be opened or crushed   | Co-administration of food delayed absorption but did not alter the overall extent of absorption.   | none |
| LANVIS®                 | Thioguanine | Tablets       | 60 à 200 mg/m <sup>2</sup> /day                                 | without food  | should be swallowed whole  | plasma levels decreased by food intake   | none |
| FOTIVDA®                | Tivozanib   | Hard capsules | 1340 microgram once daily for 21 days, followed by a 7-day rest | with or without food  | Swallow the capsule whole. Do not chew, dissolve or open the capsule before swallowing | A high fat meal decreased the peak serum concentrations (C <sub>max</sub> ) by 23.4% compared to the fasted state. There was no effect of food on the overall exposure (AUC) | none |

|           |            |               |   |                      |  |   |      |
|-----------|------------|---------------|---|----------------------|--|---|------|
| HYCAMTIN® | Topotecan  | Hard capsules | 2.3 mg/m <sup>2</sup> per day administered for five consecutive days with a three-week interval | with or without food | must be swallowed whole, and must not be chewed crushed or divided | The extent of exposure was similar following a high-fat meal and in the fasted state, while t <sub>max</sub> was delayed from 1.5 to 3 hours (topotecan lactone) and from 3 to 4 hours (total topotecan). | none |
| FARESTON® | Toremifene | Tablets       | 60 mg daily   | with or without food | should be swallowed whole  | Food intake has no effect on the extent of absorption but may delay the peak concentrations by 1.5 - 2 hours.   | none |

|           |                         |                     |   |   |   |  |      |
|-----------|-------------------------|---------------------|---|---|---|--|------|
| MEKINIST® | Trametinib              | Film-coated tablets | 2 mg once daily   | should be taken without food, at least 1 hour before or 2 hours after a meal  | The tablets should not be chewed or crushed     | Administration of a single dose of trametinib with a high-fat, high-calorie meal resulted in a 70% and 10% decrease in C <sub>max</sub> and AUC, respectively compared to fasted conditions                                    | none |
| VESANOID® | Tretinoin               | Soft capsules       | 45 mg/m <sup>2</sup> , divided into 2 equal doses orally  | during or shortly after a meal  | should be swallowed whole                       | bioavailability is increased by food intake  | none |
| LONSURF®  | Trifluridine, tipiracil | Film-coated tablets | 35 mg/m <sup>2</sup> /dose administered orally twice daily on Days 1 to 5 and Days 8 to 12 of each 28-day cycle | must be taken within 1 hour after completion of the morning and evening meals | Swallow the tablets whole with a glass of water | After a standardised high-fat, high-calorie meal, AUC did not change, but trifluridine C <sub>max</sub> , tipiracil hydrochloride C <sub>max</sub> and AUC decreased by approximately 40% compared to those in a fasting state | none |

|         |           |                     |  |                      |   |  |      |
|---------|-----------|---------------------|--|----------------------|---|--|------|
| TUKYSA® | Tucatinib | Film-coated tablets | 300 mg tucatinib (two 150 mg tablets) taken twice daily continuously | with or without food | The tablets should be swallowed whole and should not be chewed, crushed, or split prior to swallowing | Following administration of a single dose of tucatinib in 11 subjects after a high-fat meal, the mean AUC <sub>inf</sub> increased by 1.5-fold, the T <sub>max</sub> shifted from 1.5 hours to 4.0 hours, and C <sub>max</sub> was unaltered - No drug interactions were observed when tucatinib is combined with omeprazole | none |
|---------|-----------|---------------------|--|----------------------|---|--|------|



|            |             |                     |   |  |   |  |      |
|------------|-------------|---------------------|---|--|---|--|------|
| CAPRELSA ® | Vandetanib  | Film-coated tablets | 300 mg once a day   | with or without food   | For patients who have difficulty swallowing, vandetanib tablets may be dispersed in half a glass of non-carbonated drinking water. No other liquids should be used. The tablet should be dropped in water, without crushing, stirred until dispersed (approximately 10 minutes) and the resultant dispersion swallowed immediately. Any residues in the glass should be mixed with half a glass of water and swallowed. | Exposure to vandetanib is not affected by food.  | none |
| ZELBORAF ® | Vemurafenib | Film-coated tablets | 960 mg (4 tablets of 240 mg) twice daily (equivalent to a total daily dose of 1,920 mg) | may be taken with or without food, but consistent intake of both daily doses on an empty stomach should be avoided | Tablets can be dissolved (CNHIM)  | Food (high fat meal) increases the relative bioavailability of a single 960 mg dose of vemurafenib. The median Tmax was increased from 4 to 7.5 hours when a single vemurafenib dose was taken with food. Consistent intake of vemurafenib on an | none |

|            |            |                     |  |   |   |   |                             |
|------------|------------|---------------------|--|---|---|---|-----------------------------|
|            |            |                     |  |   |   | empty stomach may lead to significantly lower steady state exposure - Variability in exposure may also occur due to differences in gastro-intestinal fluid content, volumes, pH, motility and transition time and bile composition  |                             |
| VENCLYXTO® | Venetoclax | Film-coated tablets | The starting dose is 20 mg of venetoclax once daily for 7 days. The dose must be gradually increased over a period of 5 weeks up | The tablets should be taken with a meal in order to avoid a risk for lack of efficacy | The tablets should not be chewed, crushed, or broken before swallowing. | Administration with a low-fat meal increased venetoclax exposure by approximately 3.4-fold and administration with a high-fat meal increased venetoclax exposure by 5.1- to 5.3-fold compared to fasting conditions - Gastric acid reducing agents do not affect venetoclax bioavailability | orodispersible tablet (AAC) |

|            |             |               |  |                                      |   |   |      |
|------------|-------------|---------------|--|--------------------------------------|---|---|------|
| NAVELBINE® | Vinorelbine | Soft capsules | (first 3 doses), 60 mg/m <sup>2</sup> /day once a week | should be taken at the end of a meal | should be swallowed whole   | Concomitant ingestion of food does not modify exposure to vinorelbine - Interaction with drugs increasing the gastric pH: Decreased digestive absorption  | none |
| ERIVEDGE®  | Vismodegib  | Hard capsules | One 150 mg capsule taken once daily                    | with or without food                 | Should be swallowed whole (can be administered by a feeding tube) | Under clinically relevant conditions (steady state), the PK of vismodegib is not affected by food - products that alter the pH of the upper gastrointestinal (GI) tract may alter the solubility of vismodegib and reduce its bioavailability | none |
| ZOLINZA®   | Vorinostat  | Hard capsules | 400 mg orally once daily                               | must be taken with food              | capsules should not be opened or crushed                          | oral administration of vorinostat with a high-fat meal resulted in an increase (33%) in the extent of absorption and a  | none |

|           |              |               |  |                      |  |   |      |
|-----------|--------------|---------------|--|----------------------|--|---|------|
|           |              |               |  |                      |  | modest decrease in the rate of absorption (T <sub>max</sub> delayed 2.5 hours) compared to the fasted state   |      |
| BRUKINSA® | Zanubrutinib | Hard capsules | 320 mg once daily (four 80 mg capsules) or divided into two doses of 160 mg twice daily (two 80 mg capsules) | with or without food | swallow the capsules whole with water, and not to open, break or chew the capsules | No clinically significant differences in zanubrutinib AUC or C <sub>max</sub> were observed following administration of a high-fat meal in healthy subjects - No clinically significant differences in zanubrutinib pharmacokinetics were observed when co-administered with gastric acid reducing agents | none |

Tableau 4 - Tableau résumant les données de la littérature : forme galénique, posologie, modalités d'administration, propriétés d'absorption, autres formes galéniques disponibles

| <i>Brand name</i> | <i>Molecule</i> | <i>Chemical and physical properties</i>  | <i>BCS</i>  | <i>Absorption site</i> | <i>Other information</i>                                       | <i>Recommendations</i>  | <i>References</i>   |
|-------------------|-----------------|--|-------------|------------------------|--|---|---|
| VERZENIOS®        | Abemaciclib     | pH-dependent solubility → considered highly soluble up to pH 6.0 - cLogP = 5.5   | BCS class 3 | unknown                | none   | Lipophilic molecule and pH-dependent solubility → risk of decreased absorption                  | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/verzenios-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/verzenios-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br><a href="https://pi.lilly.com/ca/verzenio-ca-pm.pdf">https://pi.lilly.com/ca/verzenio-ca-pm.pdf</a><br>Chen P, Lee NV, Hu W, Xu M, Ferre RA, Lam H, et al. Spectrum and Degree of CDK Drug Interactions Predicts Clinical Performance. Mol Cancer Ther. oct 2016;15(10):2273-81.  |
| ZYTIGA®           | Abiraterone     | Has no pH-dependent solubility in aqueous media in a pH range of 1.2 to 9.8 weakly basic compound - high lipophilicity : Log P= 5.12 | BCS class 4 | small intestine        | Drug interaction with antioxidant: Vitamin C and E (high dose) | Highly lipophilic molecule and has low solubility and permeability → risk of altered absorption | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abiraterone-mylan-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abiraterone-mylan-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br><a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/abiraterone-acetate-zytiga/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/abiraterone-acetate-zytiga/</a><br>Beg S, Malik AK, Ansari MJ, Malik AA, Ali AMA, Theyab A, et al. Systematic Development of Solid Lipid Nanoparticles of Abiraterone Acetate with Improved Oral Bioavailability and Anticancer Activity for Prostate Carcinoma Treatment. ACS Omega. 24 mai 2022;7(20):16968-79.<br>Geboers S, Stappaerts J, Mols R, Snoeys J, Tack J, Annaert P, et al. The Effect of Food on the Intraluminal Behavior of Abiraterone Acetate in Man. J Pharm Sci. sept 2016;105(9):2974-81. |

|            |               |   |  |            |  |  |   |
|------------|---------------|---|--|------------|--|--|---|
| CALQUENCE® | Acalabrutinib | Acalabrutinib is a weakly basic drug - solubility decreases with increasing pH - highly soluble in aqueous media at pH 4 and below but with low solubility above pH 4 - logP = 0.49 | BCS class 2 compound with BCS class 1 like behaviour in vivo under normal stomach pH | intestinal | Drug interaction : vitamin E supplementation may increase the risk of bleeding | <p>Low solubility above pH 4 and weakly lipophilic drug → risk of altered absorption</p> <p>Vitamine E supplementation → monitor the increased risk of bleeding</p> <p>Proton pump inhibitors → Avoid concomitant use</p> <p>H2-receptor antagonists → Take Acalabrutinib 2 hours before (or 10 hours after) taking a H2-receptor antagonist.</p> <p>Antacids → The interval between taking the medicinal products should be at least 2 hours.</p> | <p><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_en.pdf</a></p> <p><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/calquence-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/calquence-epar-public-assessment-report_en.pdf</a></p> <p><a href="https://go.drugbank.com/drugs/DB11703">https://go.drugbank.com/drugs/DB11703</a></p> <p><a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/acalabrutinib-calquence/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/acalabrutinib-calquence/</a></p> <p>Mudie DM, Stewart AM, Rosales JA, Biswas N, Adam MS, Smith A, et al. Amorphous Solid Dispersion Tablets Overcome Acalabrutinib pH Effect in Dogs. <i>Pharmaceutics</i>. 15 avr 2021;13(4):557.</p>   |
| GIOTRIF®   | Afatinib      | The solubility of afatinib dimaleate is pH-dependent- Afatinib is a basic compound with high lipophilicity (log P = 4.7 (pH > 9)) and a large volume of distribution                | should be considered as either a BCS class 1 or 3 compound                           | intestinal | none   | <p>Highly lipophilic drug → risk of altered absorption</p>   | <p><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giotrif-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giotrif-epar-product-information_en.pdf</a></p> <p><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/giotrif-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/giotrif-epar-public-assessment-report_en.pdf</a></p> <p><a href="https://www.boehringer-ingenelheim.ca/sites/ca/files/documents/giotrifpmfr.pdf">https://www.boehringer-ingenelheim.ca/sites/ca/files/documents/giotrifpmfr.pdf</a></p> <p>Schnell D, Buschke S, Fuchs H, Gansser D, Goeldner RG, Uttenreuther-Fischer M, et al. Pharmacokinetics of afatinib in subjects with mild or moderate hepatic impairment. <i>Cancer Chemother Pharmacol</i>. août 2014;74(2):267-75.</p> <p>Wind S, Schnell D, Ebner T, Freiwald M, Stopfer P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Afatinib. <i>Clin Pharmacokinet</i>. mars 2017;56(3):235-50.</p> <p>Zhang Y, Wang C, Liu Z, Meng Q, Huo X, Liu Q, et al. P-gp is involved in the intestinal absorption and biliary excretion of afatinib in vitro and in rats. <i>Pharmacol Rep</i>. avr 2018;70(2):243-50.</p> |

|             |             |   |                                   |         |   |   |   |
|-------------|-------------|---|-----------------------------------|---------|---|---|---|
| ALECENSA ®  | Alectinib   | pH-dependent solubility - low solubility across physiological pH range (pH 2.0–6.8) - weak base - lipophilic drug → log P = 1.96  | No BCS but considered BCS class 4 | unknown | none  | <p>Low solubility and lipophilic drug → risk of decreased absorption à Capsules can be opened to avoid the dissolution</p> <p>No dose adjustments are required when Alectinib is co-administered with proton pump inhibitors or other medicinal products which raise gastric pH.</p>  | <p><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alecensa-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alecensa-epar-product-information_en.pdf</a><br/> <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alecensa-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alecensa-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br/> <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/208434Orig1s000ClinPharmR.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/208434Orig1s000ClinPharmR.pdf</a><br/> <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-alectinib-hard-capsule-150-mg-product-specific-bioequivalence-guidance_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-alectinib-hard-capsule-150-mg-product-specific-bioequivalence-guidance_en.pdf</a><br/>           Zhao D, Chen J, Chu M, Long X, Wang J. Pharmacokinetic-Based Drug–Drug Interactions with Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors: A Review. Drug Des Devel Ther. 30 avr 2020;14:1663-81.</p> |
| ALPELISIB ® | Alpelisib   | pH-dependent solubility- weak base - practically insoluble in aqueous media above pH 2 and slightly soluble in pH 1 - logP = 2.95 | BCS class 2                       | unknown | none  | <p>Practically insoluble in aqueous media above pH 2 and lipophilic drug → risk of decreased absorption</p> <p>The solubility of Alpelisib is dependent on biliary secretions which are modified by RYGB à risk of altered absorption can be co-administered with acid-reducing agents, provided Alpelisib is taken immediately after food.</p> | <p><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/piqray-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/piqray-epar-product-information_en.pdf</a><br/> <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/piqray-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/piqray-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br/> <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7902087/pdf/nihms-1662838.pdf">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7902087/pdf/nihms-1662838.pdf</a></p>  |
| HEXASTAT ®  | Altretamine | Altretamine is practically insoluble in water but is increasingly soluble at pH 3 and below                                       | BCS class 2                       | unknown | Drug interaction with antioxidant : Vitamin C and E (high dose) | <p>pH-dependent solubility → risk of altered absorption - Risk of decreased efficiency of Altretamine due to Vitamin C and E supplementation (Altretamine is a prodrug that requires activation by hepatic oxidative metabolism)</p>  | <p><a href="http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0199520.htm">http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0199520.htm</a><br/> <a href="https://www.rxlist.com/hexalen-drug.htm#description">https://www.rxlist.com/hexalen-drug.htm#description</a><br/> <a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/hexastat-altretamine-ou-hexamethylmelamine/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/hexastat-altretamine-ou-hexamethylmelamine/</a> Gidwani B, Vyas A. Preparation, characterization, and optimization of altretamine-loaded solid lipid nanoparticles using Box-Behnken design and response surface methodology. Artif Cells Nanomed Biotechnol. 2016;44(2):571-80.</p>   |

|           |             |  |             |         |  |  |   |
|-----------|-------------|--|-------------|---------|--|--|---|
| XAGRID®   | Anagrelide  | Exhibits pH-dependent solubility, slightly soluble between pH 3-10 -highly lipophilic drug : Log P = 2.4                           | BCS class 4 | unknown | Drug interaction : vitamin E supplementation may increase the risk of bleeding | Lipophilic molecule and pH-dependent solubility → risk of decreased absorption<br>Monitor the increased risk of bleeding | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/anagrelide-mylan-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/anagrelide-mylan-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/anagrelide-mylan-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/anagrelide-mylan-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/xagrid-epar-scientific-discussion_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/xagrid-epar-scientific-discussion_en.pdf</a><br><a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/xagrid-anagrelide/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/xagrid-anagrelide/</a><br><a href="https://go.drugbank.com/drugs/DB00261">https://go.drugbank.com/drugs/DB00261</a> |
| ARIMIDEX® | Anastrozole | moderate aqueous solubility solubility - independent of pH in the physiological range - moderately lipophilic compound LogP = 1.58 | BCS class 2 | unknown | none   | Moderately lipophilic compound → low risk of altered absorption  | <a href="http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R020523.htm">http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R020523.htm</a><br><a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/anastrozole-arimidex/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/anastrozole-arimidex/</a><br><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/020541s016lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/020541s016lbl.pdf</a><br>Piotrowska I, Piotrowska M. Anastrozole as aromatase inhibitor – new approaches to breast cancer treatment in postmenopausal women. Nowotwory Journal of Oncology. 2019;69(1):26-35.<br>Saritha Garrepalli, Stefano Cattaneo Consequence of ANASTROZOLE on Chemo therapy   |



|                 |             |  |   |  |      |  |   |
|-----------------|-------------|--|---|--|------|--|---|
| ERLEADA®        | Apalutamide | Apalutamide is insoluble in aqueous media over the pH range of 1-12 - Log P = 3.90 | BCS class 2   | predicted to have high permeability in the human intestine | none | Lipophilic molecule → risk of altered absorption     | <p><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_en.pdf</a><br/> <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210951Orig1s000ChemR.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210951Orig1s000ChemR.pdf</a> Volkova TV, Drozd KV, Surov AO. Effect of polymers and cyclodextrins on solubility, permeability and distribution of enzalutamide and apalutamide antiandrogens. Journal of Molecular Liquids. 15 janv 2021;322:114937.</p> <p>de Vries R, Jacobs F, Mannens G, Snoeys J, Cuyckens F, Chien C, et al. Apalutamide Absorption, Metabolism, and Excretion in Healthy Men, and Enzyme Reaction in Human Hepatocytes. Drug Metab Dispos. mai 2019;47(5):453-64.</p> |
| SCEMBLIX® (AAC) | Asciminib   | The molecule exhibits pH-dependent solubility                                      | Applicant classifies asciminib as a BCS class 2 -FDA agrees that asciminib hydrochloride is a low solubility drug substance, and can be classified as either a BCS class 2 or 4 | unknown  | none | pH-dependent solubility → risk of altered absorption | <p><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/215358Orig1s000,Orig2s000ChemR.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/215358Orig1s000,Orig2s000ChemR.pdf</a><br/> <a href="https://www.novartis.us/sites/www.novartis.us/files/sce mblix.pdf">https://www.novartis.us/sites/www.novartis.us/files/sce mblix.pdf</a></p> <p>Tran P, Hanna I, Eggimann FK, Schoepfer J, Ray T, Zhu B, et al. Disposition of asciminib, a potent BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitor, in healthy male subjects. Xenobiotica. févr 2020;50(2):150-69.</p>  |

|          |             |  |  |         |  |  |   |
|----------|-------------|--|--|---------|--|--|---|
| AYVAKIT® | Avapritinib | pH-dependent solubility ,decreases with increasing pH-LogP = 3.20  | may be classified as a low soluble and moderate permeability BCS Class 2 or 4 drug substance | unknown | none   | pH-dependent solubility and lipophilic molecule → risk of decreased absorption | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/212608Orig1s000ChemR.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/212608Orig1s000ChemR.pdf</a><br><a href="https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/uspi/AYVAKIT.pdf">https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/uspi/AYVAKIT.pdf</a> |
| INLYTA®  | Axitinib    | The aqueous solubility of axitinib is pH-dependent with higher pH resulting in lower solubility. Drug-drug interaction studies indicate a 15% decrease in axitinib AUC and 42% decrease in axitinib Cmax when administered rabeprazole - weak base | BCS class 2  | unknown | Drug interaction : vitamin E supplementation may increase the risk of bleeding | pH-dependent solubility → risk of altered absorption                           | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inlyta-epar-product-information_fr.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inlyta-epar-product-information_fr.pdf</a><br><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202324orig1s000clinpharmr.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202324orig1s000clinpharmr.pdf</a><br><a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/axitinib-inlyta/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/axitinib-inlyta/</a>                               |

|            |              |  |   |            |      |   |   |
|------------|--------------|--|---|------------|------|---|---|
| ONUREG®    | Azacitidine  | Azacitidine is highly soluble in aqueous media across physiologic pH (pH 1-7. 7) range   | FDA has not designated the BCS class for this product | unknown    | none | Not enough information available to conclude on absorption after RYGB             | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onureg-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onureg-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onureg-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onureg-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/214120Orig1s000ChemR.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/214120Orig1s000ChemR.pdf</a>   |
| TARGRETIN® | Bexarotene   | insoluble in water- pH-dependent aqueous solubility predicted - predicted to be slightly higher in basic pH conditions highly lipophilic drug- Log P = 6.9 | BCS class 2   | unknown    | none | pH-dependent solubility and highly lipophilic drug → risk of decreased absorption | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/targretin-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/targretin-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://go.drugbank.com/drugs/DB00307">https://go.drugbank.com/drugs/DB00307</a><br><a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Bexarotene#section=Solubility">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Bexarotene#section=Solubility</a><br>Li L, Liu Y, Wang J, Chen L, Zhang W, Yan X. Preparation, in vitro and in vivo evaluation of bexarotene nanocrystals with surface modification by folate-chitosan conjugates. <i>Drug Deliv.</i> 2016;23(1):79-87.<br>Lee JB, Kim TH, Feng W, Choi HG, Zgair A, Shin S, et al. Quantitative Prediction of Oral Bioavailability of a Lipophilic Antineoplastic Drug Bexarotene Administered in Lipidic Formulation Using a Combined In Vitro Lipolysis/Microsomal Metabolism Approach. <i>Journal of Pharmaceutical Sciences.</i> 1 févr 2019;108(2):1047-52. |
| CASODEX®   | Bicalutamide | High lipophilicity log P = 2.92- solubility is independent of pH in the biologically relevant region   | BCS class 2   | intestinal | none | lipophilic drug → risk of altered absorption                                      | <a href="https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61662634&amp;typedoc=R">https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61662634&amp;typedoc=R</a><br>Mittal A, Shrivastava A. Separation of Four Impurities and Degradants by LC: A Case of Bicalutamide. <i>Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy.</i> 1 juin 2021;41(2):82-92.<br>Volkova TV, Simonova OR, Perlovich GL. Physicochemical Profile of Antiandrogen Drug Bicalutamide: Solubility, Distribution, Permeability. <i>Pharmaceutics.</i> 18 mars 2022;14(3):674.   |

