

Quelles sont les interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec l'aprépitant?

Sophie-Audrey Miron, Roxane Therrien

Exposé de la question

L'aprépitant, un antagoniste des récepteurs de la neurokinine-1, est indiqué en association avec la dexaméthasone et un antagoniste 5-HT₃ pour la prévention des nausées et vomissements immédiats ou retardés induits par la chimiothérapie¹. En pratique, on se questionne sur ses interactions cliniquement significatives et les interventions requises lorsque la coadministration est nécessaire.

Réponse à la question

Une étude *in vitro* et des études cliniques ont permis de déterminer que l'aprépitant était un substrat du 3A4, un inhibiteur modéré du CYP3A4 ainsi qu'un inducteur faible du CYP2C9²⁻⁴. Cette induction ne serait pas cliniquement significative pour la plupart des médicaments métabolisés par le CYP2C9 mais pourrait avoir un effet significatif sur les médicaments présentant un index thérapeutique étroit (ex. : phénytoïne)². La plupart des interactions cliniquement significatives avec l'aprépitant sont liées à l'inhibition du CYP3A4 qu'il produit. Nous exposons ici les principales interactions médicamenteuses étudiées à ce jour avec l'aprépitant. Le tableau I présente les interactions cliniquement significatives avec l'aprépitant ainsi que les interventions à effectuer lorsque cela s'avère nécessaire.

Effet sur les corticostéroïdes

La dexaméthasone et la méthylprednisolone sont métabolisées par le CYP3A4. Une étude ouverte, à répartition aléatoire, menée en chassé-croisé a évalué les paramètres pharmacocinétiques de la dexaméthasone orale en combinaison avec l'aprépitant⁵. L'ASC de la dexaméthasone administrée à une dose standard a plus que doublé lorsqu'elle a été administrée avec l'aprépitant tandis qu'une dose de dexaméthasone diminuée de moitié a permis d'obtenir une ASC similaire à une dose standard de dexaméthasone seule⁵. Une étude évaluant l'effet de l'aprépitant sur la pharmacocinétique de la dexaméthasone intraveineuse a aussi démontré une diminution de la clairance de la dexaméthasone⁶.

Une augmentation de l'incidence de neutropénie fébrile et d'infections (13 % *vs* 4 %) a été observée dans le groupe aprépitant qui recevait des doses standards de dexaméthasone lors d'une étude qui tentait de déterminer la dose optimale d'aprépitant⁷. Il est possible que cela ait été causé par l'élévation des concentrations de dexaméthasone due à l'inhibition du CYP3A4 par l'aprépitant⁸.

Effet sur les 5-HT₃

Londansétron et le granisétron sont métabolisés par plusieurs cytochromes, dont le CYP3A4⁸. Les études portant sur l'aprépitant administré à des doses usuelles et les antagonistes 5-HT₃ n'ont pas démontré d'effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de l'ondansétron et du granisétron autant pour la voie orale qu'intraveineuse⁹.

Effet sur les antinéoplasiques

Plusieurs antinéoplasiques sont métabolisés par le CYP3A4, dont l'irinotécan, l'imatinib, les alcaloïdes de la vinca, le paclitaxel, le docétaxel, l'étoposide, l'ifosfamide¹⁰. Dans les études cliniques, l'aprépitant a été administré avec l'étoposide, le paclitaxel, le docétaxel et le vinorelbine sans qu'aucun ajustement de dose n'ait été effectué. Par contre, aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée pour évaluer l'effet de l'aprépitant sur les concentrations d'étoposide et de paclitaxel¹. Un suivi étroit des réactions indésirables possibles est nécessaire en présence de ces agents ainsi que de tous les antinéoplasiques pour lesquels nous ne possédons pas de données pharmacocinétiques et qui sont aussi métabolisés par cette voie¹¹.

Docétaxel

Aucune différence statistiquement significative sur la pharmacocinétique du docétaxel n'a été observée lors de l'administration concomitante de l'aprépitant dans une étude multicentrique, à répartition aléatoire, ouverte, en chassé-croisé¹².

Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est une prodrogue qui doit être métabolisée en sa forme active (4-hydroxycyclophosphamide) par les cytochromes CYP2B6, 2C9 et 3A4⁸. Une diminution significative du taux d'auto-induction du cyclophosphamide (23 %) et de l'exposition au métabolite actif (réduction de 5 %) a été observée lors de son administration concomitante avec l'aprépitant¹³. Par contre, une large variation inter et intra-individuelle existe quant

Sophie-Audrey Miron, est étudiante au baccalauréat en pharmacie à l'Université Laval

Roxane Therrien, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au CHU Sainte-Justine

Tableau I : Interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec l'aprépitant^{1,2,4-6,15,18}

| MÉDICAMENTS | EFFET | INTERVENTIONS |
|----------------------------|---|---|
| Astémizole | Augmentation théorique des concentrations plasmatiques de l'astémizole. | Usage contre-indiqué. Risque d'allongement de l'onde QT. |
| Cisapride | Augmentation théorique des concentrations plasmatiques de cisapride. | Usage contre-indiqué. Risque d'allongement de l'onde QT. |
| Contraceptifs oraux | Diminution de l'ASC de 43 % d'éthinyl estradiol et de 8 % de noréthindrone. | Utilisation d'une méthode de protection supplémentaire pendant le traitement et un mois après. |
| Dexaméthasone | Oral : augmentation de 2,2 fois l'ASC de la dexaméthasone. Augmentation du T1/2 d'environ deux heures de la dexaméthasone. IV : diminution de 47,5 % de la clairance de la dexaméthasone. | Diminution de 50 % de la dose orale ou IV de dexaméthasone. |
| Ifosfamide | Augmentation possible de la neurotoxicité de l'ifosfamide. | Utiliser l'aprépitant avec précaution et surveillance étroite de la neurotoxicité. |
| Kétoconazole | Augmentation de 5 fois l'ASC de l'aprépitant. | Utiliser l'aprépitant avec prudence en présence d'un inhibiteur fort ou modéré du CYP3A4. |
| Méthylprednisolone | Oral : augmentation de 2,5 fois l'ASC de méthylprednisolone. IV : augmentation de 1,3 fois l'ASC de méthylprednisolone. | Réduction de 50 % de la dose orale et de 25 % de la dose IV de la méthylprednisolone. |
| Midazolam | Oral : Augmentation de 2,3 fois l'ASC de midazolam au jour 1 et 3,3 fois au jour 5. IV : Augmentation de 25 % de l'ASC de midazolam au jour 4 et diminution de 20 % au jour 8. | Réduction de la dose possible chez les patients âgés. Surveiller les réactions indésirables du midazolam. |
| Paroxétine | Diminution de 25 % de l'ASC de la paroxétine et de l'aprépitant. | L'efficacité de la paroxétine et de l'aprépitant pourrait diminuer. Suivi et augmentation des doses au besoin. |
| Phénytoïne | Diminution théorique de la concentration de phénytoïne et diminution des concentrations d'aprépitant. | Suivi étroit des concentrations plasmatiques de phénytoïne pendant le traitement à l'aprépitant. |
| Pimozide | Augmentation théorique des concentrations plasmatiques du pimozide. | Usage contre-indiqué. |
| Rifampicine | Diminution de 11 fois l'ASC de l'aprépitant. | L'efficacité de l'aprépitant pourrait diminuer en présence de la rifampicine. |
| Terfénadine | Augmentation théorique des concentrations plasmatiques de la terfénadine. | Usage contre-indiqué. Risque d'allongement de l'onde QT. |
| Warfarine | Réduction de 34 % des concentrations plasmatiques du S-warfarine et de 11 % du RNI au jour 8. | Suivi étroit du RNI pendant 2 semaines après le traitement et après chaque cycle, particulièrement entre les jours 7 et 10. |

ASC : aire sous la courbe; IV : intraveineux; RNI : ratio normalisé international; T_{1/2} : temps de demi-vie

au métabolisme du cyclophosphamide, et l'effet de l'aprépitant serait de faible importance du point de vue clinique¹³. Une étude en chassé-croisé, contrôlée et en double-aveugle, comptant 17 patients, a évalué la pharmacocinétique de l'aprépitant en présence du cyclophosphamide¹⁴. Les résultats préliminaires n'ont pas démontré de différence statistiquement significative sur l'ASC du métabolite actif (4-hydroxycyclophosphamide), mais ils ont révélé une augmentation de l'exposition de la molécule mère et une diminution de l'exposition au métabolite neurotoxique et néphrotoxique (N-dechloroethyl)¹⁴.

