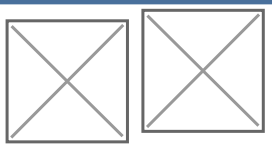
SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE ONCOLIEN®

Fiche d'aide à la délivrance de chimiothérapie destinée aux professionnels de santé

APALUTAMIDE - ERLEADA®

Présentation

Classification médicamenteuse	Dosage	Photographies
Hormonothérapie : inhibiteur sélectif du récepteur aux androgènes	240mg et 60 mg	

Indications AMM

Cancer de la prostate

- résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique.
- métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT)

D'autres indications hors AMM peuvent parfois être proposées

Posologie - Mode d'administration

Une prise par jour, à heure fixe, pendant ou en dehors d'un repas	
En continu	

- Posologie : **240 mg / jour** soit 1 comprimé de 240mg en 1 prise par jour
- Adaptations de doses possibles de 180 à 120 mg/jour en fonction de la tolérance.
- En cas d'oubli : Prendre la dose si retard < 24h
- En cas de vomissement, ne pas prendre de prise supplémentaire, mais attendre la prise suivante.
- Comprimés **à avaler entiers** avec un verre d'eau, sans être ni écrasées, ni coupées, ni dispersées et peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.
- Comprimés à prendre à **heure fixe**, pendant ou en dehors des repas
- Conservation < 25 C° à l'abri de l'humidité. Ne pas déconditionner les comprimés dans un pilulier.

Conditions de prescription et délivrance

- Disponible **en pharmacie de ville**
- **Prescription initiale hospitalière** annuelle réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Renouvellement non restreint.
- Médicament nécessitant une **surveillance particulière** pendant le traitement :

Surveillance de l'électrocardiogramme avant et pendant le traitement : ECG réalisé avant l'initiation du traitement et après 4 semaines de traitement par Apalutamide. Un ECG doit être également réalisé avant l'initiation d'un traitement concomitant susceptible d'allonger l'intervalle QTc ou à tout moment si le patient présente des symptômes cardiaques. Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer de la prostate, dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Effets indésirables

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

ENCOCRINIENNE			
Hypothyroïdie	FREQUENT	1 à 2	Surveillance par un bilan thyroïdien régulier
Métabolique			
Hypercholestérolémie	FREQUENT		Surveillance par un bilan lipidique régulier
Hypertriglycéridémie	FREQUENT		Surveillance par un bilan lipidique régulier
Système nerveux			
Convulsions	PEU FREQUENT		*0,2% dans l'essai clinique où les patients à risque avaient été exclus.*
Cardio-vasculaire			
Allongement de l'intervalle QT	FREQUENCE INDETERMINEE		Surveillance des patients à risque
Hypertension artérielle	TRES FREQUENT		Mesure quotidienne de la tension après 20 min de repos. Mesure hebdomadaire puis mensuelle au-delà du 1er mois. Consultation médicale si : – PAS > 140 ou PAD > 90 après plusieurs mesures répétées – PAS > 160 ou PAD > 100 – hypertension symptomatique Prescription d'un antihypertenseur possible. Adaptation posologique ou arrêt du traitement possible.
Cardiopathie ischémique (angor instable, syndrome coronarien aigü, sténose artérielle coronaire, etc)	FREQUENT	1 à 5	Surveillance rapprochée des signes et symptômes cardiaques chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires
Cutanée			
Eruptions cutanées	TRES FREQUENT	1 à 3	Utilisation d'un savon doux et d'un agent hydratant, séchage par tamponnement. Exposition au soleil à éviter et utilisation d'un écran total. Prescription possible d'antibiotiques ou de corticoïdes topiques, prescription possible de cycline, d'antihistaminique ou de corticoïde par voie orale
GASTROINTESTINALE			
Diarrhées	TRES FREQUENT		Alimentation pauvre en fibre avec féculents, carotte, banane et éviter fruit et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de traitements anti-diarrhéiques. Arrêt du traitement si ? 4 selles / jour.
Dysgueusie	FREQUENT		Alimentation tiède ou froid, ustensile de cuisine métallique à éviter
MUSCULOSQUELETIQUE			
Fractures	TRES FREQUENT		Surveillance par une ostéodensitométrie Prescription de biphosphonate et supplémentation en calcium et vitamine D possibles
Arthralgie	TRES FREQUENT		Prescription possible d'antalgiques et d'AINS
Générale			
Fatigue	TRES FREQUENT		Activités indispensables et celles qui procure un bien être à privilégier.
Perte de poids	TRES FREQUENT		Surveiller le poids régulièrement Fractionner les repas et privilégier les aliments appréciés