|            |             |  |   |         |  |  |  |
|------------|-------------|--|---|---------|--|--|--|
| MEKTOVI ®  | Binimetinib | pH-dependent solubility : low solubility at physiological pH but higher at acidic pH - lipophilic drug<br>LogP = 3.81  | BCS class 4   | unknown | none   | pH-dependent solubility and lipophilic drug → risk of decreased absorption, the extent of binimetinib exposure is not altered in the presence of a gastric pH-altering agent     | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mektovi-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mektovi-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mektovi-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mektovi-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-balimek-binimetinib_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-balimek-binimetinib_en.pdf</a><br><a href="https://formulationdiary.com/Home/Details/BINIMETINIB">https://formulationdiary.com/Home/Details/BINIMETINIB</a>   |
| BOSULIF ®  | Bosutinib   | pH-dependent solubility , absorption is reduced when gastric pH is increased . At or below pH 5, it behaves as a highsolubility compound; but above pH 5 its solubility reduces rapidly- log P = 4.1 | BCS class 4   | unknown | Drug interaction with antioxidant: Vitamin C and E (high dose) | pH-dependent solubility, solubility reduces rapidly above pH 5, lipophilic molecule → risk of decreased absorption → can be crushed, dissolved or dispersed in a glass of water. | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bosulif-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bosulif-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bosulif-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bosulif-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203341orig1s000clinpharmr.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203341orig1s000clinpharmr.pdf</a><br><a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/bosulif-bosutinib/Schmitt MV, Reichel A, Liu X, Fricker G, Lienau P. Extension of the Mechanistic Tissue Distribution Model of Rodgers and Rowland by Systematic Incorporation of Lysosomal Trapping: Impact on Unbound Partition Coefficient and Volume of Distribution Predictions in the Rat. Drug Metab Dispos. janv 2021;49(1):53-61.">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/bosulif-bosutinib/Schmitt MV, Reichel A, Liu X, Fricker G, Lienau P. Extension of the Mechanistic Tissue Distribution Model of Rodgers and Rowland by Systematic Incorporation of Lysosomal Trapping: Impact on Unbound Partition Coefficient and Volume of Distribution Predictions in the Rat. Drug Metab Dispos. janv 2021;49(1):53-61.</a> |
| ALUNBRIG ® | Brigatinib  | LogP = 5.17 - classified as a high-solubility agent, with solubility decreasing as pH values increase from 1.6 to 7.5  | considered BCS 1 but the finished product is not considered to be rapidly dissolving as defined | unknown | none   | solubility decreasing as pH values increase and highly lipophilic molecule → high risk of decreased absorption   | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alunbrig-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alunbrig-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br><a href="https://go.drugbank.com/drugs/DB12267">https://go.drugbank.com/drugs/DB12267</a> Zhao D, Chen J, Chu M, Long X, Wang J. Pharmacokinetic-Based Drug–Drug Interactions with Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors: A Review. Drug Des Devel Ther. 30 avr 2020;14:1663-81.   |

|              |              |   |             |         |      |   |  |
|--------------|--------------|---|-------------|---------|------|---|--|
| MYLERAN ®    | Busulfan     | Practically insoluble in water but will dissolve slowly as hydrolysis takes place. LogP = -0.58 | unknown     | unknown | none | few absorption modification due to RYGB - Administration based on body surface area or adjusted to ideal body weight should be considered in obese patients | <a href="http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0358105.htm">http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0358105.htm</a><br><a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/busulfan-myleran/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/busulfan-myleran/</a><br><a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Busulfan#section=Solubility">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Busulfan#section=Solubility</a><br>Główka FK,<br>Romański M, Siemiątkowska A. Determination of partition coefficients n-octanol/water for treosulfan and its epoxy-transformers: An example of a negative correlation between lipophilicity of unionized compounds and their retention in reversed-phase chromatography. Journal of Chromatography B. 1 avr 2013;923-924:92-7. |
| CABOMETRYX ® | Cabozantinib | The solubility of cabozantinib is pH-dependent, with very low solubility observed at a pH >3    | BCS class 2 | unknown | none | pH-dependent solubility, with very low solubility observed at a pH >3<br>→ risk of altered absorption   | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometryx-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometryx-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cabometryx-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cabometryx-epar-public-assessment-report_en.pdf</a>   |
| COMETRIQ ®   | Cabozantinib |   |             |         | none |   | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cometriq-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cometriq-epar-public-assessment-report_en.pdf</a>  |

|           |              |   |   |         |   |   |   |
|-----------|--------------|---|---|---------|---|---|---|
| XELODA®   | Capecitabine | logP = 0.4  | Available data on solubility does not allow the BCS classification of capecitabine. | unknown | Interaction : Folate supplementation may increase capecitabine's toxicity | <p>Availability of gastric fluid is not required for the dissolution of capecitabine. The passage rate of capecitabine into the small bowel is increased after (partial) gastrectomy, which resulted in quick intestinal availability of capecitabine. Furthermore, this also implies adequate bioavailability of capecitabine and metabolites in cancer patients who have a history of bariatric surgery (i.e., Roux-en-Y gastric bypass)</p> <p>weakly lipophilic molecule → low risk of altered absorption<br/>Folate supplementation may increase capecitabine's toxicity</p> | <p><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeloda-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeloda-epar-product-information_en.pdf</a><br/> <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/capecitabine-film-coated-tablets-150-500-mg-product-specific-bioequivalence-guidance_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/capecitabine-film-coated-tablets-150-500-mg-product-specific-bioequivalence-guidance_en.pdf</a><br/> <a href="https://go.drugbank.com/drugs/DB01101">https://go.drugbank.com/drugs/DB01101</a><br/> <a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/capecitabine-xeloda-3/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/capecitabine-xeloda-3/</a><br/>           Jacobs BAW, Deenen MJ, Joerger M, Rosing H, de Vries N, Meulendijks D, et al. Pharmacokinetics of Capecitabine and Four Metabolites in a Heterogeneous Population of Cancer Patients: A Comprehensive Analysis. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. déc 2019;8(12):940-50.<br/>           Lunar N, Etienne-Grimaldi MC, Macaire P, Thomas F, Dalenc F, Ferrero JM, et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of capecitabine and its metabolites in breast cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol. févr 2021;87(2):229-39.</p> |
| TABRECTA® | Capmatinib   | The solubility is pH-dependent.   | BCS class 2   | unknown | none  | pH-dependent solubility → risk of altered absorption  | <p><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/213591Orig1s000MultidisciplineR.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/213591Orig1s000MultidisciplineR.pdf</a><br/> <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/213591Orig1s000MultidisciplineR.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/213591Orig1s000MultidisciplineR.pdf</a></p>   |
| ZYKADIA®  | Ceritinib    | Solubility decreases as pH values increase from 1 to 6.8 - weak-basic agent with high lipophilicity<br>LogP = 4.6 | BCS class 4   | unknown | Drug interaction with antioxidant: Vitamin C and E (high dose)            | pH-dependent solubility and lipophilic drug → risk of decreased absorption, caution with coadministration of PPIs → risk of decreased exposure  | <p><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zykadia-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zykadia-epar-product-information_en.pdf</a><br/> <a href="https://www.pmda.go.jp/files/000221838.pdf">https://www.pmda.go.jp/files/000221838.pdf</a><br/>           Zhao D, Chen J, Chu M, Long X, Wang J. Pharmacokinetic-Based Drug-Drug Interactions with Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors: A Review. Drug Des Devel Ther. 30 avr 2020;14:1663-81.</p>   |

|                  |              |  |  |            |      |  |  |
|------------------|--------------|--|--|------------|------|--|--|
| CHLORAMINOPHENE® | Chlorambucil | Log P = 1.70   | unknown  | intestinal | none | lipophilic molecule → risk of altered absorption                           | <a href="http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0131787.htm">http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0131787.htm</a><br><a href="https://go.drugbank.com/drugs/DB00291">https://go.drugbank.com/drugs/DB00291</a><br>Adair CG, McElnay JC. Studies on the mechanism of gastrointestinal absorption of melphalan and chlorambucil. Cancer Chemother Pharmacol. 1986;17(1):95-8.  |
| COTELLIC®        | Cobimetinib  | pH-dependent solubility  | BCS class 1  | unknown    | none | pH-dependent solubility → risk of altered absorption                       | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cotellic-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cotellic-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cotellic-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cotellic-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br><a href="https://nciformulary.cancer.gov/available_agents/Cobimetinib.htm">https://nciformulary.cancer.gov/available_agents/Cobimetinib.htm</a><br>van Berge Henegouwen JM, van der Wijngaart H, Zeverijn LJ, Hoes LR, Meertens M, Huitema ADR, et al. Efficacy and toxicity of vemurafenib and cobimetinib in relation to plasma concentrations, after administration via feeding tube in patients with BRAF-mutated thyroid cancer: a case series and review of literature. Cancer Chemother Pharmacol. juill 2022;90(1):97-104. |
| XALKORI®         | Crizotinib   | pH-dependent solubility, with higher pH resulting in lower solubility. Drugs that elevate the gastric pH may reduce its bioavailability - Log P = 1.83 | Designed as BCS class 4 drug<br>However, it has not received official BCS classification /designation from the FDA | unknown    | none | pH-dependent solubility and lipophilic drug → risk of decreased absorption | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xalkori-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xalkori-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://go.drugbank.com/drugs/DB08865">https://go.drugbank.com/drugs/DB08865</a><br><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202570orig1s000clinpharmr.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202570orig1s000clinpharmr.pdf</a>  |

|           |                  |   |                       |         |      |   |  |
|-----------|------------------|---|-----------------------|---------|------|---|--|
| ENDOXAN®  | Cyclophosphamide | Cyclophosphamide is soluble in water, saline, or ethanol-<br>Log P = 0.8  | predicted BCS class 1 | unknown | none | weakly lipophilic molecule → few risk of altered absorption   | <a href="http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0131673.htm">http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0131673.htm</a><br><a href="https://go.drugbank.com/drugs/DB00531">https://go.drugbank.com/drugs/DB00531</a><br><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/012141s090,012142s112lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/012141s090,012142s112lbl.pdf</a> Custodio JM, Wu CY, Benet LZ. Predicting drug disposition, absorption/elimination/transporter interplay and the role of food on drug absorption. Adv Drug Deliv Rev. 17 mars 2008;60(6):717-33. Kennedy R, Groepper D, Tagen M, Christensen R, Navid F, Gajjar A, et al. Stability of cyclophosphamide in extemporaneous oral suspensions. Ann Pharmacother. févr 2010;44(2):295-301.        |
| TAFINLAR® | Dabrafenib       | Very slightly soluble at pH 1 and practically insoluble in the pH range 4-8 in aqueous media - LogP = 2.9 - pH-dependent with decreased solubility at higher pH | BCS class 2           | unknown | none | pH-dependent solubility and lipophilic drug → risk of decreased absorption, oral solution can be used drugs that alter the pH of the upper gastrointestinal (GI) tract (proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists, antacids) are not expected to reduce the bioavailability of dabrafenib | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tafinlar-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tafinlar-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/202806orig1s000clinpharmr.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/202806orig1s000clinpharmr.pdf</a><br>Velter C, Sakkal M, Robert C. Bariatric surgery in a patient treated with targeted therapies for metastatic melanoma: a case report. Melanoma Res. déc 2020;30(6):629-30. |
| VIZIMPRO® | Dacomitinib      | pH-dependent solubility, with acidic pH resulting in higher solubility - Log P = 3.92   | BCS class 2           | unknown | none | pH-dependent solubility and lipophilic drug → risk of decreased absorption  | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vizimpro-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vizimpro-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vizimpro-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vizimpro-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br><a href="https://go.drugbank.com/drugs/DB11963">https://go.drugbank.com/drugs/DB11963</a>  |



|          |           |  |             |            |  |  |  |
|----------|-----------|--|-------------|------------|--|--|--|
| SPRYCEL® | Dasatinib | Exhibits pH-dependent aqueous solubility - Dasatinib solubility decreases at pH>4 -> susceptible to be altered by pH-modifying agents - weak base with low aqueous solubility and good intestinal permeability that may be mitigated by the efux transporters P-gp and BCRP located on the luminal side of enterocytes | BCS class 2 | Intestinal | Undesirable effects : neuropathies → Vitamin B1/B6 supplementation recommended                             | pH-dependent solubility, solubility decreases at pH > 4 → risk of altered absorption<br>antacids may be administered up to 2 hours prior to or 2 hours following SPRYCEL<br>monitor the vitamin B1 and B6 levels | <p><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sprycel-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sprycel-epar-product-information_en.pdf</a><br/> <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/sprycel-epar-scientific-discussion_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/sprycel-epar-scientific-discussion_en.pdf</a><br/> Levêque D, Becker G, Bilger K, Natarajan-Amé S. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dasatinib. Clin Pharmacokinet. juill 2020;59(7):849-56.<br/> Yassin MA, Kassem N, Ghassoub R. How I treat obesity and obesity related surgery in patients with chronic myeloid leukemia: An outcome of an ELN project. Clin Case Rep. mars 2021;9(3):1228-34.<br/> Yassin MA, Nashwan A, Kassem N. Second Generation Tyrosine Kinase Inhibitors As Upfront Therapy in the Era of Sleeve Gastrectomy Does It Work? Blood. 8 déc 2017;130:5260.</p> |
| SPRYCEL® | Dasatinib |  |             |            | The dose should be recalculated every 3 months based on changes in body weight, or more often if necessary |  | <p><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sprycel-epar-product-information_fr.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sprycel-epar-product-information_fr.pdf</a></p>   |

|               |             |  |             |            |  |  |   |
|---------------|-------------|--|-------------|------------|--|--|---|
| COPIKTRA®     | Duvelisib   | weak base with pH-dependent solubility with low solubility at pH>3- Solubility decreases with increasing pH - highly lipophilic compound<br>Log P = 4.55 | BCS class 4 | Intestinal | none   | pH-dependent solubility and highly lipophilic drug → high risk of decreased absorption                                     | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/copiktra-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/copiktra-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/copiktra-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/copiktra-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br>Sayed AY, Khalil NY, Almomen A, Alzoman NZ, Almehezia AA, Darwish IA. A Highly Sensitive Nonextraction-Assisted HPLC Method with Fluorescence Detection for Quantification of Duvelisib in Plasma Samples and its Application to Pharmacokinetic Study in Rats. Drug Des Devel Ther. 21 juin 2021;15:2667-77. |
| IDHIFA® (AAC) | Enasidenib  | The drug substance is practically insoluble in aqueous solution between pH 1.2 and pH 7.4  | BCS class 2 | unknown    | none   | Not enough information available to conclude on absorption after RYGB  | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-idhifa_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-idhifa_en.pdf</a><br><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209606s000lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209606s000lbl.pdf</a>  |
| BRAFTOVI®     | Encorafenib | pH-dependent solubility  | BCS class 2 | unknown    | Drug interaction : vitamin E supplementation may increase the risk of bleeding | pH-dependent solubility → risk of altered absorption - Vitamine E supplementation à monitor the increased risk of bleeding | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/braftovi-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/braftovi-epar-public-assessment-report_en.pdf</a>  |

|                    |              |   |             |            |  |  |   |
|--------------------|--------------|---|-------------|------------|--|--|---|
| ROZLYTREK®         | Entrectinib  | Free base and its solubility is strongly pH-dependent: it exhibits higher solubility at lower pH relative to higher pH - very high lipophilicity/amphiphilicity | BCS class 4 | intestinal | Drug adverse event : fractures<br>→ possible Calcium and vitamin D supplementation                                       | Strongly pH-dependent solubility and highly lipophilic drug → high risk of decreased absorption<br><br>Calcium and vitamin D supplementation recommended<br>No dose adjustments are required when entrectinib is co-administered with PPIs or other drugs that raise gastric pH (e.g., H2 receptor antagonists or antacids). | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rozlytrek-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rozlytrek-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br><a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/entrectinib-rozlytrek/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/entrectinib-rozlytrek/</a><br>Entrectinib, a TRK/ROS1 inhibitor with anti-CNS tumor activity: differentiation from other inhibitors in its class due to weak interaction with P-glycoprotein   Neuro-Oncology   Oxford Academic Disponible sur:<br><a href="https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/22/6/819/5834590">https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/22/6/819/5834590</a> |
| XTANDI®            | Enzalutamide | Enzalutamide has no ionic forms at biologically-relevant pH enzalutamide solubility is not affected by pH over the physiological range - cLog P = 2.98          | BCS class 2 | unknown    | none   | lipophilic drug → risk of altered absorption   | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203415Orig1s000ClinPharmR.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203415Orig1s000ClinPharmR.pdf</a>  |
| BELVERSA®<br>(AAC) | Erdafitinib  | Insoluble in aqueous media over a wide range of pH values.  | BCS class 1 | unknown    | Drug interaction : avoid association with: Chelating agents: lanthanum carbonate, calcium acetate, sevelamer, Vitamin D, | Not enough information available to conclude on absorption after RYGB<br><br>Calcium and vitamin D supplementation → monitor the risk of hyperphosphatemia due to erdafitinib  | <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212018Orig1s000ChemR.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212018Orig1s000ChemR.pdf</a><br><a href="https://www.drugs.com/monograph/erdafitinib.html">https://www.drugs.com/monograph/erdafitinib.html</a><br><a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/erdafitinib-belversa/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/erdafitinib-belversa/</a>   |

|          |           |  |             |            |  |  |
|----------|-----------|--|-------------|------------|--|--|
|          |           |  |             |            | potassium, phosphate, calcium because erdafitinib causes hyperphosphatemia |  |
| TARCEVA® | Erlotinib | The solubility of erlotinib is pH-dependent. Erlotinib solubility decreases as pH increases - weak base and a lipophilic compound, with a good intestinal permeability - Log P = 2.7 | BCS class 2 | intestinal | Drug interaction with antioxidant: Vitamin C and E (high dose)             | <p>pH-dependent solubility and lipophilic drug → risk of decreased absorption</p> <p>Combination of erlotinib with PPI should be avoided. If the use of antacids is considered necessary during treatment with Tarceva, they should be taken at least 4 hours before or 2 hours after the daily dose of Tarceva. If the use of ranitidine is considered, it should be used in a staggered manner; must be taken at least 2 hours before or 10 hours after ranitidine dosing</p> <p> <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tarceva-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tarceva-epar-product-information_en.pdf</a><br/> <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021743s010lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021743s010lbl.pdf</a><br/> <a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/erlotinib-tarceva/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/erlotinib-tarceva/</a><br/> <a href="https://go.drugbank.com/drugs/DB00530">https://go.drugbank.com/drugs/DB00530</a><br/>           Gruber A, Czejka M, Buchner P, Kitzmueller M, Kirchbaumer Baroian N, Dittrich C, et al. Monitoring of erlotinib in pancreatic cancer patients during long-time administration and comparison to a physiologically based pharmacokinetic model. Cancer Chemother Pharmacol. 2018;81(4):763-71.<br/>           Jahangiri A, Khalilzad F, Barghi L. Dissolution improvement of binary solid dispersions of erlotinib prepared by one-step electrospray method. Biol Methods Protoc. 2022;7(1):bpac001.<br/>           Pérez-Pitarch A, Guglieri-López B, Nacher A, Merino V, Merino-Sanjuan M. Levofloxacin effect on erlotinib absorption. Evaluation of the interaction in undernutrition situations through population pharmacokinetic analysis in rats. Biopharm Drug Dispos. juill 2017;38(5):315-25.         </p> |

|                      |              |                            |             |         |   |   |  |
|----------------------|--------------|----------------------------|-------------|---------|---|---|--|
| ESTRACYT®            | Estramustine | predicted log<br>P = 3.92  | unknown     | unknown | Drug interaction<br>: calcium or<br>magnesium<br>supplementation<br>, milk, other<br>dairy products | lipophilic drug → risk of altered<br>absorption - estramustine must be<br>taken 2 hours before or after<br>calcium or magnesium salts.                    | <p><a href="http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0310453.htm">http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0310453.htm</a><br/> <a href="https://www.pfizeroncologytogether.com/files/uspi_emc_yt.pdf">https://www.pfizeroncologytogether.com/files/uspi_emc_yt.pdf</a><br/> <a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/estramustine-phosphate-estracyt/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/estramustine-phosphate-estracyt/</a> Omachi F, Kaneko M, Iijima R, Watanabe M, Itagaki F. Relationship between the effects of food on the pharmacokinetics of oral antineoplastic drugs and their physicochemical properties. J Pharm Health Care Sci. 2019;5:26.</p>  |
| CELLTOP®<br>VEPESIDE | Etoposide    | No relevant<br>information | BCS class 2 | unknown | Drug interaction<br>with<br>antioxidant:<br>Vitamin C and<br>E (high dose)                          | Not enough information available<br>to conclude on absorption after<br>RYGB<br><br>Risk of decreased efficiency due to<br>Vitamin C and E supplementation | <p><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/vepesid-article-30-referral-annex-iii_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/vepesid-article-30-referral-annex-iii_en.pdf</a><br/> <a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/etoposide-celltop/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/etoposide-celltop/</a><br/> Drouard S, Vigneron J, May I. Traitement par étoposide oral : présentation adaptée à une meilleure observance pédiatrique hospitalière. Journal de Pharmacie Clinique. 18 oct 1999;18(3):251-7.<br/> McLeod HL, Relling MV. Stability of etoposide solution for oral use. Am J Hosp Pharm. nov 1992;49(11):2784-5.<br/> Fine-Shamir N, Beig A, Dahan A. Adequate formulation approach for oral chemotherapy: Etoposide solubility, permeability, and overall bioavailability from cosolvent- vs. vitamin E TPGS-based delivery systems. International Journal of Pharmaceutics. 15 mars 2021;597:120295</p> |