Thiotépa

Le thiotépa est métabolisé par le CYP2B6 et 3A4 pour former le tépa, un métabolite actif^{8,13}. Une diminution de l'exposition au tépa de 20 % a été observée lorsqu'il était administré avec l'aprépitant¹³. L'effet clinique de cette interaction sur l'efficacité du thiotépa n'a pas été évalué¹³.

Ifosfamide

Une étude rétrospective a tenté d'évaluer si l'aprépitant augmentait le risque de neurotoxicité induit par l'ifosfamide¹⁵. Sur les 45 patients inclus dans l'étude, huit patients (dont six ayant reçu de l'aprépitant) ont développé une neurotoxicité comportant des symptômes de délirium associés à des hallucinations visuelles ou auditives. Une légère hausse de neurotoxicité (risque relatif de 2,6) a été notée, mais elle n'était pas statistiquement significative ($p = 0,176$)¹⁵.

Vinorelbine

Aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la vinorelbine (substrat du 3A4) n'a été observé lorsqu'il était administré avec l'aprépitant comparativement à l'administration seule, lors d'une étude ouverte, menée en chassé-croisé¹⁶.

Effet sur le tacrolimus

Une étude rétrospective a montré que l'aprépitant augmentait légèrement les concentrations de tacrolimus intraveineux, mais cette augmentation était faible et cliniquement non significative¹⁷.

Effet sur la warfarine

Une étude réalisée en double-aveugle, contrôlée, à répartition aléatoire, menée en parallèle a évalué la pharmacocinétique de la warfarine en combinaison avec l'aprépitant¹⁸. L'énantiomère R est principalement métabolisé par les CYP3A4 et 1A2 alors que le CYP2C9 est majoritairement responsable du métabolisme de l'énantiomère S^{18,19}. Le ratio normalisé international (RNI) a diminué après l'administration d'aprépitant avec une diminution maximale au jour huit, comparativement au placebo ($p = 0,011$). Ces données sont cohérentes avec

une induction significative du CYP2C9 par l'aprépitant, qui est le métabolisme principal du S-warfarine. Il est donc recommandé de faire un suivi étroit du RNI des patients anticoagulés pendant une période de deux semaines suivant le traitement avec l'aprépitant, particulièrement entre les jours sept et dix¹⁸.

Effets sur les contraceptifs oraux

L'administration de 100 mg d'aprépitant pendant une période de 14 jours en concomitance avec un contraceptif oral contenant 35 µg d'éthinylestradiol et 1 mg de noréthindrone a diminué l'ASC de l'éthinylestradiol et de la noréthindrone¹.

Inhibiteurs et inducteurs puissants du 3A4

Les inhibiteurs puissants du 3A4 pourraient aussi influencer les concentrations plasmatiques de l'aprépitant par l'inhibition de son métabolisme (substrat du 3A4). L'administration concomitante d'aprépitant et d'inhibiteurs puissants (ex. : kétoconazole, ritonavir) ou modérés (ex. : diltiazem) devrait être suivie étroitement en raison du risque d'apparition de réactions indésirables secondaires à la prise d'aprépitant¹. De plus, les inducteurs puissants du 3A4 (ex. : rifampine, carbamazépine) pourraient réduire les concentrations plasmatiques d'aprépitant, ce qui pourrait engendrer une réduction de l'efficacité de ce dernier¹.

Conclusion

Bien que nous possédions des données pour un certain nombre de médicaments, il reste toujours une inquiétude théorique à utiliser l'aprépitant avec certains médicaments connus comme étant des substrats du CYP3A4 et du CYP2C9 et pour lesquels nous ne possédons pas de données. Cette inquiétude est d'autant plus grande avec les antinéoplasiques, étant donné leur potentiel de toxicité et l'importance de leur efficacité. La prudence s'impose dans ces cas, puisque nous savons qu'il existe des interactions cliniquement significatives avec l'aprépitant.