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Chutes	TRES FREQUENT		Prudence chez la personne âgée

Populations particulières et recommandations

- **Insuffisance hépatique** : Métabolisation hépatique importante. Aucune adaptation de la posologie en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée. En l'absence de donnée, prudence en cas d'insuffisance hépatique sévère.
- **Insuffisance rénale**: En l'absence de donnée, prudence en cas d'insuffisance rénale sévère. Aucune adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée.
- **Patients âgés**: Aucun ajustement posologique chez les patients âgés



Bilan biologique

Surveillance NFS, bilan hépatique et lipidique, ionogramme régulière, bilan thyroïdien



Grossesse et allaitement

Contraception obligatoire (préservatifs) pendant le traitement et 3 mois après



Surveillance clinique

ECG, Thyroïde, Tension Artérielle

Métabolismes et transporteurs

	2C8	3A4/5	2B6	2C9	2C19	P-gp	BCRP
Substrat	■	■					
Inducteur		■ !	■ !	■ !	■ !		
Inhibiteur		!	!	!	!		

■	Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant
■	Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré
!	Compte-tenu du double profil du DCI APALUTAMIDE (inhibiteur ou inducteur selon la littérature), l'impact sur le médicament « substrat » doit être évalué avec précaution, en particulier si l'index thérapeutique du substrat est étroit. Un suivi thérapeutique pharmacologique du substrat peut être recommandé s'il existe.

Interactions médicamenteuses majeures

EFFETS DES AUTRES MEDICAMENTS SUR LE TRAITEMENT ANTICANCEREUX

- Avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 : **augmentation des concentrations plasmatiques pouvant majorer les effets indésirables de l'apalutamide.**

Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil **Antifongiques azolés** : fluconazole, kétoconazole, voriconazole, etc. **Antibiotiques macrolides** : clarithromycine, télithromycine, etc. (sauf spiramycine) **Antirétroviraux inhibiteurs de protéase** : indinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, télaprévir, nelfinavir, bocéprévir, etc. **Autres:** Cimétidine	**Conseil(s) :** Association déconseillée. Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire. Adaptation posologique en fonctiond de la tolérance.

- Avec les inducteurs du CYP3A4 : **diminution des concentrations plasmatiques pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique de l'apalutamide**

Antiépileptiques : carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone **Antibiotiques** : rifampicine, rifabutine **Autres** : efavirenz, bosentan	**Conseil(s) :** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

- Avec les inhibiteurs puissants du CYP2C8 : a**ugmentation des concentrations plasmatiques de l'apalutamide pouvant majorer les effets indésirables**.

Hypolipémiants : gemfibrozil. **Anti-asthmatiques** : montelukast **Antibiotiques** : triméthoprime	**Conseil(s) :** Association déconseillée. Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire. Une réduction de la dose en fonction de la tolérance doit être envisagée.

- Avec les inducteurs du CYP2C8 : **diminution des concentrations plasmatiques de l'apalutamide pouvant majorer les effets indésirables**.