|             |            |  |             |            |      |  |  |
|-------------|------------|--|-------------|------------|------|--|--|
| AFINITOR ®  | Everolimus | practically insoluble in water but is soluble in organic solvents - lipophilic drug                      | unknown     | intestinal | none | lipophilic drug → risk of altered absorption   | <p><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afinitor-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afinitor-epar-product-information_en.pdf</a><br/> <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votubia-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votubia-epar-product-information_en.pdf</a><br/> <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203985Orig1s000ClinPharmR.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203985Orig1s000ClinPharmR.pdf</a></p> <p>Tariciotti L, D'Ugo S, Manzia TM, Tognoni V, Sica G, Gentileschi P, et al. Combined liver transplantation and sleeve gastrectomy for end-stage liver disease in a bariatric patient: First European case-report. <i>Int J Surg Case Rep.</i> 2016;28:38-41.</p> <p>Lamoureux F, Picard N, Boussera B, Sauvage FL, Marquet P. Sirolimus and everolimus intestinal absorption and interaction with calcineurin inhibitors: a differential effect between cyclosporine and tacrolimus. <i>Fundam Clin Pharmacol.</i> août 2012;26(4):463-72.</p> <p>Pal K, Madamsetty VS, Dutta SK, Mukhopadhyay D.</p> |
| AROMASINE ® | Exemestane | Soluble in methanol, ethanol, DMSO or dimethylformamide. Insoluble in water<br><br>log P = 3.4 weak base | BCS class 2 | unknown    | none | lipophilic drug → risk of altered absorption<br><br>case report with breast cancer recurrence after RYGB | <p><a href="https://lktlabs.com/product/exemestane/#:~:text=Soluble%20in%20methanol%2C%20ethanol%20(15,Insoluble%20in%20water.">https://lktlabs.com/product/exemestane/#:~:text=Soluble%20in%20methanol%2C%20ethanol%20(15,Insoluble%20in%20water.</a><br/> <a href="https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66227664&amp;typedoc=R">https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66227664&amp;typedoc=R</a><br/> <a href="https://hmdb.ca/metabolites/HMDB15125">https://hmdb.ca/metabolites/HMDB15125</a><br/> <a href="https://biorelevant.com/case-studies/exemestane">https://biorelevant.com/case-studies/exemestane</a></p> <p>Zhang S, Ikramuddin S, Beckwith HC, Sheka AC, Wirth KM, Blaes AH. The Impact of Bariatric Surgery on Breast Cancer Recurrence: Case Series and Review of Literature. <i>Obes Surg.</i> févr 2020;30(2):780-5.</p>   |

|            |             |   |  |         |  |  |   |
|------------|-------------|---|--|---------|--|--|---|
| INREBIC®   | Fedratinib  | weak base - exhibits pH-dependent aqueous solubility permeability in vitro. freely soluble under acidic conditions and practically insoluble in the neutral condition (4 µg/mL at pH 7.4) | no BCS classification request of the drug substance and drug product is submitted for review | unknown | Severe adverse event : Wernicke's encephalopathy is a neurological emergency resulting from a thiamine (vitamin B1) deficiency. Caution in RYGB patients with vitamin deficiencies | pH-dependent solubility → risk of altered absorption<br><br>Severe adverse event : Wernicke's encephalopathy resulting from a vitamin B1 deficiency → caution with RYGB patients with vitamin deficiencies | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inrebic-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inrebic-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inrebic-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inrebic-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212327Orig1s000ChemR.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212327Orig1s000ChemR.pdf</a>               |
| FLUDARA ®  | Fludarabine | Soluble in water (9 mg/ml) and insoluble in ethanol. Log P = -2.8   | unknown  | unknown | none   | Few absorption modification due to RYGB  | <a href="https://products.sanofi.ca/fr/Fludara.pdf">https://products.sanofi.ca/fr/Fludara.pdf</a><br><a href="http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0232698.htm">http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0232698.htm</a><br><a href="https://go.drugbank.com/drugs/DB01073">https://go.drugbank.com/drugs/DB01073</a> Plosker GL, Figgitt DP. Oral fludarabine. Drugs. 2003;63(21):2317-23.   |
| FLUTAMIDE® | Flutamide   | Slightly soluble in water solutions   | BCS class 2  | unknown | none   | Not enough information to conclude on absorption after RYGB  | <a href="https://cdn.caymanchem.com/cdn/insert/15271.pdf">https://cdn.caymanchem.com/cdn/insert/15271.pdf</a><br><a href="http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0229127.htm">http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0229127.htm</a><br><a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/flutamide/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/flutamide/</a> Ige PP, Badgular RR, Nerkar PP, Mahajan HS, Sonawane RO, Surana SJ. Study of physicochemical properties of flutamide-loaded Ocimum basilicum microspheres with ex vivo mucoadhesion and in vitro drug release. Particulate Science and Technology. 4 juill 2018;36(5):583-91. |

|           |              |   |             |         |      |  |   |
|-----------|--------------|---|-------------|---------|------|--|---|
| IRESSA ®  | Gefitinib    | practically insoluble in water.<br>Solubility increases with decreasing pH<br>LogP = 3.75   | BCS class 2 | unknown | none | pH-dependent solubility and lipophilic drug → risk of decreased absorption → tablets may be administered as a dispersion in water  | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iressa-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iressa-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gefitinib-mylan-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gefitinib-mylan-epar-public-assessment-report_en.pdf</a>  |
| XOSPATA ® | Gilteritinib | log p = 4.35<br>freely soluble in aqueous solution at pH 1-3, soluble at pH 5 and practically insoluble at pH 7 – 11  | BCS class 4 | unknown | none | pH-dependent solubility and lipophilic drug → risk of decreased absorption   | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xospata-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xospata-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xospata-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xospata-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br><a href="https://go.drugbank.com/drugs/DB12141">https://go.drugbank.com/drugs/DB12141</a>   |
| DAURISMO  | Glasdegib    | log P in vitro : (cLogP=2.28)<br>It is slightly soluble in water, over a range of pH 2.31 to 7.24, with a trend of decreasing solubility with increasing pH | BCS class 4 | unknown | none | pH-dependent solubility and lipophilic drug → risk of decreased absorption Co administration of proton-pump inhibitor resulted in no change in glasdegib plasma exposure | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/daurismo-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/daurismo-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/daurismo-epar-product-information_fr.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/daurismo-epar-product-information_fr.pdf</a><br>Shaik N, Hee B, Wei H, LaBadie RR. Evaluation of the effects of formulation, food, or a proton-pump inhibitor on the pharmacokinetics of glasdegib (PF-04449913) in healthy volunteers: a randomized phase I study. Cancer Chemother Pharmacol. mars 2019;83(3):463-72. |



|             |                  |  |             |         |  |  |  |
|-------------|------------------|--|-------------|---------|--|--|--|
| HYDREA ®    | Hydroxycarbamide | Hydroxyurea is freely soluble in water<br><br>log P = -1.80                      | unknown     | unknown | Drug interaction : vitamin E supplementation may increase the risk of bleeding | few absorption modifications due to RYGB   | <a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/hydroxycarbamide-hydroxyuree-hydra/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/hydroxycarbamide-hydroxyuree-hydra/</a> Heeney MM, Whorton MR, Howard TA, Johnson CA, Ware RE. Chemical and functional analysis of hydroxyurea oral solutions. J Pediatr Hematol Oncol. mars 2004;26(3):179-84.<br>Kabiche D, Balde IB, Majoul E, Kabiche S, Bourguignon E, Fontan JE, et al. Stability of Extemporaneously Prepared Hydroxycarbamide Oral Suspensions. Int J Pharm Compd. avr 2017;21(2):160-3.<br>Han J, Gowhari M, Gordeuk VR, Saraf SL. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy in Sickle Cell Disease: A Case Series. Obes Surg. nov 2019;29(11):3762-4.  |
| IMBRUVICA ® | Ibrutinib        | pH-dependent solubility, solubility decreases with increasing pH<br>Log P = 3.97 | BCS class 2 | unknown | Drug interaction : vitamin E supplementation may increase the risk of bleeding | pH-dependent solubility and lipophilic drug → risk of decreased absorption   | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imbruvica-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imbruvica-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br><a href="https://go.drugbank.com/drugs/DB09053">https://go.drugbank.com/drugs/DB09053</a><br><a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/ibrutinib-imbruvica-2/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/ibrutinib-imbruvica-2/</a> |
| ZAVEDOS ®   | Idarubicin       | Highly lipophilic compound<br>LogP =13.08  | BCS class 1 | unknown | none   | Highly lipophilic drug → risk of altered absorption - Antacids reduce the digestive absorption of ZAVEDOS: therefore, the concomitant association should be avoided. | <a href="http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0250560.htm">http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0250560.htm</a><br>Buckley MM, Lamb HM. Oral idarubicin. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the treatment of haematological malignancies and advanced breast cancer. Drugs Aging. juill 1997;11(1):61-86. Sawicki E, Schellens JHM, Beijnen JH, Nuijen B. Inventory of oral anticancer agents: Pharmaceutical formulation aspects with focus on the solid dispersion technique. Cancer Treat Rev. nov 2016;50:247-63.   |

|                  |            |  |                                    |   |      |  |   |
|------------------|------------|--|------------------------------------|---|------|--|---|
| ZYDELIG®         | Idelalisib | pH-dependent solubility with superior solubility at low pH → practically insoluble in water at pH 7 and soluble in water at pH 1.2 | BCS class 2                        | unknown                                       | none | pH-dependent solubility → risk of altered absorption   | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zydelig-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zydelig-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zydelig-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zydelig-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br>Sawicki E, Schellens JHM, Beijnen JH, Nuijen B. Inventory of oral anticancer agents: Pharmaceutical formulation aspects with focus on the solid dispersion technique. Cancer Treat Rev. nov 2016;50:247-63.   |
| GLIVEC®          | Imatinib   | pH-dependent solubility<br><br>logP = 1.99   | could be classified as BCS class I | Small intestine (ileum major absorption site) | none | pH-dependent solubility and lipophilic drug and case report → risk of decreased absorption → possible use of oral solution | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/glivec-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/glivec-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/glivec-epar-scientific-discussion_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/glivec-epar-scientific-discussion_en.pdf</a><br>Kralj E, Žakelj S, Trontelj J, Roškar R, Černelč P, Kristl A. Absorption and elimination of imatinib through the rat intestine in vitro. International Journal of Pharmaceutics. 2 janv 2014;460(1):144-9.<br>Liu H, Artz AS. Reduction of imatinib absorption after gastric bypass surgery. Leuk Lymphoma. févr 2011;52(2):310-3.<br>Pavlovsky C, Egorin MJ, Shah DD, Beumer JH, Rogel S, Pavlovsky S. Imatinib mesylate pharmacokinetics before and after sleeve gastrectomy in a morbidly obese patient with chronic myeloid leukemia. Pharmacotherapy. sept 2009;29(9):1152 |
| IMATINIB KOANAA® | Imatinib   |  |                                    |   | none |  | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imatinib-koanaa-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imatinib-koanaa-epar-product-information_en.pdf</a>   |

|          |            |  |             |                 |  |   |  |
|----------|------------|--|-------------|-----------------|--|---|--|
| TIBSOVO  | Ivosidenib | Practically insoluble in aqueous solutions between pH 1.2 and 7.4 - pH-independent solubility        | BCS class 2 | unknown         | none   | few absorption modification due to RYGB   | <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211192s000lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211192s000lbl.pdf</a><br><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/211192Orig1s000ChemR.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/211192Orig1s000ChemR.pdf</a>   |
| NINLARO® | Ixazomib   | solubility increases as the pH increases - a weakly basic (pKa, 8.5) highly lipophilic (logP= 2.07)  | BCS class 3 | unknown         | Drug interaction : vitamin E supplementation may increase the risk of bleeding | pH-dependent solubility and lipophilic drug → risk of decreased absorption      | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ninlaro-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ninlaro-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ninlaro-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ninlaro-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br><a href="https://www.pmda.go.jp/files/000225743.pdf">https://www.pmda.go.jp/files/000225743.pdf</a><br><a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/ixazomib-ninlaro/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/ixazomib-ninlaro/</a><br><a href="https://www.ninlaro.com/prescribing-information.pdf">https://www.ninlaro.com/prescribing-information.pdf</a>  |
| TYVERB®  | Lapatinib  | lipophilicity (cLogP = 5 ) solubility is pH-dependent, with higher pH resulting in lower solubility. | no BCS      | small intestine | Drug interaction with antioxidant: Vitamin C and E (high dose)                 | lipophilic drug, absorption in the small intestine → risk of altered absorption | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tyverb-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tyverb-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022059s013lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022059s013lbl.pdf</a> Koch KM, Reddy NJ, Cohen RB, Lewis NL, Whitehead B, Mackay K, et al. Effects of Food on the Relative Bioavailability of Lapatinib in Cancer Patients. J Clin Oncol. 10 mars 2009;27(8):1191-6.<br>Morikawa A, Peereboom DM, Thorsheim HR, Samala R, Balyan R, Murphy CG, et al. Capecitabine and lapatinib uptake in surgically resected brain metastases from metastatic breast cancer patients: a prospective study. Neuro Oncol. févr 2015;17(2):289-95. |

|           |               |   |   |         |      |  |  |
|-----------|---------------|---|---|---------|------|--|--|
| VITRAKVI® | Larotrectinib | Larotrectinib has pH-dependent solubility. Therefore, larotrectinib is unlikely to be affected by pH-modifying agents   | formal assessment of biopharmaceutical class has not been performed, larotrectinib sulfate has the attributes of a BCS Class 1 compound | unknown | none | pH-dependent solubility → risk of altered absorption → oral solution use is possible | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vitrakvi-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vitrakvi-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vitrakvi-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vitrakvi-epar-public-assessment-report_en.pdf</a>   |
| VITRAKVI® | Larotrectinib |   |   |         | none |  |  |
| REVLIMID® | Lenalidomide  | logP = -0.4<br>It is a small molecule with moderate solubility at physiological pH where it is not ionized. In acidic conditions, such as in the stomach and proximal intestine, lenalidomide becomes protonated and its solubility increases greater than tenfold. While passive | BCS class 1   | unknown | none | pH-dependent solubility → risk of altered absorption                                 | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lenalidomide-accord-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lenalidomide-accord-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br><a href="https://go.drugbank.com/drugs/DB00480">https://go.drugbank.com/drugs/DB00480</a><br>Rozewski DM, Herman SEM, Towns WH, Mahoney E, Stefanovski MR, Shin JD, et al. Pharmacokinetics and tissue disposition of lenalidomide in mice. AAPS J. déc 2012;14(4):872-82. |

|           |            |  |   |         |  |  |  |
|-----------|------------|--|---|---------|--|--|--|
|           |            | diffusion likely plays a role in its absorption, the high bioavailability and absorption of protonated lenalidomide may also be facilitated by transporter-mediated pathways |   |         |  |  |  |
| LENVIMA ® | Lenvatinib | The solubility of lenvatinib is pH-dependent with the solubility decreasing from very slightly soluble to practically insoluble as pH increases                              | The Applicant did not submit necessary information for BCS classification . It is unknown if it is BCS class II or IV | unknown | Drug interaction : vitamin E supplementation may increase the risk of bleeding | pH-dependent solubility → risk of altered absorption, the lenvatinib capsules may be added without breaking or crushing them to a tablespoon of water or apple juice in a small glass to produce a suspension<br><br>Vitamine E supplementation à monitor the increased risk of bleeding | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lenvima-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lenvima-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lenvima-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lenvima-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/206947orig1s000clinpharmr.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/206947orig1s000clinpharmr.pdf</a><br><a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/lenvatinib-lenvima-2/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/lenvatinib-lenvima-2/</a> |
| FEMARA ®  | Letrozole  | practically insoluble in water<br><br>log P= 2.5   | BCS class 1   | unknown | none   | lipophilic drug → risk of altered absorption   | <a href="https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69489312&amp;typedoc=R">https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69489312&amp;typedoc=R</a><br><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/020726s014lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/020726s014lbl.pdf</a><br><a href="https://go.drugbank.com/drugs/DB01006">https://go.drugbank.com/drugs/DB01006</a><br><a href="https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-03169403/document">https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-03169403/document</a>   |

|             |            |  |                  |  |      |   |  |
|-------------|------------|--|------------------|--|------|---|--|
| BELUSTINE ® | Lomustine  | Lomustine is relatively insoluble in water<br>It is relatively un-ionized at a physiological pH. Because of the high lipid solubility and the relative lack of ionization at physiological pH, lomustine crosses the blood-brain barrier quite effectively<br>Log P = 2.83 | BCS class 2 or 4 | unknown  | none | pH-dependent solubility and lipophilic drug → risk of decreased absorption                      | <p><a href="http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0213525.htm">http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0213525.htm</a><br/> <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/017588s039lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/017588s039lbl.pdf</a><br/> <a href="https://go.drugbank.com/drugs/DB01206">https://go.drugbank.com/drugs/DB01206</a><br/> <a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/lomustine-belustine/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/lomustine-belustine/</a><br/> Sawicki E, Schellens JHM, Beijnen JH, Nuijen B. Inventory of oral anticancer agents: Pharmaceutical formulation aspects with focus on the solid dispersion technique. Cancer Treat Rev. nov 2016;50:247-63.</p> |
| LORVIQUA ®  | Lorlatinib | Lorlatinib solubility is pH-dependent, with solubility being highest under low pH gastric conditions in the fasted state   | BCS class 4      | high concentration in the stomach and small intestines suggested → may be its absorption sites | none | pH-dependent solubility - stomach and small intestine absorption → risk of decreased absorption | <p><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information_en.pdf</a><br/> <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lorviqua-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lorviqua-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br/> Chen W, Shi Y, Qi S, Zhou H, Li C, Jin D, et al. Pharmacokinetic Study and Tissue Distribution of Lorlatinib in Mouse Serum and Tissue Samples by Liquid Chromatography-Mass Spectrometry. J Anal Methods Chem. 2019;2019:7574369.</p>  |

|             |                |   |                  |   |  |   |   |
|-------------|----------------|---|------------------|---|--|---|---|
| ALKERAN®    | Melphalan      | Practically insoluble in water, its solubility is known to decrease under alkaline pH conditions<br><br>Log P = -0.52 | BCS class 2 or 4 | unknown   | Drug interaction : vitamin E supplementation may increase the risk of bleeding | pH-dependent solubility → risk of altered absorption<br><br>Vitamine E supplementation à monitor the increased risk of bleeding | <a href="https://www.bcbdexther.fr/BcbDextherWeb/monographie">https://www.bcbdexther.fr/BcbDextherWeb/monographie</a><br><a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/melphalan-alkeran/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/melphalan-alkeran/</a><br><a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Melphalan#section=Vapor-Pressure">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Melphalan#section=Vapor-Pressure</a><br>Sawicki E, Schellens JHM, Beijnen JH, Nuijen B. Inventory of oral anticancer agents: Pharmaceutical formulation aspects with focus on the solid dispersion technique. Cancer Treat Rev. nov 2016;50:247-63. Kitazawa F, Kado Y, Ueda K, Kokufu T, Fuchida SI, Okano A, et al. The interaction between oral melphalan and gastric antisecretory drugs: Impact on clinical efficacy and toxicity. Mol Clin Oncol. févr 2016;4(2):293-7.  |
| PURINETHOL® | Mercaptopurine | Log P = 0.01<br>poor aqueous solubility   | BCS class 2      | prodrug that requires intestinal absorption - small intestine | none   | absorption in small intestine → risk of altered absorption  | <a href="http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0250056.htm">http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0250056.htm</a><br><a href="https://go.drugbank.com/drugs/DB01033">https://go.drugbank.com/drugs/DB01033</a><br><a href="https://www.sfpo.com/wp-content/uploads/backsite/posters_2011/p93.pdf">https://www.sfpo.com/wp-content/uploads/backsite/posters_2011/p93.pdf</a><br>Sawicki E, Schellens JHM, Beijnen JH, Nuijen B. Inventory of oral anticancer agents: Pharmaceutical formulation aspects with focus on the solid dispersion technique. Cancer Treat Rev. nov 2016;50:247-63. Xu LL, Chen JM, Yan Y, Lu TB. Improving the Solubility of 6-Mercaptopurine via Cocrystals and Salts. Crystal Growth & Design. 5 déc 2012;12(12):6004-11. Aliabadi HM, Romanick M, Desai S, Lavasanifar A. Effect of buffer and antioxidant on stability of a mercaptopurine suspension. Am J Health Syst Pharm. 1 mars 2008;65(5):441-7. Pennington AM, Bronk JR. The absorption of 6-mercaptopurine from 6-mercaptopurine riboside in rat small intestine: effect of phosphate. Cancer Chemother Pharmacol. 1995;36(2):136-42. Peacock GF, Sauvageot J, Hill A, Killian A. Evaluation |

|               |                |   |             |                 |  |  |   |
|---------------|----------------|---|-------------|-----------------|--|--|---|
|               |                |   |             |                 |  |  | of the Stability of Mercaptopurine Suspension Compounded in a Commercial Vehicle and the Determination of an Appropriate Beyond-use Date. Int J Pharm Compd. févr 2016;20(1):81-5.  |
| XALUPRINE®    | Mercaptopurine |   |             |                 | none   |  | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xaluprine-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xaluprine-epar-product-information_en.pdf</a>   |
| METHOTREXATE® | Methotrexate   | The aqueous solubility of MTX is pH-dependent ranging from pH 5 to pH 7 - log P = 1.85                              | BCS class 4 | small intestine | none   | pH-dependent solubility, lipophilic drug and absorption in small intestine → high risk of decreased absorption | <a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/methotrexate-bellon-novatrex/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/methotrexate-bellon-novatrex/</a> dos Santos AM, Carvalho FC, Teixeira DA, Azevedo DL, de Barros WM, Gremião MPD. Computational and experimental approaches for development of methotrexate nanosuspensions by bottom-up nanoprecipitation. International Journal of Pharmaceutics. 30 mai 2017;524(1):330-8.<br>Giri BR, Kim JS, Park JH, Jin SG, Kim KS, Din FU, et al. Improved Bioavailability and High Photostability of Methotrexate by Spray-Dried Surface-Attached Solid Dispersion with an Aqueous Medium. Pharmaceutics. 16 janv 2021;13(1):111.<br>Friedman B, Cronstein B. Mécanisme d'action du méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum Ed Fr. mars 2020;87(2):92-8. |
| RYDAPT®       | Midostaurin    | very poor solubility in aqueous media pH-independent solubility - high permeability, relatively high lipophilicity. | BCS class 2 | unknown         | Drug interaction with antioxidant: Vitamin C and E (high dose) | relatively high lipophilicity → risk of altered absorption   | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rydapt-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rydapt-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rydapt-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rydapt-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/207997Orig1Orig2s000CrossR.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/207997Orig1Orig2s000CrossR.pdf</a>   |



|           |           |   |             |         |   |   |  |
|-----------|-----------|---|-------------|---------|---|---|--|
| LYSODREN® | Mitotane  | It has a very poor aqueous solubility of 0.1 mg/l and high partition coefficient in octanol/water<br>Log P = 6                                | BCS 2 ou 4  | unknown | Drug interaction:<br>vitamin E supplementation may increase the risk of bleeding<br>Fat tissue can act as a reservoir for mitotane, resulting in a prolonged half-life and potential accumulation of mitotane | very lipophilic drug - Caution with patient after RYGB because Mitotane should preferably be taken during meals containing fat-rich food → risk of altered absorption –<br><br>Prolonged half-life and potential accumulation of mitotane → Caution and close monitoring of mitotane plasma levels are highly recommended when treating overweight patients.    | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lysodren-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lysodren-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/mitotane-lysodren/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/mitotane-lysodren/</a><br>Haider MS, Ahmad T, Groll J, Scherf-Clavel O, Kroiss M, Luxenhofer R. The Challenging Pharmacokinetics of Mitotane: An Old Drug in Need of New Packaging. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. sept 2021;46(5):575-93.<br>Sawicki E, Schellens JHM, Beijnen JH, Nuijen B. Inventory of oral anticancer agents: Pharmaceutical formulation aspects with focus on the solid dispersion technique. Cancer Treat Rev. nov 2016;50:247-63. |
| NERLYNX®  | Neratinib | The maximum solubility of neratinib maleate is at pH 1.2 and falls at approximately pH 5.0 and above - weak base with pH-dependent solubility | BCS class 4 | unknown | none  | pH-dependent solubility → risk of altered absorption -Co-administration with proton pump inhibitors (PPIs) is not recommended -If H2-receptor antagonists are used, Neratinib should be taken at least 2 hours before or 10 hours after the intake of the H2-receptor antagonist. Separate dosing of Nerlynx and antacids by at least 3 hours should be applied | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nerlynx-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nerlynx-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nerlynx-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nerlynx-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br>Keyvanjah K, DiPrimeo D, Li A, Obaidi M, Swearingen D, Wong A. Pharmacokinetics of neratinib during coadministration with lansoprazole in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. mars 2017;83(3):554-61.   |

|            |            |   |             |         |      |   |  |
|------------|------------|---|-------------|---------|------|---|--|
| TASIGNA ®  | Nilotinib  | The solubility of nilotinib hydrochloride monohydrate in aqueous solutions decreases with increasing pH, and it is practically insoluble in buffer solutions of pH 4.5 and higher pH values - nilotinib is a highly lipophilic (cLogP= 4.8) | BCS class 4 | unknown | none | pH-dependent solubility and highly lipophilic drug → high risk of decreased absorption → the content of each hard capsule may be dispersed in one teaspoon of apple sauce (apple compote) | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tasigna-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tasigna-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/tasigna-epar-scientific-discussion_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/tasigna-epar-scientific-discussion_en.pdf</a><br>Yassin MA, Nashwan A, Kassem N. Second Generation Tyrosine Kinase Inhibitors As Upfront Therapy in the Era of Sleeve Gastrectomy Does It Work? Blood. 8 déc 2017;130:5260. Xia B, Heimbach T, He H, Lin T han. Nilotinib preclinical pharmacokinetics and practical application toward clinical projections of oral absorption and systemic availability. Biopharm Drug Dispos. déc 2012;33(9):536-49. |
| ZEJULA ®   | Niraparib  | pH-independent solubility in aqueous media  | BCS class 2 | unknown | none | few absorption modification expected due to RYGB  | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zejula-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zejula-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zejula-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zejula-epar-public-assessment-report_en.pdf</a>   |
| ANANDRON ® | Nilutamide | log P = 1.8 slightly soluble in water   | unknown     | unknown | none | lipophilic drug → risk of altered absorption  | <a href="https://go.drugbank.com/drugs/DB00665">https://go.drugbank.com/drugs/DB00665</a><br><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/207631Orig1s000.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/207631Orig1s000.pdf</a><br><a href="http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0219709.htm">http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0219709.htm</a><br><a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/nilutamide-anandron/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/nilutamide-anandron/</a>   |

|                           |             |  |   |                 |      |  |   |
|---------------------------|-------------|--|---|-----------------|------|--|---|
| LYNPARZA ®                | Olaparib    | low solubility in aqueous media ( $\leq 0.1$ mg/mL)<br>Poorly soluble and pH independent.  | BCS class 4   | unknown         | none | few absorption modification expected due to RYGB   | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-x-0016-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-x-0016-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf</a><br><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/206162Orig1s000ClinPharmR.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/206162Orig1s000ClinPharmR.pdf</a> |
| TAGRISSO ®                | Osimertinib | pH-dependent aqueous solubility: slightly soluble at pH 1.2, sparingly soluble in pH 4.5 buffer and very slightly soluble in pH 7 buffer | BCS class 3   | small intestine | none | <p>pH-dependent solubility → risk of altered absorption → the tablet may be dispersed in 50 mL of non-carbonated water</p> <p>absorption in small intestine → risk of altered absorption</p> | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tagrisso-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tagrisso-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br>Kawaguchi Y, Hanaoka J, Hayashi H, Fukuda Y, Iihara H, Suzuki A, et al. Clinical efficacy of osimertinib for a patient with ileus due to peritoneal carcinomatosis. Clin Case Rep. 3 janv 2020;8(2):347-50.                       |
| VONJO ® (ex EPJEVY ®) AAC | Pacritinib  | low solubility at physiological pH, values reported are 0.13 and 0.07 mg/ml at pH 6.8 and 7.5, respectively, but higher at acidic pH     | Therefore it should be considered as BCS class 3/4. | unknown         | none | pH-dependent solubility → risk of altered absorption   | <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/208712s000lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/208712s000lbl.pdf</a><br><a href="https://www.vonjo.com/hcp/dosing-administration/">https://www.vonjo.com/hcp/dosing-administration/</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-enpaxiq_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-enpaxiq_en.pdf</a>   |

|           |              |  |             |         |      |  |  |
|-----------|--------------|--|-------------|---------|------|--|--|
| IBRANCE ® | Palbociclib  | pH-dependent solubility - decreases over the range pH 4.3 to pH 9.0 . At or below pH 4, palbociclib behaves like a high-solubility compound. LogP at pH 7.4 is 0.99  | no BCS      | unknown | none | pH-dependent solubility and weakly lipophilic drug → risk of altered absorption<br>Given the reduced effect on gastric pH of H2-receptor antagonists and local antacids compared to PPIs, no clinically relevant effect of H2-receptor antagonists or local antacids on palbociclib exposure is expected when palbociclib is taken with food | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-palbociclib-180430-pi.pdf">https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-palbociclib-180430-pi.pdf</a>   |
| FARYDAK ® | Panobinostat | slightly basic : panobinostat is more soluble at the lower pH found in the stomach → complete dissolution in the stomach is expected, especially under the prescribed fasting conditions - (consensus log P = 2.98 ) | BCS class 2 | unknown | none | complete dissolution in the stomach is expected - pH-dependent solubility and lipophilic drug → risk of decreased absorption   | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/farydak-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/farydak-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/farydak-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/farydak-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br>Homan MJ, Franson A, Ravi K, Roberts H, Pai MP, Liu C, et al. Panobinostat penetrates the blood-brain barrier and achieves effective brain concentrations in a murine model. Cancer Chemother Pharmacol. sept 2021;88(3):555-62. |

|           |             |  |             |         |  |   |  |
|-----------|-------------|--|-------------|---------|--|---|--|
| VOTRIENT® | Pazopanib   | Exhibits pH-dependent solubility. It is very slightly soluble at pH 1 and practically insoluble above pH 4 in aqueous media  | No BCS      | unknown | Drug interaction : vitamin E supplementation may increase the risk of bleeding | pH-dependent solubility → risk of altered absorption - if use of a PPI is necessary → the dose of pazopanib should be taken without food once daily in the evening concomitantly with the PPI If use of an H2-receptor antagonist is necessary → pazopanib should be taken without food at least 2 hours before or 10 hours after a dose of an H2-receptor antagonist<br>Pazopanib should be administered at least 1 hour before or 2 hours after administration of short-acting antacids | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/pazopanib-film-coated-tablet-200-mg-400-mg-product-specific-bioequivalence-guidance_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/pazopanib-film-coated-tablet-200-mg-400-mg-product-specific-bioequivalence-guidance_en.pdf</a><br><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022465s021lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022465s021lbl.pdf</a><br><a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/pazopanib-votrient/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/pazopanib-votrient/</a> |
| PEMAZYRE® | Pemigatinib | Solubility varies across the pH range from being highly soluble at acidic pH to slightly soluble at pH 7.4. It is soluble in simulated gastric fluid but less so in simulated intestinal fluids<br><br>Log P = 2.2 | BCS class 2 | unknown | none   | pH-dependent solubility and lipophilic drug → risk of decreased absorption<br><br>Concomitant use of pemigatinib with proton pump inhibitors should be avoided  | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pemazyre-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pemazyre-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pemazyre-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pemazyre-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br>Ji T, Chen X, Yeleswaram S. Evaluation of drug-drug interaction potential for pemigatinib using physiologically based pharmacokinetic modeling. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. juill 2022;11(7):894-905.  |

|          |              |  |             |            |      |   |   |
|----------|--------------|--|-------------|------------|------|---|---|
| VERCYTE® | Pipobroman   | <p>Pipobroman exists as a solid, slightly soluble (in water), and an extremely weak basic (essentially neutral) compound (based on its pKa)</p> <p>Log P = 0.42</p>  | unknown     | unknown    | none | Not enough information available to conclude on absorption after RYGB                                       | <p><a href="https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60195398&amp;typedoc=R">https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60195398&amp;typedoc=R</a></p> <p><a href="https://www.smolecule.com/products/s539751">https://www.smolecule.com/products/s539751</a></p> <p><a href="https://go.drugbank.com/drugs/DB00236">https://go.drugbank.com/drugs/DB00236</a></p>  |
| IMNOVID® | Pomalidomide | <p>The solubility of pomalidomide does not appear to be pH-dependent - The molecule is in its neutral form in a wide pH range, and it is in its protonated form only in very acidic pH values -</p> <p>Log P = 0,01+/-0,05</p> | BCS class 4 | intestinal | none | pH independent solubility and very weakly lipophilic drug → few absorption modification expected after RYGB | <p><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/immunovid-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/immunovid-epar-product-information_en.pdf</a></p> <p><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pomalidomide-celgene-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pomalidomide-celgene-epar-public-assessment-report_en.pdf</a></p> <p><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204026Orig1s000ClinPharmR.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204026Orig1s000ClinPharmR.pdf</a> Szabó ZI, Orbán G, Borbás E, Csicsák D, Kádár S, Fiser B, et al. Inclusion complexation of the anticancer drug pomalidomide with cyclodextrins: fast dissolution and improved solubility. Heliyon. juill 2021;7(7):e07581.</p> |

|           |              |  |             |         |  |  |   |
|-----------|--------------|--|-------------|---------|--|--|---|
| ICLUSIG ® | Ponatinib    | pH-dependent solubility, with higher pH resulting in lower solubility. Drugs that elevate the gastric pH may reduce ponatinib bioavailability - very lipophilic drug (estimated log P= 4.32) | BCS class 2 | unknown | Drug interaction with antioxidant: Vitamin C and E (high dose)                 | pH-dependent solubility and very lipophilic drug → risk of decreased absorption  | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iclusig-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iclusig-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/iclusig-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/iclusig-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/2034691bl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/2034691bl.pdf</a><br><a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/ponatinib-iclusig/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/ponatinib-iclusig/</a><br><a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ponatinib#section=Vapor-Pressure">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ponatinib#section=Vapor-Pressure</a> |
| GAVRETO®  | Pralsetinib  | The solubility in aqueous media decreases over the range pH 1.99 to pH 7.64 → strongly pH-dependent  | BCS class 2 | unknown | Drug interaction : vitamin E supplementation may increase the risk of bleeding | Strongly pH-dependent solubility → risk of altered absorption –<br><br>Vitamine E supplementation à monitor the increased risk of bleeding | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gavreto-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gavreto-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gavreto-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gavreto-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213721s000lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213721s000lbl.pdf</a><br><a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/pralsetinib-gavreto/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/pralsetinib-gavreto/</a>  |
| NATULAN ® | Procarbazine | log P = 0.06   | unknown     | unknown | none   | Not enough information to conclude on absorption after RYGB  | <a href="https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69245055&amp;typedoc=R#:~:text=La%20procarbazine%20administr%C3%A9e%20par%20voie,les%20enzymes%20%C3%A9rythrocytaires%20et%20h%C3%A9patiques.">https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69245055&amp;typedoc=R#:~:text=La%20procarbazine%20administr%C3%A9e%20par%20voie,les%20enzymes%20%C3%A9rythrocytaires%20et%20h%C3%A9patiques.</a><br><a href="https://go.drugbank.com/drugs/DB01168">https://go.drugbank.com/drugs/DB01168</a>  |

|                    |             |  |             |         |      |  |   |
|--------------------|-------------|--|-------------|---------|------|--|---|
| VANFLYTA®<br>(AAC) | Quizartinib | Very slightly soluble in acidic aqueous medium and its solubility decreases with pH - In vitro assessment of quizartinib dihydrochloride confirmed the compound's solubility was pH-dependent, with low solubility at physiological pH in the intestine. | BCS class 4 | unknown | none | pH-dependent solubility → risk of altered absorption | <p><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vanflyta-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vanflyta-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf</a> Li J, Trone D, Mendell J, O'Donnell P, Cook N. A drug-drug interaction study to assess the potential effect of acid-reducing agent, lansoprazole, on quizartinib pharmacokinetics. <i>Cancer Chemother Pharmacol.</i> oct 2019;84(4):799-807.</p> <p>Li J, Holmes M, Kankam M, Trone D, Mendell J, Gammon G. Effect of Food on the Pharmacokinetics of Quizartinib. <i>Clin Pharmacol Drug Dev.</i> févr 2020;9(2):277-86.</p>   |
| STIVARGA®          | Regorafenib | The solubility is independent of pH. Man et al. who showed that no change in regorafenib exposure was observed when it was taken with or without esomeprazole, proving no effect of gastric acid   | BCS class 2 | unknown | none | lipophilic drug → risk of altered absorption         | <p><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stivarga-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stivarga-epar-product-information_en.pdf</a><br/> <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203085Orig1s000ClinPharmR.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203085Orig1s000ClinPharmR.pdf</a> Lubberman FJE, van der Graaf WTA, Xu L, Cleton A, Demetri GD, Gelderblom H, et al. The effect of gastrectomy on regorafenib exposure and progression-free survival in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> oct 2019;85(10):2399-404.</p> <p>Haralampiev I, Scheidt HA, Abel T, Luckner M, Herrmann A, Huster D, et al. The interaction of sorafenib and regorafenib with membranes is modulated by their lipid composition. <i>Biochim Biophys Acta.</i> nov 2016;1858(11):2871-81.</p> |



|          |            |   |                            |                 |      |  |  |
|----------|------------|---|----------------------------|-----------------|------|--|--|
|          |            | elevating agents - lipophilic molecule<br><br>LogP = 3.94   |                            |                 |      |  |  |
| KISQALI® | Ribociclib | Weak base-ribociclib solubility decreased with increasing pH. Co-administration with medicinal products that elevate the gastric pH was not evaluated in a clinical study | BCS class 4                | small intestine | none | pH-dependent solubility → risk of altered absorption<br>absorption in small intestine → risk of altered absorption | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kisqali-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kisqali-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br>Samant TS, Dhuria S, Lu Y, Laisney M, Yang S, Grandeury A, et al. Ribociclib Bioavailability Is Not Affected by Gastric pH Changes or Food Intake: In Silico and Clinical Evaluations. Clin Pharmacol Ther. août 2018;104(2):374-83. |
| QINLOCK® | Ripretinib | Ripretinib is a lipophilic, weak base compound, practically insoluble in aqueous media, solubility is decreasing with increasing pH                                       | BCS class 2 or 4 compound. | unknown         | none | pH-dependent solubility and lipophilic drug → risk of decreased absorption   | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qinlock-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qinlock-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/qinlock-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/qinlock-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/213973Orig1s000ChemR.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/213973Orig1s000ChemR.pdf</a>  |

|           |             |  |             |         |  |   |  |
|-----------|-------------|--|-------------|---------|--|---|--|
| RUBRACA ® | Rucaparib   | Aqueous solubility is not pH-dependent between pH 3 to 7. Solubility is lower at pH 1 and 2 and is dependent on the type of acid used to adjust solution pH. - Rucaparib shows pH independent low solubility of approximately 1 mg/mL across the physiological pH range. | unknown     | unknown | none   | not enough information to conclude on absorption after RYGB   | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rubraca-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rubraca-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rubraca-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rubraca-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br><a href="https://www.clovisoncology.com/pdfs/RubracaUSPI.pdf">https://www.clovisoncology.com/pdfs/RubracaUSPI.pdf</a><br><a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/rucaparib-rubraca/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/rucaparib-rubraca/</a> |
| JAKAVI ®  | Ruxolitinib | Ruxolitinib solubility is pH-dependent - Solubility decreasing with increased pH   | BCS class 1 | unknown | Drug interaction : vitamin E supplementation may increase the risk of bleeding | pH-dependent solubility → risk of altered absorption<br><br>Vitamine E supplementation à monitor the increased risk of bleeding | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jakavi-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jakavi-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202192Orig1s000ClinPharmR.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202192Orig1s000ClinPharmR.pdf</a><br><a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/ruxolitinib-jakavi/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/ruxolitinib-jakavi/</a>  |

|           |               |   |             |         |                                     |   |   |
|-----------|---------------|---|-------------|---------|-------------------------------------|---|---|
| RETSEVMO® | Selpercatinib | Selpercatinib has a pH-dependent solubility profile. Solubility is highest in acidic media and decreases as pH increases - log P = 1.35 | BCS class 4 | unknown | none                                | pH-dependent solubility and lipophilic drug → risk of decreased absorption - selpercatinib must be accompanied by a meal if used concomitantly with a PPI selpercatinib should be administered 2 h before or 10 h after H2 receptor antagonists   | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/retsevmo-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/retsevmo-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br>Parveen S, Alnoman RB. Potential exploration of recent FDA-approved anticancer drugs against models of SARS-CoV-2's main protease and spike glycoprotein: A computational study. <i>Biointerface Research in Applied Chemistry</i> . 2021;10059-73. |
| KOSELUGO® | Selumetinib   | Selumetinib capsules do not exhibit pH-dependent dissolution. - lipophilic drug : logP = 3.88   | BCS class 4 | unknown | Koselugo capsules contain vitamin E | lipophilic drug → risk of altered absorption - Koselugo can be used concomitantly with gastric pH modifying agents without restrictions, except for omeprazole which is a CYP2C19 inhibitor - patients should avoid taking supplemental vitamin E and anticoagulant assessments should be performed more frequently in patients taking concomitant anticoagulant or antiplatelet medicinal products - | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/koselugo-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/koselugo-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/koselugo-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/koselugo-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br>Patel P, Howgate E, Martin P, Carlile DJ, Aarons L, Zhou D. Population pharmacokinetics of the MEK inhibitor selumetinib and its active N-desmethyl metabolite: data from 10 phase I trials. <i>Br J Clin Pharmacol</i> . janv 2018;84(1):52-63.    |
| ODOMZO®   | Sonidegib     | pH-dependent solubility and dose-dependent bioavailability and therefore, a potential exists for differential                           | BCS class 2 | unknown | none                                | pH-dependent solubility → risk of altered absorption  | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/odomzo-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/odomzo-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/odomzo-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/odomzo-epar-public-assessment-report_en.pdf</a>  |