Antibiotiques : rifampicine	**Conseil(s) :** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

- Avec les inhibiteurs puissants de la P-gp et BCRP : **augmentation des concentrations plasmatiques de l'apalutamide, pouvant majorer les effets indésirables**

[P-gp – BCRP] Cardiovasculaires : Amiodarone, diltiazem, verapamil, propranolol, nicardipine , nimodipine **[P-gp – BCRP] Antibiotiques** : Fluconazole, kétoconazole, itraconazole, kétoconazole, érythromycine, quinidine **[P-gp – BCRP] Antiviraux** : Indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir **[P-gp] Antidépresseurs :** fluoxétine, paroxétine, sertraline **[P-gp – BCRP] :** atorvastatine, ciclosporine, oméprazole, tacrolimus, tamoxifène	**Conseil(s) :** Précaution d'emploi, surveillance clinique et pharmacologique en cas d'association.

- Avec les inducteurs de la P-gp : **diminution des concentrations plasmatiques pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique**

Rifampicine, rifabutine, carbamazépine, névirapine, **phénytoïne, primidone, phénobarbital**	**Conseil(s) :** Précaution d'emploi, surveillance clinique et pharmacologique en cas d'association.

EFFETS DU TRAITEMENT ANTICANCEREUX SUR LES AUTRES MEDICAMENTS

- Avec des médicaments substrats de CYP3A4, CYP2C19 et/ou CYP2C9 : **risque de diminution très importante des concentrations des médicaments substrats pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique**.

Anti vitamine-K **Anticoagulants oraux directs** : dabigatran, apixaban, rivaroxaban **Statines** : atorvastatine, simvastatine **Anticancéreux** : cabazitaxel, docetaxel, inhibiteurs des tyrosines kinases métabolisés, irinotécan, olaparib, vinca-alcaloïdes cytotoxiques **Immunosuppresseurs** **IPP** : oméprazole **Antalgique** : méthadone **Antipsychotique** : pimozide **Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire** : ticagrelor	**Conseil(s) :** Association déconseillée

ADDITION DES EFFETS DU TRAITEMENT ANTICANCEREUX ET DES AUTRES MEDICAMENTS

- Avec les médicaments allongeant l'intervalle QT

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Médicaments hypokaliémiants: diurétiques hypokaliémiants, laxatifs stimulants, corticoïdes, amphotéricine B **Antiarythmiques :** quinidine, amiodarone, sotalol, flécaïnide, propafénone, etc **Antihistaminiques H1** **Anti-infectieux :** cotrimoxazole, erythromycine, kétoconazole, itraconazole, miconazole, moxifloxacine,etc **Neuroleptiques :** amilsupride, clozapine,halopéridol, lévopromazine, loxapine, olanzapine, rispéridone, sulpiride, tiapride, etc **Autres:** antidépresseurs imipraminiques, citalopram, lithium, torémifène, etc	**Conseil(s) :** Précaution d'emploi

- Avec des médicaments substrats du CYP2B6 : L'effet n'a pas été évalué *in vivo*, en cas de co-administration, il convient de surveiller les effets indésirables et d'évaluer la perte d'efficacité du substrat ; un ajustement posologique du substrat peut être nécessaire pour maintenir des concentrations plasmatiques optimales

Interactions avec la phytothérapie

Certaines plantes et ou aliments peuvent interagir avec ce traitement. Néanmoins, les niveaux d'interactions dépendront de l'exposition. La quantité consommée, la fréquence, une supplémentation dépassant l'usage culinaire habituel, devront être pris en compte.

Inhibiteurs du CYP 3A4 : jus de pamplemousse, jus d'orange amère (orange de Séville), Citron vert, Pomélo, Aloe Vera, Chardon Marie, Curcuma, Fenouil, Fenugrec, Fumeterre, Gattilier, Gingembre, Ginko biloba, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Poivre noire, Prêle, levure de Riz rouge, Trèfle rouge

Inducteurs du CYP 3A4 : Millepertuis, Ail, Aubépine, Echinacée, Kava Kava, Menthe verte, Sauge

Pouvant allonger l'intervalle QT : Boldo, Fucus, Ginseng asiatique, Orange de Séville, Pissenlit

Pouvant favoriser une hypertension : Ginkgo Biloba, Orange de Séville, Petit Houx, Réglisse, Yohimbe

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com