|          |           |  |  |         |      |  |   |
|----------|-----------|--|--|---------|------|--|---|
|          |           | effect of proton pump inhibitors depending on sonidegib dose   |  |         |      |  |   |
| NEXAVAR® | Sorafenib | Solubility of sorafenib decreases at increased pH. The effect of anti-acidic medicinal products, such as antacids, H2-antagonists or proton-pump inhibitors, on sorafenib bioavailability has not been studied<br>high lipophilicity (log P = 3.8) | No BCS but sorafenib is a low solubility compound. | unknown | none | pH-dependent solubility and very lipophilic drug → risk of decreased absorption -Drug interaction : vitamin E supplementation may increase the risk of bleeding - Decreased plasma concentrations of sorafenib cannot be excluded and, if possible, chronic treatment with antacidic drugs should be avoided during treatment with sorafenib | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexavar-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexavar-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/nexavar-epar-scientific-discussion_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/nexavar-epar-scientific-discussion_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/sorafenib-film-coated-tablets-200-mg-product-specific-bioequivalence-guidance_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/sorafenib-film-coated-tablets-200-mg-product-specific-bioequivalence-guidance_en.pdf</a><br><a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/sorafenib-nexavar/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/sorafenib-nexavar/</a><br>Jain L, Woo S, Gardner ER, Dahut WL, Kohn EC, Kummar S, et al. Population pharmacokinetic analysis of sorafenib in patients with solid tumours. Br J Clin Pharmacol. août 2011;72(2):294-305.<br>64. Sen A, McNutt M, Singal A, Lee W, Rich N. Hyperammonemia Secondary to an Acquired Urea Cycle Disorder in a Patient With Metastatic Hepatocellular Carcinoma: 2264. American Journal of Gastroenterology. 1 oct 2019;114:S1266. |

|           |             |  |  |         |   |  |   |
|-----------|-------------|--|--|---------|---|--|---|
| SUTENT®   | Sunitinib   | Has low pH-dependent solubility in aqueous media. It is more soluble in strongly acidic media but practically insoluble above pH 5 - weak base and hydrophobic - Log P = 5.2 | BCS class 4  | unknown | drug interaction :<br>vitamin E supplementation may increase the risk of bleeding | pH-dependent solubility and very lipophilic drug → risk of decreased absorption<br><br>Vitamine E supplementation à monitor the increased risk of bleeding | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sutent-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sutent-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sunitinib-accord-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sunitinib-accord-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br><a href="https://go.drugbank.com/drugs/DB01268">https://go.drugbank.com/drugs/DB01268</a><br><a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/sunitinib-sutent/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/sunitinib-sutent/</a><br>Gotink KJ, Broxterman HJ, Labots M, de Haas RR, Dekker H, Honeywell RJ, et al. Lysosomal Sequestration of Sunitinib: A Novel Mechanism of Drug Resistance. Clin Cancer Res. 1 déc 2011;17(23):7337-46.<br>Leenhardt F, Viala M, Tosi D, Samalin-Scalzi E, Evrard A, Mbatchi LC. Therapeutic Bayesian monitoring of sunitinib in two patients with impaired absorption or elimination. J Clin Pharm Ther. août 2021;46(4):1182-4.<br>de Wit D, van Erp NP, Khosravan R, Wiltshire R, Allred R, Demetri GD, et al. Effect of gastrointestinal resection on sunitinib exposure in patients with GIST. BMC Cancer. 8 août 2014;14(1):575. |
| TALZENNA® | Talazoparib | It has limited solubility in aqueous solutions, and the solubility increases as the pH increases. Talazoparib has a pH-dependent solubility<br><br>Log P = 1.6.              | A BCS designation request has not been submitted to FDA. Per the Applicant, talazoparib has low solubility and moderate permeability | unknown | none  | pH-dependent solubility and lipophilic drug → risk of decreased absorption   | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/talzenna-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/talzenna-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/talzenna-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/talzenna-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/211651Orig1s000ChemR.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/211651Orig1s000ChemR.pdf</a>   |

|            |                  |  |             |   |      |  |   |
|------------|------------------|--|-------------|---|------|--|---|
| NOLVADEX ® | Tamoxifen        | Poor solubility<br>- pH-<br>dependent<br>solubility  | BCS class 2 |   | none | pH- dependent solubility → risk of altered solubility → tabkets can be crushed | <p><a href="http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0219720.htm">http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0219720.htm</a><br/> <a href="http://geriatrie.sfpce.eu/application">http://geriatrie.sfpce.eu/application</a> Öztürk-Atar K, Kaplan M, Çalış S. Development and evaluation of polymeric micelle containing tablet formulation for poorly water-soluble drug: tamoxifen citrate. Drug Development and Industrial Pharmacy. 2 oct 2020;46(10):1695-704.</p> <p>Wills SM, Zekman R, Bestul D, Kuwajerwala N, Decker D. Tamoxifen malabsorption after Roux-en-Y gastric bypass surgery: case series and review of the literature. Pharmacotherapy. févr 2010;30(2):217.</p> <p>İnceçayır T, Olğaç S, Yılmaz Usta D, Teksin Z. Role of Surfactants on Dissolution Behavior of Tamoxifen. Dissolution Technologies. 1 janv 2021;28:6-15</p> |
| TEMODAL ®  | Temozolomid<br>e | TMZ is unionized (no pKa) and does not show any pH-dependent solubility. The highest dose 250 mg is soluble over the range of pH 1-7.5 - TMZ is stable under acidic conditions, but rapidly decomposes under neutral and basic conditions<br>LogP = -1.153 | BCS class 1 | unknown but readily absorbed in the small intestine | none | few absorption modifications due to RYGB                                       | <p><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/temodal-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/temodal-epar-product-information_en.pdf</a><br/> <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/temomedac-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/temomedac-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br/> Park DM, Shah DD, Egorin MJ, Beumer JH. Disposition of temozolomide in a patient with glioblastoma multiforme after gastric bypass surgery. J Neurooncol. juin 2009;93(2):279-83.</p> <p>Wesolowski JR, Rajdev P, Mukherji SK. Temozolomide (Temodar). AJNR Am J Neuroradiol. sept 2010;31(8):1383-4.</p>  |

|                         |             |   |             |         |      |  |   |
|-------------------------|-------------|---|-------------|---------|------|--|---|
| TEPMETKO®               | Tepotinib   | low-solubility drug and has pH-dependent solubility (slightly soluble at a pH 4.5 and practically insoluble at pH 1.2 and 7.4)<br>relatively high lipophilicity<br>logP ≈ 3.64 (according to Advanced Chemistry Development Software) | BCS class 4 | unknown | none | pH-dependent solubility and lipophilic drug → risk of decreased absorption | <p><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tepmetko-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tepmetko-epar-product-information_en.pdf</a><br/> <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tepmetko-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tepmetko-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br/> Vagiannis D, Budagaga Y, Morell A, Zhang Y, Novotná E, Skarka A, et al. Tepotinib Inhibits Several Drug Efflux Transporters and Biotransformation Enzymes: The Role in Drug-Drug Interactions and Targeting Cytostatic Resistance In Vitro and Ex Vivo. <i>Int J Mol Sci.</i> 3 nov 2021;22(21):11936.</p>           |
| THALIDOMIDE<br>CELGENE® | Thalidomide | Log P = 5. Thalidomide is classified as “very slightly soluble” in water The data suggest a saturation of absorption due to the low solubility of thalidomide in the gastrointestinal tract   | BCS class 2 | unknown | none | very lipophilic drug → risk of altered absorption                          | <p><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/thalidomide-bms-previously-thalidomide-celgene-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/thalidomide-bms-previously-thalidomide-celgene-epar-product-information_en.pdf</a><br/> <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/thalidomide-celgene-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/thalidomide-celgene-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br/> Barea SA, Mattos CB, Cruz ACC, Chaves VC, Pereira RN, Simões CMO, et al. Solid dispersions enhance solubility, dissolution, and permeability of thalidomide. <i>Drug Dev Ind Pharm.</i> mars 2017;43(3):511-8.</p> |

|          |             |  |                  |         |      |  |   |
|----------|-------------|--|------------------|---------|------|--|---|
| LANVIS®  | Thioguanine | - Poor solubility (the highest strength of a drug substance is soluble in ≤ 250 ml aqueous media over the pH range of 1.0–6.8 at 37 ± 1 °C)<br><br>cLog P = 0.35 | BCS class 4      | unknown | none | few absorption modifications due to RYGB     | <a href="http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0297417.htm">http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0297417.htm</a><br><a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/thioguanine-lanvis/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/thioguanine-lanvis/</a><br>Bayoumy AB, Crouwel F, Chanda N, Florin THJ, Buijter HJC, Mulder CJJ, et al. Advances in Thiopurine Drug Delivery: The Current State-of-the-Art. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2021;46(6):743-58.   |
| FOTIVDA® | Tivozanib   | It has low solubility across the physiological pH range (pH 1-7) logP = 4.31   | BCS Class 2 or 4 | unknown | none | lipophilic drug → risk of altered absorption | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fotivda-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fotivda-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fotivda-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fotivda-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br><a href="https://go.drugbank.com/drugs/DB11800">https://go.drugbank.com/drugs/DB11800</a> |



|           |            |  |                                |         |  |   |  |
|-----------|------------|--|--------------------------------|---------|--|---|--|
| HYCAMTIN® | Topotecan  | good water solubility at acid pH - aqueous solubility decreases with increasing pH<br>LogP = 0.8   | BCS class 1                    | unknown | Drug interaction with antioxidant: Vitamin C and E (high dose)                 | pH-dependent solubility and weakly lipophilic drug → risk of altered absorption                                     | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hycamtin-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hycamtin-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/hycamtin-epar-scientific-discussion_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/hycamtin-epar-scientific-discussion_en.pdf</a><br><a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/topotecan-topotecan/hycamtin/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/topotecan-topotecan/hycamtin/</a><br><a href="https://go.drugbank.com/drugs/DB01030">https://go.drugbank.com/drugs/DB01030</a><br>Schellens JHM, Creemers GJ, Beijnen JH, Rosing H, de Boer-Dennert M, McDonald M, et al. Bioavailability and pharmacokinetics of oral topotecan: a new topoisomerase I inhibitor. Br J Cancer. mai 1996;73(10):1268-71.<br>Savla R, Browne J, Plassat V, Wasan KM, Wasan EK. Review and analysis of FDA approved drugs using lipid-based formulations. Drug Dev Ind Pharm. nov 2017;43(11):1743-58. |
| FARESTON® | Toremifene | log P = 6.8  | unknown                        | unknown | none   | Highly lipophilic drug → risk of altered absorption   | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fareston-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fareston-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/toremifene-fareston/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/toremifene-fareston/</a><br><a href="https://go.drugbank.com/drugs/DB00539">https://go.drugbank.com/drugs/DB00539</a>  |
| MEKINIST® | Trametinib | Based on the low solubility and moderate absolute bioavailability<br>- Low solubility at pH 1.0 – 8.0 - solubility appears to be independent of pH | BCS class 4 (EMA) - or class 2 | unknown | Drug interaction : vitamin E supplementation may increase the risk of bleeding | few absorption modifications due to RYGB<br><br>Vitamine E supplementation à monitor the increased risk of bleeding | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mekinist-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mekinist-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mekinist-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mekinist-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204114Orig1s000ClinPharmR.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204114Orig1s000ClinPharmR.pdf</a><br>O'Brien Z, Moghaddam MF. A Systematic Analysis of Physicochemical and ADME Properties of All Small Molecule Kinase Inhibitors Approved by US FDA from January 2001 to October 2015. Curr Med Chem. 2017;24(29):3159-84.   |

|           |                         |  |             |         |  |   |  |
|-----------|-------------------------|--|-------------|---------|--|---|--|
| VESANOID® | Tretinoin               | Practically insoluble in water<br>Log P = 6.30   | unknown     | unknown | Contraindicated with vitamin A and other retinoids: risk of hypervitaminosis A | Highly lipophilic drug → risk of altered absorption<br>Contraindicated with vitamin A and other retinoids: risk of hypervitaminosis A | <a href="https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65540866&amp;typedoc=R">https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65540866&amp;typedoc=R</a><br><a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/tretinoine-vesanoid/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/tretinoine-vesanoid/</a><br><a href="https://go.drugbank.com/drugs/DB00755">https://go.drugbank.com/drugs/DB00755</a>  |
| LONSURF®  | Trifluridine, tipiracil | Trifluridine and tipiracil are high soluble in aqueous solutions over pH range pH 1.2-7.5 - pH-independent solubility<br>Log P = -0.46 | BCS class 3 | unknown | none   | few absorption modifications expected due to RYGB   | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonsurf-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonsurf-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lonsurf-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lonsurf-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br><a href="https://go.drugbank.com/drugs/DB00432">https://go.drugbank.com/drugs/DB00432</a><br><a href="https://www.pmda.go.jp/files/000207987.pdf">https://www.pmda.go.jp/files/000207987.pdf</a> |
| TUKYSA®   | Tucatinib               | pH-dependent solubility -at pH above 4 it has low solubility, below pH 4 : high solubility . weak base<br>Log P = 5.3.                 | BCS class 2 | unknown | none   | pH-dependent solubility and lipophilic drug → risk of decreased absorption  | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tukysa-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tukysa-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tukysa-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tukysa-epar-public-assessment-report_en.pdf</a>   |

|            |             |  |             |         |      |  |   |
|------------|-------------|--|-------------|---------|------|--|---|
| CAPRELSA ® | Vandetanib  | pH-dependent solubility: high solubility at low pH and low solubility at neutral pH. As proton-pump inhibitors and H2-antihistamines increase gastric pH until 5-6, one cannot exclude that this solubility could be affected. | BCS class 2 | unknown | none | pH-dependent solubility → risk of altered absorption → tablets may be dispersed in half a glass of non-carbonated drinking water | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caprelsa-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caprelsa-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/caprelsa-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/caprelsa-epar-public-assessment-report_en.pdf</a>  |
| ZELBORAF ® | Vemurafenib | low solubility in physiological solutions of pH 6.8 - solubility is relatively independent of pH<br><br>LogP = 5.1   | BCS class 4 | unknown | none | lipophilic drug → risk of altered absorption   | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zelboraf-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zelboraf-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zelboraf-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zelboraf-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br><a href="https://go.drugbank.com/drugs/DB08881">https://go.drugbank.com/drugs/DB08881</a> Lewis K, Hauschild A, Larkin J, Ribas A, Flaherty KT, McArthur GA, et al. Effect of concomitant dosing with acid-reducing agents and vemurafenib dose on survival in patients with BRAFV600 mutation–positive metastatic melanoma treated with vemurafenib ± cobimetinib. European Journal of Cancer. 1 juill 2019;116:45-55. |

|            |             |   |             |         |  |   |   |
|------------|-------------|---|-------------|---------|--|---|---|
| VENCLYXTO® | Venetoclax  | weak base that demonstrated low and pH-dependent aqueous solubility with higher solubility at pH 1 and 12, and lower solubility at pH 4 and 7<br>Log P= 5.5 | BCS class 4 | unknown | none   | pH-dependent solubility and lipophilic drug → risk of decreased absorption → possible use of Orodispersible dablets | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/venclyxto-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/venclyxto-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208573Orig1s000ClinPharmR.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208573Orig1s000ClinPharmR.pdf</a> |
| NAVELBINE® | Vinorelbine | water solubility 10 mg/mL in water<br><br>Log P= 4  | unknown     | unknown | none   | lipophilic drug → risk of altered absorption  | <a href="http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0212804.htm#:~:text=La%20Navelbine%20orale%20est%20indiqu%C3%A9e,%C2%B7%20cancer%20du%20sein%20m%C3%A9tastatique.">http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0212804.htm#:~:text=La%20Navelbine%20orale%20est%20indiqu%C3%A9e,%C2%B7%20cancer%20du%20sein%20m%C3%A9tastatique.</a><br><a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/vinorelbine-navelbine/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/vinorelbine-navelbine/</a><br><a href="https://go.drugbank.com/drugs/DB00361">https://go.drugbank.com/drugs/DB00361</a>   |
| ERIVEDGE®  | Vismodegib  | only soluble at low pH, around 1. While in simulated gastric fluid: practically insoluble pH-dependent solubility - (log D) = 2.7                           | BCS class 2 | unknown | Drug interaction with antioxidant: Vitamin C and E (high dose) | pH-dependent solubility and lipophilic drug → risk of decreased absorption  | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erivedge-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erivedge-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/erivedge-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/erivedge-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br><a href="https://oncolien.sfpo.com/oncolien/vismodegib-erivedge/">https://oncolien.sfpo.com/oncolien/vismodegib-erivedge/</a>   |

|           |              |  |             |         |      |  |   |
|-----------|--------------|--|-------------|---------|------|--|---|
| ZOLINZA®  | Vorinostat   | Vorinostat has poor aqueous solubility (0.2 mg/ml) and low permeability<br><br>Log P = 1.9 | BCS class 4 | unknown | none | lipophilic drug → risk of altered absorption                               | <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021991s002lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021991s002lbl.pdf</a><br>Mohamed EA, Zhao Y, Meshali MM, Remsberg CM, Borg TM, Foda AMM, et al. Vorinostat with Sustained Exposure and High Solubility in Poly(ethylene glycol)-b-poly(DL-lactic acid) Micelle Nanocarriers: Characterization and Effects on Pharmacokinetics in Rat Serum and Urine. J Pharm Sci. oct 2012;101(10):3787-98.  |
| BRUKINSA® | Zanubrutinib | pH-dependent solubility<br><br>LogP = 4.21   | BCS class 2 | unknown | none | pH-dependent solubility and lipophilic drug → risk of decreased absorption | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_en.pdf</a><br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/brukinsa-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/brukinsa-epar-public-assessment-report_en.pdf</a><br>Ou YC, Liu L, Tariq B, Wang K, Jindal A, Tang Z, et al. Population Pharmacokinetic Analysis of the BTK Inhibitor Zanubrutinib in Healthy Volunteers and Patients With B-Cell Malignancies. Clin Transl Sci. mars 2021;14(2):764-72. |

Tableau 5 – Tableau résumant les données de la littérature : propriétés physico-chimiques, classe BCS, site d'absorption, informations complémentaires, recommandations et références bibliographiques

## 1. Forme galénique et informations ouverture/écrasabilité

Les différentes formes galéniques des 119 spécialités ont été illustrées par la figure 19.

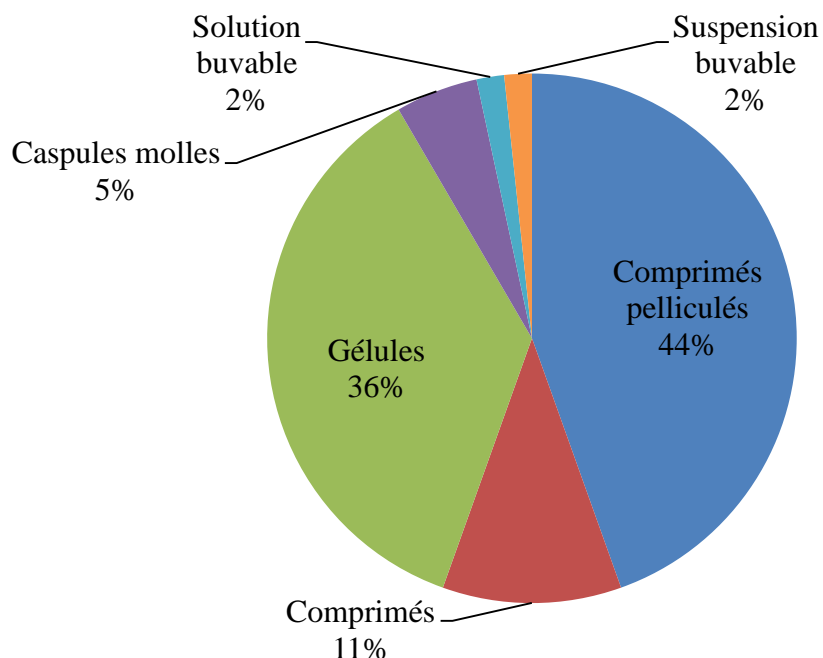


Figure 19 - Répartition des différentes formes galéniques parmi les molécules anti-cancéreuses orales sélectionnées

De plus, parmi les 114 molécules sélectionnées, 8 existent sur le marché (AMM, AAC et AAP) sous d'autres formes galéniques (formes dispersibles, solutions et suspensions buvables) soit 7% des molécules sélectionnées.

Par exemple, le Dasatinib (SPRYCEL<sup>®</sup>), disponible sous forme de comprimé pelliculé est également disponible sous forme de poudre pour suspension buvable (SPRYCEL<sup>®</sup>). De même, le Larotrectinib (VITRAKVI<sup>®</sup>) est également disponible sous forme de solution buvable.

Parmi les 114 molécules sous forme de comprimés, gélules ou capsules molles, 21 sont écrasables, ouvrables, dispersibles ou peuvent être administrées par une sonde gastrique comme illustré dans la figure 20. Le détail des molécules est illustré par le tableau 6.

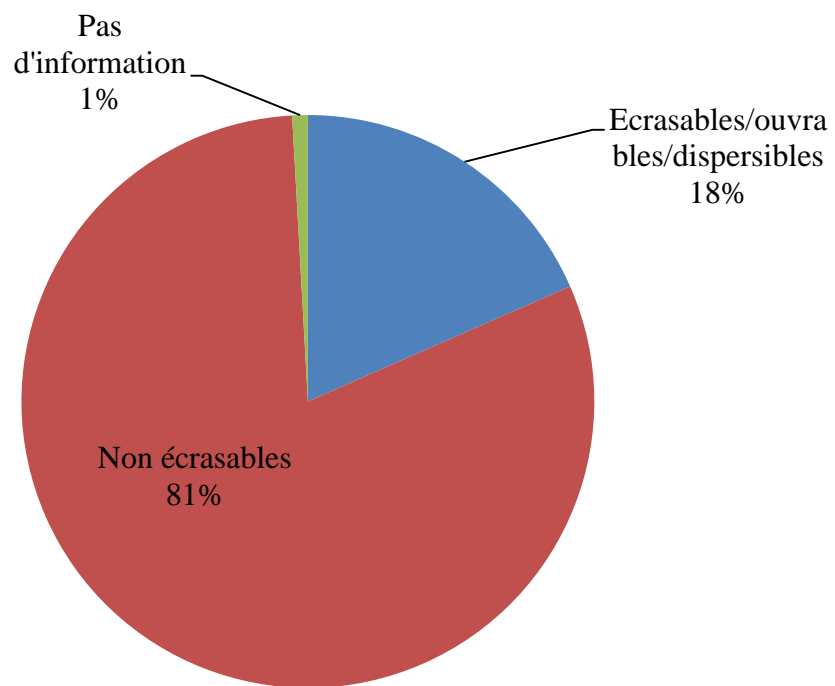


Figure 20 - Répartition des modes d'administration des formes solides

| <i>Molecule</i>  | <i>Method of administration</i>  |
|------------------|--|
| Afatinib         | Can be dispersed in approximately 100 ml of non-carbonated drinking water. No other liquids should be used. The tablet should be dropped into the water without crushing it, and stirred occasionally for up to 15 min until it is broken up into very small particles   |
| Alectinib        | Should be swallowed whole, and must not be opened or dissolved (administration by gastric tube possible CNHIM)   |
| Anastrozole      | Tablets can be crushed   |
| Bicalutamide     | Tablets can be crushed   |
| Bosutinib        | Can be crushed, dissolved or dispersed in a glass of water.  |
| Crizotinib       | Should be swallowed whole preferably with water, and should not be crushed, dissolved, (administration by gastric tube possible CNHIM)   |
| Gefitinib        | Tablets may be administered as a dispersion in water (non-carbonated). No other liquids should be used. Without crushing it, the tablet should be dropped in half a glass of drinking water. The glass should be swirled occasionally, until the tablet is dispersed (this may take up to 20 minutes). The dispersion should be drunk immediately after dispersion is complete |
| Hydroxycarbamide | Capsule should be swallowed whole, with a glass of water. Possible opening of the capsules with special precautions: wear gloves and masks. Wash hands before and after each manipulation of the capsules. Certain excipients, which are not soluble, may persist after surface.   |
| Imatinib         | the tablets may be dispersed in a glass of stillwater or apple juice. The required number of tablets should be placed in the appropriate volume of beverage (approximately 50 ml for a 100 mg tablet, and 200 ml for a 400 mg tablet) and stirred with aspoon  |
| Lenvatinib       | Alternatively, the lenvatinib capsules may be added without breaking or crushing them to a tablespoon of water or apple juice in a small glass to produce a suspension. The capsules must be left in the liquid for at least 10 minutes and stirred for at least 3 minutes to dissolve the capsule shells  |
| Mercaptopurine   | The tablets should be swallowed whole - crushing the tablets is exceptionally possible extemporaneously (CNHIM)  |
| Mitotane         | The tablets should be swallowed whole - possibility of reducing to powder (off-label use). Mix with yoghurt or high fat product because lipophilic drug - do not mix with water (CNHIM)  |



|              |   |
|--------------|---|
| Nilotinib    | The hard capsules should be swallowed whole with water - the content of each hard capsule may be dispersed in one teaspoon of apple sauce (apple compote) and should be taken immediately. Not more than one teaspoon of apple sauce and no food other than apple sauce must be used  |
| Nilutamide   | Must be swallowed whole with a glass of water, which can be crushed, or cut extemporaneously (however the laboratory does not recommend administration by gastric tube)   |
| Osimertinib  | The tablet should be swallowed whole with water and it should not be crushed, split or chewed. The tablet may first be dispersed in 50 mL of non-carbonated water. It should be dropped in the water, without crushing, stirred until dispersed and immediately swallowed   |
| Palbociclib  | Should be swallowed whole ( can be administered via a feeding tube (CNHIM))   |
| Tamoxifen    | Tablets can be crushed → extemporaneous administration  |
| Temozolomide | Capsules can be opened (CNHIM)  |
| Vandetanib   | Vandetanib tablets may be dispersed in half a glass of non-carbonated drinking water. No other liquids should be used. The tablet is to be dropped in water, without crushing, stirred until dispersed (approximately 10 minutes) and the resultant dispersion swallowed immediately. Any residues in the glass are to be mixed with half a glass of water and swallowed. |
| Vemurafenib  | tablets can be dissolved (CNHIM)  |
| Vismodegib   | Should be swallowed whole ( can be administered via a feeding tube (CNHIM))   |

Tableau 6 – Tableau résumant les données de la littérature des spécialités écrasables, ouvrables ou dispersibles

## 2. Modalités d'administration

Les modalités d'administration diffèrent en fonction des traitements, comme illustré par la figure 21.

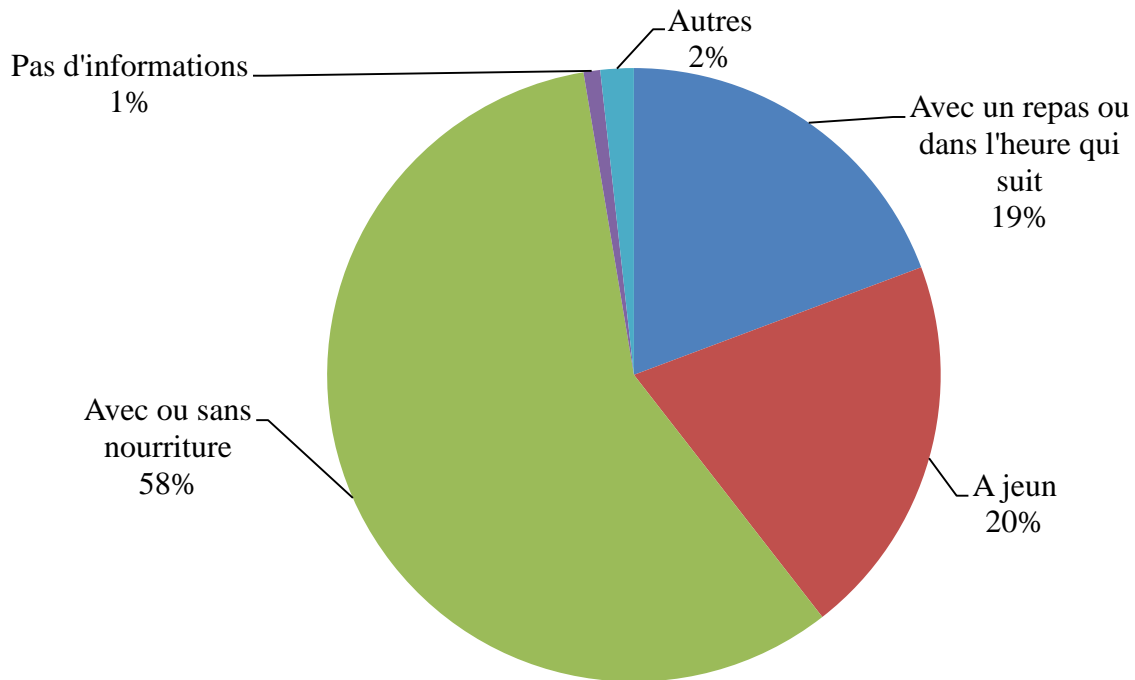


Figure 21 - Modalités d'administration des anticancéreux oraux sélectionnés

Pour 58%, soit la majorité des molécules, il n'y a donc pas de restriction quant à l'administration avec ou sans nourriture. Certaines thérapeutiques, cependant (légende « autres »), ont des modalités d'administration particulières. Par exemple, le Lapatinib (Tyverb<sup>®</sup>) devrait être administré une heure avant ou une heure après la prise d'aliments, ce qui diffère de la prise à jeun (1 heure avant le repas ou 2 heures après).

Il semble toutefois intéressant de relever que pour 1% des thérapies orales sélectionnées, aucune information concernant les modalités d'administration n'a été renseignée ni dans les RCP ni dans la littérature.

### 3. Caractéristiques physicochimiques

58% des molécules étudiées ont une solubilité pH-dépendante, comme illustré par la figure 22.

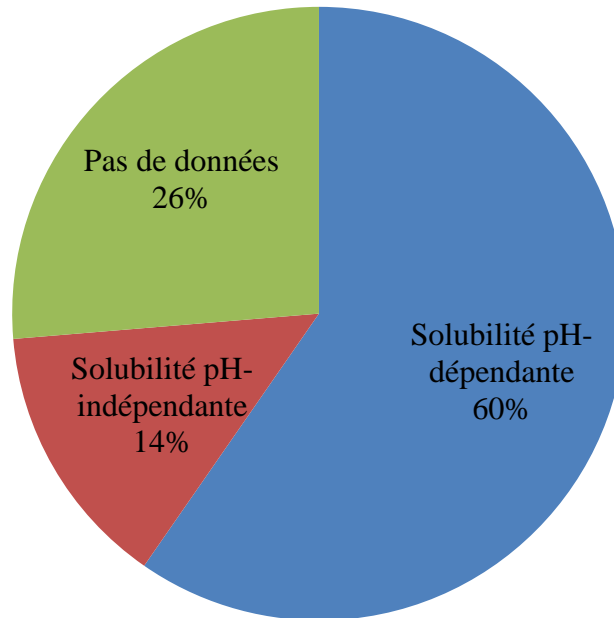


Figure 22 - Répartition des caractéristiques de solubilité des anticancéreux sélectionnés

C'est le cas, par exemple, du Cabozantinib (CABOMETYX®) dont la solubilité dépend du pH et qui présente une très faible solubilité à un pH > 3.

Le type de solubilité, lorsqu'il est renseigné, est dans 12,3% (soit 14 des 114 thérapies orales sous forme solide sélectionnées) des cas retrouvés dans les RCP des thérapeutiques.

#### 4. Classe BCS

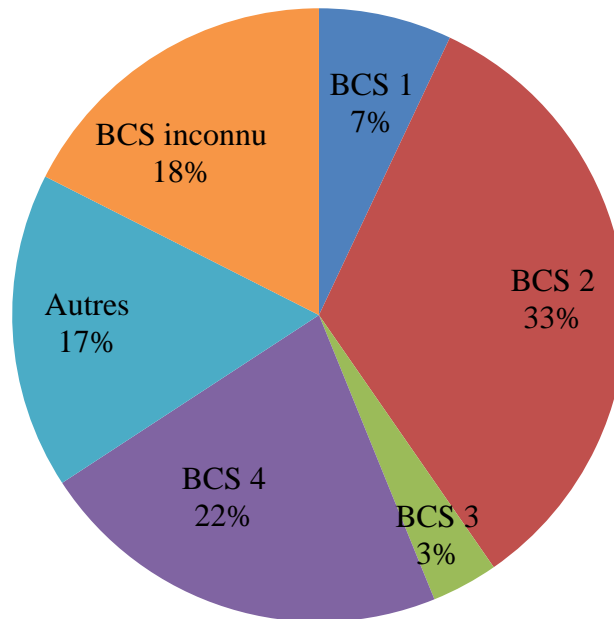


Figure 23 - Répartition des classes BCS des anticancéreux oraux sélectionnés

Parmi les molécules sélectionnées et comme illustré par la figure 23, 65% sont classées sur l'échelle BCS, 18% ne sont pas répertoriées selon le système BCS, 17% des molécules (représentées par la légende « Autres ») ont un BCS prédit ou estimé ou inclassable.

Pour seulement 3 soit 2,6% des molécules sélectionnées, la classe BCS était mentionnée dans le RCP.

#### 5. Site d'absorption

Les sites d'absorption des thérapeutiques dans le tractus gastro intestinal sont illustrés par la figure 24. Pour l'immense majorité des molécules (82%), le site d'administration est inconnu.

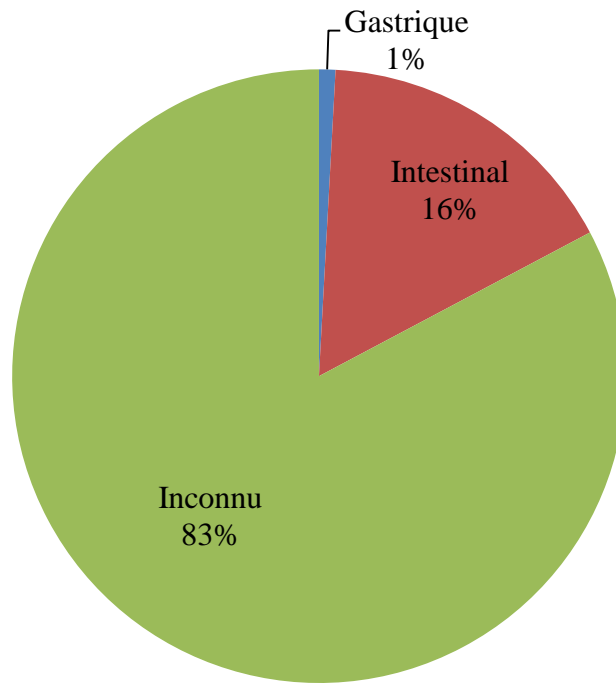


Figure 24 - Répartition des sites d'absorption des anticancéreux oraux sélectionnés

## 6. Autres données

Pour 33 (soit 28,9%) des molécules anti cancéreuses orales sélectionnées, d'autres informations ont été retenues. Elles concernent principalement des interactions potentielles avec certains traitements et suppléments recommandés après RYGB.

Certaines thérapies anti-cancéreuses comme par exemple, le Cyclophosphamide (ENDOXAN®) agissent par l'intermédiaire de la production d'espèces réactives de l'oxygène et l'induction de l'apoptose. Les données de la littérature indiquent que l'administration concomitante d'antioxydant réduit l'efficacité de ces chimiothérapies (134). D'autres thérapies anti cancéreuses telles que l'Altretamine (HEXASTAT®) nécessitent une activation préalable par métabolisme oxydatif hépatique. C'est pourquoi les agents anti-oxydants tels que la Vitamine C et E, systématiquement proposés en supplémentation chez le sujet après RYGB, pourraient donc modifier non pas l'absorption, mais l'efficacité de la thérapie.

En outre, certaines chimiothérapies orales peuvent causer des effets indésirables qui peuvent être aggravés ou masqués par les suppléments multivitaminiques des sujets après RYGB.

Par exemple, l'Encorafenib (BRAFTOVI®) peut causer des hémorragies, y compris des accidents hémorragiques majeurs. Or, la Vitamine E, systématiquement proposée en supplémentation car mal absorbée chez le sujet après RYGB, peut potentiellement augmenter le risque hémorragique (135).

## 7. Case report

Pour 13 des 114 molécules anti cancéreuses sélectionnées (soit 11,4%), des *case report* ou données concernant la chirurgie bariatrique étaient disponibles (tableau 7).

| <i>Brand name</i> | <i>Molecule</i>  | <i>Case report</i>   |
|-------------------|------------------|--|
| TAFINLAR ®        | Dabrafenib       | 62 years old woman treated with Dabrafenib 150mg twice a day and Trametinib 2mg daily for a metastatic BRAF V600E mutated melanoma with a complete response. Underwent sleeve gastrectomy for morbid obesity → successfull procedure and still complete response for the patient suggesting that this procedure did not impair the efficacy of Dabrafenib and Trametinib   |
| SPRYCEL ®         | Dasatinib        | A 34-year-old, morbidly obese woman was diagnosed with chronic myeloid leukemia → was treated with Dasatinib 100 mg once daily and achieved a complete molecular response → 3 years later she underwent sleeve gastrectomy → continued Dasatinib 100mg after sleeve lost her hematological response → suggested that in patients with sleeve gastrectomy or gastric bypass, reduced gastric acid secretion may contribute to a decreased solubility and absorption and consequently decreased effect of TKIs |
| AFINITOR ®        | Everolimus       | 53 years old woman who underwent liver transplant and sleeve gastrectomy - The patient received standard immunosuppression consisting of tacrolimus once daily and everolimus → Autors managed to maintain adequate immunosuppression levels, without the difficulties encountered in malabsorptive procedures   |
| AROMASINE ®       | Exemestane       | 35 years old woman diagnosed with stage IIA (T2N0M0), estrogen receptor (ER)-positive, progesterone receptor (PR)-positive, and HER-2-negative breast cancer - underwent left mastectomy followed by chemotherapy and then was switched to Exemestane. Then underwent laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass at age 43 → About 4 weeks after her bariatric surgery, local recurrence of breast cancer and then metastatic disease. She has received multiple lines of therapy and has been doing well         |
| HYDREA ®          | Hydroxycarbamide | Case of sickle cell disease and sleeve gastrectomy → The patient's neutrophil count was 5,700/ul pre-operatively and the nadir was 1,800/ul one year after the surgery while on a stable dose of hydroxyurea   |

|            |             |  |
|------------|-------------|--|
| GLIVEC ®   | Imatinib    | A 36-year-old, morbidly obese woman with chronic myeloid leukemia imatinib 400 mg/day → A complete molecular response was achieved with imatinib. Four years later, she underwent a sleeve gastrectomy while receiving imatinib → The imatinib pharmacokinetic values during the year after sleeve gastrectomy were lower than the pharmacokinetic values before surgery, and indicate decreased absorption of imatinib but a complete molecular response was maintained. A 54-year-old woman with chronic phase CML treated with imatinib at 400 mg daily underwent laparoscopic biliopancreatic diversion with duodenal switch, concomitant cholecystectomy → after the surgery she experiences increased BCR-ABL and decreased plasmatic levels of imatinib → imatinib dose was increased to 400mg BID and then 600mg BID → any bariatric surgery or procedure that results in reducing gastric size and/or bypassing part of the small intestine may influence imatinib absorption that may be further exacerbated by diarrhea and/or weight loss, which may result in a marked reduction of imatinib levels |
| TASIGNA ®  | Nilotinib   | A 30 year old morbidly obese male underwent Gastric sleeve gastrectomy, two years later diagnosed with chronic myeloid leukemia → started on Nilotinib 300 mg BID → achieved complete hematological response but failed cytogenetic and molecular response mutation analysis tends to be negative. Shifted to Imatinib where he achieved hematological, cytogenetics and molecular response  |
| STIVARGA ® | Regorafenib | Lubberman et al. studied the effect of gastrectomy on regorafenib exposure and progression-free survival (PFS) in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (GIST): they concluded that GIST patient with a gastrectomy who are treated with regorafenib have no altered regorafenib exposure and do not show a difference in PFS. Patients with gastrectomy do not need upfront adjustments of regorafenib dose   |
| NEXAVAR ®  | Sorafenib   | A 45-year-old woman with past history of gastric sleeve → had severe hyperammonemia, sorafenib was discontinued. Her ammonia levels and mentation gradually improved over 3 day  |
| SUTENT ®   | Sunitinib   | A 50-year-old man with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib and underwent sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) → Therapeutic drug monitoring provided initial information on the low impact of bariatric surgery on sunitinib absorption because the drug was quantified in the general circulation, and absorption seemed to be only slightly affected. However, Bayesian modelling, predicted suboptimal concentrations of sunitinib. Study on 635 patients were treated with sunitinib: shows that major gastrectomy did not affect sunitinib or SU12662 plasma exposures in patients with GIST. Sunitinib and SU12662 exposures were however significantly decreased in patients who had previously undergone both gastrectomy and small bowel resection, although this observation was in a small subgroup of patients.   |



|            |                         |  |
|------------|-------------------------|--|
| NOLVADEX ® | Tamoxifen               | 3 case report : women who underwent RYGB and taking Tamoxifen ->their plasma tamoxifen level were subtherapeutic -> suggest that steady-state serum tamoxifen levels should be evaluated in patients who have undergone RYGB   |
| TEMODAL ®  | Temozolomide            | Case report : A 52-year-old man with a historic of Roux-en-Y gastric bypass was treated by TMZ 190 mg for a glioblastoma -> progression of disease -> PK study -> progression of this patient's disease on temozolomide therapy was likely not due to reduced absorption and inadequate plasma concentrations of temozolomide, but probably reflected inherent resistance of his tumor to temozolomide therapy |
| LONSURF ®  | Trifluridine, tipiracil | The influence of gastrectomy on PK parameters was not able to be examined in the population PK analysis because there were few patients who had undergone gastrectomy (1% of overall)  |

Tableau 7 – Résumé des principaux *case report* retrouvés dans la littérature

## 8. Recommandations émises

Les recommandations émises sont donc basées sur les données récoltées dans le tableau compilant les 114 molécules et sur les particularités pharmacocinétiques du RYGB précédemment exposées.

Ces recommandations visent donc à améliorer la prise en charge thérapeutique des patients après RYGB et ont pour but de prévoir et potentiellement éviter les modifications d'absorption des chimiothérapies orales induites par le RYGB.

## 9. Création du site web

Le site web nommé Ob-Y kinetics créé est accessible via le lien : [www.obykinetics.com](http://www.obykinetics.com)

Un exemple de recherche est illustré par la figure 25 concernant les informations et recommandations émises pour l'Abemaciclib.

## SELECT YOUR MOLECULE

ABEMACICLIB

### PHARMACEUTICAL FORM AND METHOD OF ADMINISTRATION:

Film-coated tablets that should be swallowed whole and can be taken with or without food.

### PHARMACOKINETIC PROPERTIES:

A high-fat meal increased combined AUC of Abemaciclib and its active metabolites by 9 % and increased  $C_{max}$  by 26 %. Abemaciclib exhibits pH dependent solubility and is considered highly soluble up to pH 6.0, solubility is decreased then. Absorption site unknown.

### CHEMICAL AND PHYSICAL PROPERTIES:

Lipophilic molecule →  $\log P = 5.5$  BCS Class 3

### RECOMMENDATIONS:

Lipophilic molecule and pH dependent solubility → risk of decreased absorption

### REFERENCES:

- [www.ema.europa.eu/.../verzenios-epar-product-information\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/.../verzenios-epar-product-information_en.pdf)
- [www.ema.europa.eu/.../verzenios-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/.../verzenios-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- <https://pi.lilly.com/ca/verzenio-ca-pm.pdf>
- Chen P, Lee NV, Hu W, Xu M, Ferre RA, Lam H, et al. Spectrum and Degree of CDK Drug Interactions Predicts Clinical Performance. Mol Cancer Ther. oct 2016;15(10):2273-81.

Figure 25 – exemple de recherche dans l'application Ob-Y Kinetics : Abemaciclib

## **PARTIE IV-DISCUSSION ET CONCLUSION, CREATION DE L'OUTIL D'AIDE A LA DECISION**

La prévalence de l'obésité ainsi que le nombre d'opérations de chirurgie bariatrique ne cessent de s'accroître en France et dans le monde. Les répercussions cliniques des variations du métabolisme liées à l'obésité d'une part et de la chirurgie bariatrique d'autre part, peuvent s'avérer particulièrement importantes lorsque la marge thérapeutique du médicament est étroite. L'impact du RYGB, procédure malabsorptive, sur la pharmacocinétique des chimiothérapies orales semble peu connu et reste très peu décrit dans la littérature actuelle.

Cependant, du fait du réarrangement intestinal et de la réduction conséquente de la surface d'absorption des thérapeutiques, il semble que l'étape d'absorption soit particulièrement affectée par le RYGB et les procédures malabsorptives. De plus, il a également été démontré une grande disparité de l'impact de ce type de chirurgie en fonction des thérapies orales.

Bien que manquant de cas patients pour illustrer nos propos, certaines recommandations thérapeutiques ont pu être émises notamment grâce aux données pharmacocinétiques extraites des RCP et aux caractéristiques physico chimiques des thérapies. Ces données ont, par la suite, été consignées dans un outil d'aide à la décision, destiné aux professionnels de santé afin de faciliter et mieux appréhender les modifications pharmacocinétiques induites par le RYGB.

La forme galénique est un paramètre essentiel concernant les modifications post RYGB. En effet, la majorité des molécules anti cancéreuses étudiées sont disponibles sous forme de gélule ou comprimé et une faible partie de ces thérapeutiques possède plusieurs formes galéniques sur le marché. Or, les médicaments sous forme de solutions ou suspensions sont à privilégier. En s'affranchissant ainsi de l'étape de dissolution, pouvant être perturbée par les modifications de pH gastrique induites par le RYGB, les solutions et suspensions buvables semblent donc à recommander chez ces sujets. De plus, si la galénique du médicament autorise l'écrasabilité du comprimé ou l'ouverture des gélules, il faut conseiller cette option. Dans ce cas, le rôle du pharmacien sera de rappeler les règles de bonnes manipulations des thérapies anticancéreuses : port des gants protecteurs et masque recommandé, précautions nécessaires pour éviter tout contact avec la peau ou les muqueuses, lavage soigneux des mains avant et après chaque manipulation des gélules ou comprimés, ne pas faire manipuler le produit par une femme enceinte (115,136). Par exemple, les gélules d'hydroxycarbamide (HYDREA®) peuvent être ouvertes en respectant ces précautions d'administration.

La dissolution et la désintégration sont des étapes clés limitant la résorption. Or, le RYGB et la formation d'une poche gastrique à pH neutre modifierait théoriquement l'étape de dissolution des thérapeutiques, entraînant ainsi de potentielles modifications d'absorption.

Les chimiothérapies orales dont la solubilité est dépendante du pH devraient donc être administrées avec précaution. Cependant, c'est une donnée peu accessible dans les RCP (12,3% des molécules sélectionnées) mais souvent mentionnée dans les rapports d'évaluation de l'EMA et les données de la FDA.

La classe BCS est un paramètre qui semble important afin de prédire la solubilité et la perméabilité des thérapeutiques. Bien que mentionnée dans les RCP pour uniquement 2,6% des molécules sélectionnées, c'est une donnée qui est facilement et souvent accessible également dans les rapports d'évaluation de l'EMA et fréquemment étudiée dans la littérature scientifique.

Les molécules anti cancéreuses de classe BCS 2 ou 4 sont caractérisées par une faible solubilité, donc sont également susceptibles de subir des modifications d'absorption après RYGB.

Les caractéristiques physico chimiques propres à la molécule sont également importantes. En effet, les acides faibles sont non ionisés à pH acide et donc absorbés au niveau gastrique. Les anticancéreux oraux, présentant ces caractéristiques, sont donc susceptibles de subir des modifications d'absorption après RYGB.

Les molécules lipophiles sont aussi sujettes aux variations d'absorption. Leur solubilisation est favorisée par la présence d'acides biliaires. Or, après RYGB, les sécrétions biliaires sont retardées du fait du réarrangement intestinal. Certaines molécules très lipophiles comme l'Anagrelide (XAGRID®) pourraient alors subir des variations importantes d'absorption après RYGB.

Le site d'absorption, lorsqu'il est connu, est un paramètre essentiel pouvant subir des modifications après RYGB. En effet, comme vu précédemment, le RYGB court-circuite les sites majeurs d'absorption du médicament. Bien qu'il semble être décrit un phénomène d'adaptation de l'intestin permettant d'augmenter les surfaces d'échange dans l'intestin restant (102), on peut supposer que les médicaments à absorption gastrique ou duodénale, seront particulièrement à risque de malabsorption après une procédure de type RYGB. Cependant cette information n'est que très rarement mentionnée dans les RCP.

Le RYGB et la chirurgie bariatrique en général doivent être associés à des mesures hygiéno diététiques à la suite de l'opération. Après chirurgie bariatrique, la HAS recommande la

modification des habitudes et du comportement alimentaire dès la période préopératoire dans la perspective de stabiliser le poids avant l'intervention, d'améliorer l'efficacité et la tolérance de la chirurgie (24).

De plus, les chirurgies restrictives et malabsorptives telles que le RYGB entraînent une malabsorption des graisses et l'absorption de repas riches en graisses peut entraîner des complications fonctionnelles telles que le dumping syndrome. Les modalités de prise semblent donc importantes dans le cas de cette étude.

Pour les anticancéreux oraux qui doivent être pris à jeun, il y a donc peu de risques de modifications d'absorption. Cependant, l'exposition à certaines chimiothérapies orales peut être augmentée avec un repas contenant des graisses.

Par exemple, l'exposition systémique au Céritinib (ZYKADIA®) est augmentée lorsque celui-ci est pris avec des aliments. Les  $ASC_{inf}$  du céritinib ont été supérieures d'environ 58 % et 73 % (et celles de la  $C_{max}$  d'environ 43 % et 41 %) chez les sujets sains lorsqu'une dose unique de 500 mg de céritinib a été administrée avec un repas pauvre en lipides et un repas riche en graisses. C'est pourquoi, le céritinib doit être pris au cours d'un repas.

Pour quelques chimiothérapies orales, des case report ou des données concernant la chirurgie bariatrique ont été retrouvées. Cependant, les recommandations émises à partir de ces données de la littérature sont extrapolées. En effet, certains cas rapportés concernent la chirurgie bariatrique mais pas la technique de RYGB ou impliquent des molécules utilisées dans une indication hors-oncologie.

Au vu des potentielles modifications d'absorption des anticancéreux oraux décrites dans cette étude ainsi que dans la littérature, la place du pharmacien semble alors essentielle dans la prise en charge des patients ayant subi un RYGB. En effet, la chirurgie bariatrique impliquant un accompagnement multidisciplinaire et de nombreux professionnels de santé, il serait nécessaire d'inclure un pharmacien qui contribuerait ainsi à l'optimisation de la prise en charge du patient.

Comme décrit par Yska *et al.* (116), le pharmacien pourrait jouer un rôle important en effectuant de l'optimisation thérapeutique après chirurgie bariatrique notamment par le biais du suivi thérapeutique pharmacologique (STP). De plus, de nombreux médicaments anticancéreux oraux bénéficient du suivi thérapeutique pharmacologique dans de nombreux centres hospitaliers français.

D'après les bonnes pratiques de pharmacie clinique de Mars 2022, la pratique moderne de la Pharmacie entre dans une vision globale de la prise en soins du patient, qui dépasse la simple « ordonnance » et son exécution (137).

De plus, l'Expertise Pharmaceutique Clinique (EPC), selon le lexique de la SFPC (Lexique de pharmacie clinique 2021), constitue une « démarche d'évaluation structurée par le pharmacien, de la situation médico-pharmaceutique du patient et de ses besoins en termes de produits de santé, au regard des paramètres cliniques, biologiques et du contexte du patient. Elle contribue à sécuriser et optimiser la prise en soins du patient. Elle est le fil conducteur d'un ensemble d'étapes et de productions de l'équipe pharmaceutique (...) ».

Mais alors, cette démarche peut-elle être adaptée à la chirurgie bariatrique ?

Certains centres hospitaliers expérimentent l'implication du pharmacien dans le circuit de chirurgie bariatrique.

Au sein du Centre de Haute-Corse de prise en charge chirurgicale de l'obésité, comme mentionné par Lieutier Vialle *et al.*, le pharmacien joue un rôle clé avant et après l'intervention. En effet, en pré opératoire, le pharmacien réalise des consultations individuelles et/ ou de groupe afin de s'assurer de la bonne compréhension et de l'importance des traitements recommandés après chirurgie bariatrique. En post opératoire, durant les premières semaines suivant l'intervention, le pharmacien se charge de l'explication des modalités du traitement prescrit au patient (138). Pour les auteurs, le pharmacien spécialisé a donc toute sa place au sein d'une structure pluridisciplinaire (138).

Au sein de l'Hôpital Lyon Sud, une étude descriptive sur un an a été effectuée par V.Leclerc *et al.* sur l'implication du pharmacien clinicien dans les Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP) de Chirurgie Bariatrique dans le but d'améliorer la prise en charge médicamenteuse des patients (139).

Dans le cas de notre étude, axée sur les anticancéreux oraux, la place du pharmacien au cœur de la discipline et à plusieurs niveaux de la prise en charge du patient semble donc d'autant plus adaptée et pertinente, du fait de la criticité des thérapies et des conséquences potentiellement graves d'une prise en charge thérapeutique non adaptée à la chirurgie bariatrique.

De nouvelles techniques de chirurgie bariatrique décrites dans la littérature pourraient constituer des alternatives aux techniques préexistantes. Par exemple, la technique SADI-S (Single Anastomosis Duodeno-Ileal bypass with Sleeve gastrectomy) est développée pour pallier aux complications nutritionnelles et à la complexité de réalisation de la dérivation biliopancréatique (140). Cette technique, du fait de la conservation du pylore, permettrait d'éviter le reflux biliaire. Elle permettrait également de prévenir les hypoglycémies post-prandiales et le « dumping syndrome », fréquemment retrouvés chez les patients ayant subi un RYGB (140). Cette technique serait qualifiée d'« hypoabsorptive » (141) selon les termes de M.Gagner (142), probablement du fait de la « moins bonne absorption » et non de la malabsorption induite par cette technique chirurgicale.

La création de l'outil d'aide à la décision pour les patients porteurs de RYGB est une aide précieuse pour la prise en charge de ces patients. Nous avons construit un outil gratuit, simple, intuitif, accessible à tous les professionnels de santé. Il se veut comme un élément clé de l'analyse pharmaceutique. A noter que ce type d'analyse n'est actuellement pas inclus dans les logiciels d'aide à la prescription. En complément de l'analyse des données biologiques du patient ou des interactions médicamenteuses basées sur la PK/PD, le développement et l'utilisation de cet outil permettent de détecter les interactions qui pourraient intervenir du fait de ce type de chirurgie.

Cette application web est accessible sur n'importe quel ordinateur ou smartphone et constitue un atout pour les médecins, les chirurgiens et les pharmaciens cliniciens.

Cet outil se veut collaboratif et dynamique. C'est en ce sens que nous menons une veille bibliographique afin de l'actualiser et d'y intégrer les nouvelles molécules anticancéreuses orales ayant obtenu une AMM, un AAC ou un AAP ainsi que les nouvelles données de la littérature. Les utilisateurs sont également incités à nous contacter pour nous faire part d'éléments (cas patients, études pharmacocinétiques ou suivi thérapeutique pharmacologique) qui pourraient compléter les données disponibles.

Par la suite et en complément de ces travaux, nous souhaiterions mener une étude de « vie réelle » chez les porteurs de RYGB et plus généralement, de chirurgie bariatrique. Cette étude, principalement axée sur du STP, aurait pour but de vérifier en pratique l'impact de ce type de chirurgie sur la pharmacocinétique des médicaments anticancéreux oraux.



## BIBLIOGRAPHIE

1. Obésité: prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale ; rapport d'une consultation de l'OMS ; [Consultation OMS sur l'Obésité, Genève, 3 - 5 juin 1997]. Genève: Organisation Mondiale de la Santé. 2003. 284 p. (OMS, série de rapports techniques).
2. Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_964938/fr/surpoids-et-obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-medecale-de-premier-recours](https://www.has-sante.fr/jcms/c_964938/fr/surpoids-et-obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-medecale-de-premier-recours)
3. Haute autorité de santé HAS - Table d'indice de masse corporelle Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/annexe\\_1\\_table\\_dindice\\_de\\_masse\\_corporelle.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/annexe_1_table_dindice_de_masse_corporelle.pdf)
4. Schunkert H, Moebus S, Hanisch J, Bramlage P, Steinhagen-Thiessen E, Hauner H, et al. The correlation between waist circumference and ESC cardiovascular risk score: data from the German metabolic and cardiovascular risk project (GEMCAS). *Clin Res Cardiol.* nov 2008;97(11):827-35.
5. Meyer, Meier C. Excès pondéral et risque cardiovasculaire. In 2010.
6. McCarron MM, Devine BJ. Clinical Pharmacy: Case Studies: Case Number 25 Gentamicin Therapy. *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy.* nov 1974;8(11):650-5.
7. Robinson JD, Lupkiewicz SM, Palenik L, Lopez LM, Ariet M. Determination of ideal body weight for drug dosage calculations. *Am J Hosp Pharm.* juin 1983;40(6):1016-9.
8. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition.* oct 1989;5(5):303-11; discussion 312-313.
9. Recommandation de bonne pratique - Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours - Recommandations pour la pratique clinique Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/2011\\_09\\_30\\_obesite\\_adulte\\_argumentaire.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/2011_09_30_obesite_adulte_argumentaire.pdf)
10. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). Obésité : Bilan et évaluation des programmes de prévention et de prise en charge. Collection Expertise collective Inserm -2006 Disponible sur: <https://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/1255>
11. WHO Consultation on Obesity (1999: Geneva, Switzerland) & World Health Organization. (2000). Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation. World Health Organization. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>
12. El-Serag HB, Graham DY, Satia JA, Rabeneck L. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol.* juin 2005;100(6):1243-50.

13. Popescu AL, Ionița-Radu F, Jinga M, Gavrilă AI, Săvulescu FA, Fierbințeanu-Braticevici C. Laparoscopic sleeve gastrectomy and gastroesophageal reflux. *Romanian Journal of Internal Medicine*. 1 déc 2018;56(4):227-32.
14. Bou Daher H, Sharara AI. Gastroesophageal reflux disease, obesity and laparoscopic sleeve gastrectomy: The burning questions. *World J Gastroenterol*. 7 sept 2019;25(33):4805-13.
15. Guzman-Pruneda FA, Brethauer SA. Gastroesophageal Reflux After Sleeve Gastrectomy. *J Gastrointest Surg*. 1 févr 2021;25(2):542-50.
16. Wilson LJ, Ma W, Hirschowitz BI. Association of obesity with hiatal hernia and esophagitis. *Am J Gastroenterol*. oct 1999;94(10):2840-4.
17. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*. mars 2019;92:121-35.
18. Krempf M. Cancer et obésité: Cancer and obesity. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 févr 2011;5(1):19-22.
19. Lauby-Secretan B, Dossus L, Marant-Micallef C, His M. Obésité et cancer. *Bulletin du Cancer*. 1 juill 2019;106(7):635-46.
20. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité pour la Ligue contre l'Obésité - Disponible sur: <https://www.sraenutrition.fr/wp-content/uploads/2021/08/Enquete-epidemiologique-sur-le-surpoids-et-lobesite-Odoxa-x-Obepi.pdf>
21. Organisation Mondiale de la Santé OMS - Obésité et surpoids Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
22. Overweight & Obesity Statistics | NIDDK. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Disponible sur: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/health-statistics/overweight-obesity>
23. Haute autorité de santé HAS -Recommandation de bonne pratique - Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours - Méthode « Recommandations pour la pratique clinique » Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation\\_obesite\\_adulte.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_obesite_adulte.pdf)
24. Haute autorité de santé HAS Obésité - prise en charge chirurgicale chez l'adulte - Recommandations. 2009;26. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation\\_obesite\\_-\\_prise\\_en\\_charge\\_chirurgicale\\_chez\\_ladulte.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_obesite_-_prise_en_charge_chirurgicale_chez_ladulte.pdf)
25. Faure S. Médicaments de l'obésité. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 janv 2014;53(532):53-5.
26. Résumé des caractéristiques du produit - Xenical - Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xenical-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xenical-epar-product-information_fr.pdf)

27. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Nakou ES, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: a critical review. *Drug Saf.* 2008;31(1):53-65.
28. Haute autorité de Santé - Synthèse des recommandations de bonne pratique - Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours Septembre 2011 Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/2011\\_09\\_27\\_surpoids\\_obesite\\_adulte\\_v5\\_pao.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/2011_09_27_surpoids_obesite_adulte_v5_pao.pdf)
29. MCO par diagnostic ou acte | Stats ATIH Disponible sur: <https://www.scansante.fr/applications/statistiques-activite-MCO-par-diagnostique-et-actes>
30. Angrisani L, Formisano G, Santonicola A, Hasani A, Vitiello A. Bariatric Surgery Worldwide. *Scispace - Paper.* 2017 p. 19-24. Disponible sur: <https://typeset.io/papers/bariatric-surgery-worldwide-1n0icru3z1>
31. Estimate of Bariatric Surgery Numbers, 2011-2019. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. 2021 Disponible sur: <https://asmb.org/resources/estimate-of-bariatric-surgery-numbers>
32. Haute autorité de santé - Fiche technique gastrectomie Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-09/fiche\\_technique\\_gastrectomie\\_080909.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-09/fiche_technique_gastrectomie_080909.pdf)
33. Masson E. La ghréline : seule hormone orexigène connue EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/79122/la-ghreline-seule-hormone-orexigene-con nue>
34. Takagi K, Legrand R, Asakawa A, Amitani H, François M, Tennoune N, et al. Anti-ghrelin immunoglobulins modulate ghrelin stability and its orexigenic effect in obese mice and humans. *Nat Commun.* 25 oct 2013;4:2685.
35. Haute autorité de santé - Fiche technique bypass gastrique de Roux-en-Y Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/07r08\\_fiche\\_tech\\_chirurgie\\_obesite\\_bypass.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/07r08_fiche_tech_chirurgie_obesite_bypass.pdf)
36. Chirurgie bariatrique : sleeve gastrectomy ou bypass gastrique, comment choisir ? *Revue Medicale Suisse.* Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2019/revue-medicale-suisse-643/chirurgie-bariatrique-sleeve-gastrectomy-ou-bypass-gastrique-comment-choisir>
37. Merrouche M, Sabaté JM, Jouet P, Harnois F, Scaringi S, Coffin B, et al. Gastro-esophageal reflux and esophageal motility disorders in morbidly obese patients before and after bariatric surgery. *Obes Surg.* juill 2007;17(7):894-900.
38. Haute autorité de santé - Fiche technique anneau gastrique Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-09/fiche\\_technique\\_anneau\\_gastrique\\_080909.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-09/fiche_technique_anneau_gastrique_080909.pdf)
39. Stratégie de gonflage d'un anneau gastrique. OBESITE. Disponible sur: <https://obesite.univ-tlse3.fr/strategie-de-gonflage-d-un-anneau-gastrique>

40. Haute autorité de santé - Fiche technique dérivation biliopancréatique Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-09/fiche\\_technique\\_derivation\\_biliopanceeatique\\_080909.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-09/fiche_technique_derivation_biliopanceeatique_080909.pdf)
41. Boissonneault V, Morin J, Picard F, Giroux I. Description des suppléments vitaminiques et minéraux des patients ayant subi une dérivation biliopancréatique. *Pharmactuel* 2010;43(1). Disponible sur: <https://pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/view/748>
42. Haute Autorité de santé. 2019;71 Rapport d'évaluation technologique Traitement chirurgical de l'obésité sévère et massive par court-circuit (bypass) gastrojéjunal avec anse en oméga - Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/rapport\\_bypass\\_gastrique\\_en\\_omega\\_vd.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/rapport_bypass_gastrique_en_omega_vd.pdf)
43. Medical ilajak. Ballon gastrique en Turquie. Disponible sur: <https://www.ilajak.com/fr/blog/intragastric-balloon-turkey>
44. Haute Autorité de santé Obésité pose et ablation de ballon intragastrique - Texte court du rapport d'évaluation technologique Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-01/texte\\_court\\_ballon\\_intragastrique.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-01/texte_court_ballon_intragastrique.pdf)
45. Vianna Costil - Place du ballon gastrique dans la prise en charge de l'obésité FMC-HGE. Disponible sur: [https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu\\_year/place-du-ballon-gastrique-dans-la-prise-en-charge-de-lobesite/](https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/place-du-ballon-gastrique-dans-la-prise-en-charge-de-lobesite/)
46. Pharmacocinétique EUPATI Toolbox. Disponible sur: <https://toolbox.eupati.eu/glossary/pharmacocinetique/?lang=fr>
47. Absorption Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament/74-absorption>
48. Wright AJ, Wilkowske CJ. The penicillins. *Mayo Clin Proc.* oct 1991;66(10):1047-63.
49. Sripetch S, Loftsson T. Topical drug delivery to the posterior segment of the eye: Thermodynamic considerations. *Int J Pharm.* 15 mars 2021;597:120332.
50. PHARMACOCINETIQUE : les fondamentaux. Edimarrk-Datebe. 2018. (Chatelut E. Ouvrage du Groupe des Enseignants de Phamacocinétique (GEPK)).
51. Santos GB, Ganesan A, Emery FS. Oral Administration of Peptide-Based Drugs: Beyond Lipinski's Rule. *ChemMedChem.* 19 oct 2016;11(20):2245-51.
52. Cocucci E, Kim JY, Bai Y, Pabla N. Role of Passive Diffusion, Transporters, and Membrane Trafficking-Mediated Processes in Cellular Drug Transport. *Clin Pharmacol Ther.* janv 2017;101(1):121-9.
53. Sugano K, Kansy M, Artursson P, Avdeef A, Bendels S, Di L, et al. Coexistence of passive and carrier-mediated processes in drug transport. *Nat Rev Drug Discov.* août 2010;9(8):597-614.
54. Dantzig AH. Oral absorption of  $\beta$ -lactams by intestinal peptide transport proteins. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 15 janv 1997;23(1):63-76.

55. Sokolova O. Structure of cation channels, revealed by single particle electron microscopy. *FEBS Lett.* 30 avr 2004;564(3):251-6.
56. Ratan-NM, M. Pharm Types of Ion Channels in the Body *News-Medical.net*. 2018 Disponible sur: <https://www.news-medical.net/health/Types-of-Ion-Channels-in-the-Body.aspx>
57. Brown BM, Nguyen HM, Wulff H. Recent advances in our understanding of the structure and function of more unusual cation channels. *F1000Res.* 30 janv 2019;8:F1000 Faculty Rev-123.
58. Blaustein MP, Lederer WJ. Sodium/calcium exchange: its physiological implications. *Physiol Rev.* juill 1999;79(3):763-854.
59. Absorption des médicaments - Pharmacologie clinique Édition professionnelle du Manuel MSD. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/pharmacocin%C3%A9tique/absorption-des-m%C3%A9dicaments>
60. Gaohua L, Miao X, Dou L. Crosstalk of physiological pH and chemical pKa under the umbrella of physiologically based pharmacokinetic modeling of drug absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* sept 2021;17(9):1103-24.
61. Bharate SS, Kumar V, Vishwakarma RA. Determining Partition Coefficient (Log P), Distribution Coefficient (Log D) and Ionization Constant (pKa) in Early Drug Discovery. *Comb Chem High Throughput Screen.* 2016;19(6):461-9.
62. Wu CY, Benet LZ. Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/ elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system. *Pharm Res.* janv 2005;22(1):11-23.
63. FDA/CDER/"Purdie FP. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System Guidance for Industry. 2017;19.
64. Charalabidis A, Sfouni M, Bergström C, Macheras P. The Biopharmaceutics Classification System (BCS) and the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): Beyond guidelines. *Int J Pharm.* 20 juill 2019;566:264-81.
65. Gomceli U, Vangala S, Zeana C, Kelly PJ, Singh M. An Unusual Case of Ototoxicity with Use of Oral Vancomycin. *Case Rep Infect Dis.* 2018;2018:2980913.
66. Nerella NG, Block LH, Noonan PK. The impact of lag time on the estimation of pharmacokinetic parameters. I. One-compartment open model. *Pharm Res.* juill 1993;10(7):1031-6.
67. Bteich M. An overview of albumin and alpha-1-acid glycoprotein main characteristics: highlighting the roles of amino acids in binding kinetics and molecular interactions. *Heliyon.* 21 nov 2019;5(11):e02879.
68. C. Loichot et M. Grima - Distribution Disponible sur: <https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Distribution.pdf>

69. M. MOSTAFA DELLALE - Le métabolisme des médicaments - Disponible sur : [https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/le\\_metabolisme\\_des\\_medicaments.pdf](https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/le_metabolisme_des_medicaments.pdf)
70. Etapes du devenir du médicament Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament>
71. Blouin RA, Warren GW. Pharmacokinetic Considerations in Obesity. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1 janv 1999;88(1):1-7.
72. Maddox A, Horowitz M, Wishart J, Collins P. Gastric and Oesophageal Emptying in Obesity. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1 janv 1989;24(5):593-8.
73. Marzio L, Capone F, Neri M, Mezzetti A, De Angelis C, Cuccurullo F. Gallbladder kinetics in obese patients. *Digest Dis Sci*. 1 janv 1988;33(1):4-9.
74. Barreau M, Saint-Marcoux F, Woillard JB, Marquet P. Modifications pharmacocinétiques chez les sujets obèses ou ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique : application aux immunosuppresseurs. 2016;6.
75. Adaptation posologique chez le sujet obese Disponible sur: [https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Adaptation\\_posologique\\_chez\\_le\\_sujet\\_obese.pdf](https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Adaptation_posologique_chez_le_sujet_obese.pdf)
76. Zini R, Riant P, Barré J, Tillement JP. Disease-Induced Variations in Plasma Protein Levels. *Clin Pharmacokinet*. 1 sept 1990;19(3):218-29.
77. Servin F. Particularités pharmacologiques liées à l'obésité. *IRBM*. juin 2009;30:S6-10.
78. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Divoll M, Smith RB, Shader RI. The Influence of Obesity on the Pharmacokinetics of Oral Alprazolam and Triazolam. *Clin Pharmacokinet*. 1 avr 1984;9(2):177-83.
79. Boulamery-Velly A, Simon N, Bruguerolle B. Particularités pharmacocinétiques chez le patient obèse. *Réanimation*. 1 nov 2006;15(6):427-32.
80. Clech C, Gonzalez F, Cohen Y. Prise en charge des patients obèses en réanimation. Aspects physiopathologiques et thérapeutiques. *Réanimation*. nov 2006;15(6):439-44.
81. Han PY, Duffull SB, Kirkpatrick CMJ, Green B. Dosing in Obesity: A Simple Solution to a Big Problem. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2007;82(5):505-8.
82. Cheymol G. Effects of Obesity on Pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 1 sept 2000;39(3):215-31.
83. Brill MJE, Diepstraten J, van Rongen A, van Kralingen S, van den Anker JN, Knibbe CAJ. Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clin Pharmacokinet*. 1 mai 2012;51(5):277-304.
84. Linares CL, Declèves X, Bergmann JF. Pharmacocinétique des médicaments chez les sujets obèses. *Médecine thérapeutique*. 1 juill 2013;19(3):215-28.

85. Caraco Y, Zylber-Katz E, Berry EM, Levy M. Carbamazepine pharmacokinetics in obese and lean subjects. *Ann Pharmacother.* sept 1995;29(9):843-7.
86. Rodríguez-Morató J, Goday A, Langohr K, Pujadas M, Civit E, Pérez-Mañá C, et al. Short- and medium-term impact of bariatric surgery on the activities of CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9, and CYP1A2 in morbid obesity. *Sci Rep.* 31 déc 2019;9(1):20405.
87. Célia Lloret Linares, Xavier Declèves, Jean-François Bergmann Pharmacocinétique des médicaments chez les sujets obèses. Disponible sur: [https://www.jle.com/download/met-297809-21857-pharmacocinetique\\_des\\_medicaments\\_chez\\_les\\_sujets\\_obeses-g.pdf](https://www.jle.com/download/met-297809-21857-pharmacocinetique_des_medicaments_chez_les_sujets_obeses-g.pdf)
88. Smit C, De Hoogd S, Brüggemann RJM, Knibbe CAJ. Obesity and drug pharmacology: a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* mars 2018;14(3):275-85.
89. Le polymorphisme génétique du cytochrome P450 2D6: le Bon, l'Ultrapide, l'Intermédiaire et le Lent. *Revue Medicale Suisse.* Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2004/revue-medicale-suisse-2476/le-polymorphisme-genetique-du-cytochrome-p450-2d6-le-bon-l-ultrapide-l-intermediaire-et-le-lent>
90. Krogstad V, Peric A, Robertsen I, Kringen MK, Vistnes M, Hjelmæsæth J, et al. Correlation of Body Weight and Composition With Hepatic Activities of Cytochrome P450 Enzymes. *J Pharm Sci.* janv 2021;110(1):432-7.
91. Zarezadeh M, Saedisomeolia A, Shekarabi M, Khorshidi M, Emami MR, Müller DJ. The effect of obesity, macronutrients, fasting and nutritional status on drug-metabolizing cytochrome P450s: a systematic review of current evidence on human studies. *Eur J Nutr.* sept 2021;60(6):2905-21.
92. Cheymol G. Drug pharmacokinetics in the obese. *Fundam Clin Pharmacol.* 1988;2(3):239-56.
93. Dionne RE, Bauer LA, Gibson GA, Griffen WO, Blouin RA. Estimating creatinine clearance in morbidity obese patients. *Am J Hosp Pharm.* juin 1981;38(6):841-4.
94. Bauer LA, Black DJ, Lill JS. Vancomycin dosing in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol.* oct 1998;54(8):621-5.
95. Sparreboom A, Wolff AC, Mathijssen RHJ, Chatelut E, Rowinsky EK, Verweij J, et al. Evaluation of alternate size descriptors for dose calculation of anticancer drugs in the obese. *J Clin Oncol.* 20 oct 2007;25(30):4707-13.
96. Winter MA, Guhr KN, Berg GM. Impact of various body weights and serum creatinine concentrations on the bias and accuracy of the Cockcroft-Gault equation. *Pharmacotherapy.* juill 2012;32(7):604-12.
97. Salazar DE, Corcoran GB. Predicting creatinine clearance and renal drug clearance in obese patients from estimated fat-free body mass. *Am J Med.* juin 1988;84(6):1053-60.
98. Demirovic JA, Pai AB, Pai MP. Estimation of creatinine clearance in morbidly obese patients. *Am J Health Syst Pharm.* 1 avr 2009;66(7):642-8.

99. Steenackers N, Vanuytsel T, Augustijns P, Tack J, Mertens A, Lannoo M, et al. Adaptations in gastrointestinal physiology after sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* mars 2021;6(3):225-37.
100. GASTRINE.pdf Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/GASTRINE.pdf>
101. Ishida RK, Faintuch J, Paula AMR, Risttore CA, Silva SN, Gomes ES, et al. Microbial flora of the stomach after gastric bypass for morbid obesity. *Obes Surg.* juin 2007;17(6):752-8.
102. Saint-Marcoux F. Absorption médicamenteuse et chirurgie bariatrique. *Obes.* 1 mars 2011;6(1):20-2.
103. Padwal R, Brocks D, Sharma AM. A systematic review of drug absorption following bariatric surgery and its theoretical implications. *Obes Rev.* janv 2010;11(1):41-50.
104. Brocks DR, Ben-Eltriki M, Gabr RQ, Padwal RS. The effects of gastric bypass surgery on drug absorption and pharmacokinetics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* déc 2012;8(12):1505-19.
105. Ducrotte P. Physiologie de la vidange gastrique. :3.
106. Miller AD, Smith KM. Medication and nutrient administration considerations after bariatric surgery. *Am J Health Syst Pharm.* 1 oct 2006;63(19):1852-7.
107. Quilliot D, Coupaye M, Ciangura C, Czernichow S, Gaborit B, Alligier M, et al. Recommandations sur la prise en charge nutritionnelle après chirurgie bariatrique : recommandations de bonne pratique et consensus d'experts SOFFCO-MM/AFERO/SFNCM/. *Journal de Chirurgie Viscérale.* 1 févr 2021;158(1):53-63.
108. Matrana MR, Davis WE. Vitamin deficiency after gastric bypass surgery: a review. *South Med J.* oct 2009;102(10):1025-31.
109. Fer : substance active à effet thérapeutique VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/fer-1481.html>
110. Haute autorité de Santé - Information pour le médecin traitant - Chirurgie de l'obésité de l'adulte Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/07r08\\_info\\_mg\\_chirurgie\\_obesite\\_document\\_medecin\\_traitant.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/07r08_info_mg_chirurgie_obesite_document_medecin_traitant.pdf)
111. Kaplan JA, Schechter SC, Rogers SJ, Lin MYC, Posselt AM, Carter JT. Expanded Indications for Bariatric Surgery: Should Patients on Chronic Steroids Be Offered Bariatric Procedures? *Surg Obes Relat Dis.* janv 2017;13(1):35-40.
112. Collares-Pelizaro RVA, Santos JS, Nonino CB, dos Reis Dias LA, Gaitani CM, Salgado W. Omeprazole Absorption and Fasting Gastrinemia After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg.* sept 2017;27(9):2303-7.
113. Chirurgie bariatrique et risque accru de dépendance à l'alcool. *Revue Medicale Suisse.* Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2016/revue-medicale-suisse-511/chirurgie-bariatrique-et-risque-accru-de-dependance-a-l-alcool>



114. Seaman JS, Bowers SP, Dixon P, Schindler L. Dissolution of common psychiatric medications in a Roux-en-Y gastric bypass model. *Psychosomatics*. juin 2005;46(3):250-3.
115. Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) Liste des médicaments écrasables- Disponible sur: <http://geriatrie.sfpc.eu/application>
116. Yska JP, Punter RJ, Woerdenbag HJ, Emous M, Frijlink HW, Wilffert B, et al. A gastrointestinal simulation system for dissolution of oral solid dosage forms before and after Roux-en-Y gastric bypass. *Eur J Hosp Pharm*. mai 2019;26(3):152-6.
117. Padwal RS, Ben-Eltriki M, Wang X, Langkaas LA, Sharma AM, Birch DW, et al. Effect of gastric bypass surgery on azithromycin oral bioavailability. *J Antimicrob Chemother*. sept 2012;67(9):2203-6.
118. Magee SR, Shih G, Hume A. Malabsorption of oral antibiotics in pregnancy after gastric bypass surgery. *J Am Board Fam Med*. juin 2007;20(3):310-3.
119. Marterre WF, Hariharan S, First MR, Alexander JW. Gastric bypass in morbidly obese kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. oct 1996;10(5):414-9.
120. Rogers CC, Alloway RR, Alexander JW, Cardi M, Trofe J, Vinks AA. Pharmacokinetics of mycophenolic acid, tacrolimus and sirolimus after gastric bypass surgery in end-stage renal disease and transplant patients: a pilot study. *Clin Transplant*. juin 2008;22(3):281-91.
121. Yska JP, Wanders JTM, Odigie B, Apers JA, Emous M, Totté ERE, et al. Effect of Roux-en-Y gastric bypass on the bioavailability of metoprolol from immediate and controlled release tablets: a single oral dose study before and after surgery. *Eur J Hosp Pharm*. mars 2020;27(e1):e19-24.
122. Hamad GG, Helsel JC, Perel JM, Kozak GM, McShea MC, Hughes C, et al. The effect of gastric bypass on the pharmacokinetics of serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry*. mars 2012;169(3):256-63.
123. Wills SM, Zekman R, Bestul D, Kuwajerwala N, Decker D. Tamoxifen malabsorption after Roux-en-Y gastric bypass surgery: case series and review of the literature. *Pharmacotherapy*. févr 2010;30(2):217.
124. Gesquiere I, Hens B, Van der Schueren B, Mols R, de Hoon J, Lannoo M, et al. Drug disposition before and after gastric bypass: fenofibrate and posaconazole. *Br J Clin Pharmacol*. nov 2016;82(5):1325-32.
125. Portolés-Pérez A, Paterna ABR, Sánchez Pernaute A, Torres García AJ, Moreno Lopera C, Chicharro LM, et al. Effect of Obesity and Roux-En-Y Gastric Surgery on Omeprazole Pharmacokinetics. *Obes Facts*. 2022;15(2):271-80.
126. Chen KF, Chan LN, Senn TD, Oelschlager BK, Flum DR, Shen DD, et al. The Impact of Proximal Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery on Acetaminophen Absorption and Metabolism. *Pharmacotherapy*. mars 2020;40(3):191-203.

127. Lloret-Linares C, Hirt D, Bardin C, Bouillot JL, Oppert JM, Poitou C, et al. Effect of a Roux-en-Y gastric bypass on the pharmacokinetics of oral morphine using a population approach. *Clin Pharmacokinet.* oct 2014;53(10):919-30.
128. Padwal RS, Gabr RQ, Sharma AM, Langkaas LA, Birch DW, Karmali S, et al. Effect of gastric bypass surgery on the absorption and bioavailability of metformin. *Diabetes Care.* juin 2011;34(6):1295-300.
129. Tandra S, Chalasani N, Jones DR, Mattar S, Hall SD, Vuppalanchi R. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in the Roux-en-Y gastric bypass recipients. *Ann Surg.* août 2013;258(2):262-9.
130. Rubio IGS, Galvão AL, Santo MA, Zanini AC, Medeiros-Neto G. Levothyroxine absorption in morbidly obese patients before and after Roux-En-Y gastric bypass (RYGB) surgery. *Obes Surg.* févr 2012;22(2):253-8.
131. Skottheim IB, Stormark K, Christensen H, Jakobsen GS, Hjelmessaeth J, Jenssen T, et al. Significantly altered systemic exposure to atorvastatin acid following gastric bypass surgery in morbidly obese patients. *Clin Pharmacol Ther.* sept 2009;86(3):311-8.
132. Yassin MA, Kassem N, Ghassoub R. How I treat obesity and obesity related surgery in patients with chronic myeloid leukemia: An outcome of an ELN project. *Clin Case Rep.* mars 2021;9(3):1228-34.
133. Mitrov-Winkelmoelen L, van Buul-Gast MCW, Swank DJ, Overdiek HWPM, van Schaik RHN, Touw DJ. The Effect of Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery in Morbidly Obese Patients on Pharmacokinetics of (Acetyl)Salicylic Acid and Omeprazole: the ERY-PAO Study. *Obes Surg.* sept 2016;26(9):2051-8.
134. Latino-Martel P, Bachman P. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : compléments alimentaires antioxydants pendant et au décours du traitement des cancers. *Nutrition Clinique et Métabolisme.* déc 2012;26(4):238-46.
135. SFPO ONCOLIEN - Société Française de Pharmacie Oncologique Encorafenib – BRAFTOVI®. Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/encroafenib-braftovi/>
136. SFPO ONCOLIEN - Société Française de Pharmacie Oncologique Hydroxycarbamide - HYDREA® Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/hydroxycarbamide-hydroxyuree-hydreria>
137. Bardet DJD, Gravoulet DJ. Ont participé à l'élaboration et la relecture de ce document : 2022;63.
138. Masson E. Rôle d'un pharmacien dans la prise en charge du patient en chirurgie bariatrique EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1199291/role-d-un-pharmacien-dans-la-prise-en-charge-du-pa>
139. Leclerc V, Sarfati L, Disse E, Parat S, Rioufol C. Implication du Pharmacien Clinicien dans les Réunions de Concertation Pluridisciplinaires de Chirurgie Bariatrique: étude descriptive sur un an. 2017.

140. Haute autorité de Santé HAS Nouvelles techniques de chirurgie bariatrique : identification, état d'avancement et opportunité d'évaluer. :16.
141. Yashkov Y, Bordan N, Torres A, Malykhina A, Bekuzarov D. SADI-S 250 vs Roux-en-Y Duodenal Switch (RY-DS): Results of 5-Year Observational Study. *Obes Surg.* févr 2021;31(2):570-9.
142. Gagner M. Hypoabsorption Not Malabsorption, Hypoabsorptive Surgery and Not Malabsorptive Surgery. *Obes Surg.* nov 2016;26(11):2783-4.

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*

## RESUME

L'obésité est un problème de santé publique majeur et ne cesse de croître dans le monde. En France, 17% de la population était obèse en 2020 dont 2% en situation d'obésité massive. La chirurgie bariatrique, et plus particulièrement le Bypass Gastrique de Roux-en-Y (RYGB), est une solution chirurgicale restrictive et malabsorptive couramment proposée aux patients souffrant d'obésité morbide. Du fait du réarrangement intestinal et de ses propriétés malabsorptives, cette technique chirurgicale entraîne des modifications métaboliques chez les sujets obèses mais aussi des modifications pharmacocinétiques, et plus particulièrement lors de l'étape d'absorption. Les objectifs de cette étude sont d'une part de déterminer les modifications pharmacocinétiques induites par l'obésité et d'autre part de mettre en évidence les modifications d'absorption des chimiothérapies orales, thérapeutiques en plein essor, entraînées par le RYGB. Ces données permettront de construire un outil *in silico* résumant l'impact du RYGB sur l'absorption des anticancéreux oraux.

Une étude des données de la littérature a été effectuée par le biais du moteur de recherche Pubmed. En plus, les données d'absorption et les caractéristiques physico chimiques des molécules anticancéreuses orales ont été extraites des Résumés des Caractéristiques du Produit, de Vidal® Hoptimal et de Thériaque®. Enfin des informations sur les anticancéreux oraux ont également été récoltées sur les sites de la SFPC et de la SFPO. L'application web a été codée en HTML5 et CSS3, avec utilisation du langage Javascript pour les parties dynamiques.

Les résultats de l'étude suggèrent que les procédures impliquant une dérivation intestinale telles que le RYGB semblent amenées à réduire l'absorption, car elles modifient la phase de solubilisation, diminuent le temps de vidange gastrique, réduisent la longueur intestinale, diminuent le transit intestinal et le contact avec la muqueuse. De plus, le RYGB pourrait particulièrement entraîner des modifications d'absorption des médicaments ayant une résorption gastrique, une solubilité pH-dépendante et des molécules lipophiles.

Du fait de la criticité des thérapies et des conséquences potentiellement graves d'une prise en charge thérapeutique non adaptée chez les patients porteurs de RYGB, le rôle du pharmacien est essentiel. La création du site *Ob-Y kinetics*, sous forme d'une application web accessible sur n'importe quel ordinateur ou smartphone, est un atout pour les médecins et les pharmaciens cliniciens comme outil d'aide à la décision lors de la mise en place de thérapies orales anticancéreuses chez les patients porteurs de RYGB.