Déclaration des auteurs

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Pour toute correspondance :

Roxane Therrien

Département de pharmacie

CHU Sainte-Justine

3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : 514 345-4931, poste 4865

Télécopieur : 514 345-4899

Courriel : roxane.therrien.hsj@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Merck Frosst. Monographie de produit : Emend. [en ligne] http://merck.ca/assets/fr/pdf/products/EMEND_1003-a_129536_F.pdf (site visité le 23 juillet 2010).
2. Shadle CR, Lee Y, Majumdar AK, Petty KJ, Gargano C, Bradstreet TE et coll. Evaluation of potential inductive effects of aprepitant on cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity. *J Clin Pharmacol* 2004;44:215-23.
3. Sanchez RI, Wang RW, Newton DJ, Bakhtiar R, Lu P, Chiu SH et coll. Cytochrome P450 3A4 is the major enzyme involved in the metabolism of the substance P receptor antagonist aprepitant. *Drug Metab Dispos* 2004;32:1287-92.
4. Majumdar AK, McCrea JB, Panebianco DL, Hesney M, Dru J, Constanzer M et coll. Effects of aprepitant on cytochrome P450 3A4 activity using midazolam as a probe. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:150-6.
5. McCrea JB, Majumdar AK, Goldberg MR, Iwamoto M, Gargano C, Panebianco DL et coll. Effects of the neurokinin1 receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:17-24.
6. Nakade S, Ohno T, Kitagawa J, Hashimoto Y, Katayama M, Awata H et coll. Population pharmacokinetics of aprepitant and dexamethasone in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;63:75-83.
7. Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, Hesketh PJ, Rittenberg C, Elmer ME et coll. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 2003;97:2290-300.
8. Micromedex Healthcare series. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://thomsonhc.com> (site visité le 27 juillet 2010).
9. Blum RA, Majumdar A, McCrea J, Busillo J, Orlowski LH, Panebianco D et coll. Effects of aprepitant on the pharmacokinetics of ondansetron and granisetron in healthy subjects. *Clin Ther* 2003;25:1407-19.
10. BC Cancer Agency. BC Cancer Agency, 2010. [en ligne] <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/DrugIndexPro/default.htm> (site visité le 6 avril 2011).
11. Aapro MS, Walko CM. Aprepitant: drug-drug interactions in perspective. *Ann Oncol* 2010. [en ligne] <http://annonc.oxfordjournals.org/citmgr?gca=annonc;mdq149v2> (site visité le 30 juillet 2010).
12. Nygren P, Hande K, Petty KJ, Fedgchin M, Van Dyck K, Majumdar A et coll. Lack of effect of aprepitant on the pharmacokinetics of docetaxel in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;55:609-16.
13. De Jonge ME, Huitema AD, Holtkamp MJ, Van Dam SM, Beijnen JH, Rodenhuis S. Aprepitant inhibits cyclophosphamide bioactivation and thiotepa metabolism. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;56:370-8.
14. Walko CM, Yu YA, Bhushan S, Spasojevic I, Carey L, Collichio F et coll. Effect of aprepitant on cyclophosphamide pharmacokinetics in early breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2009 (Meeting Abstracts);27:588.
15. Howell JE, Szabatura AH, Hatfield Seung A, Nesbit SA. Characterization of the occurrence of ifosfamide-induced neurotoxicity with concomitant aprepitant. *J Oncol Pharm Pract* 2008;14:157-62.
16. Loos WJ, de Wit R, Freedman SJ, Van Dyck K, Gambale JJ, Li S et coll. Aprepitant when added to a standard antiemetic regimen consisting of ondansetron and dexamethasone does not affect vinorelbine pharmacokinetics in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;59:407-12.
17. Ibrahim RB, Abidi MH, Ayash LJ, Cronin SM, Cadotte C, Mulawa J et coll. Effect of aprepitant on intravenous tacrolimus disposition in reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation. *J Oncol Pharm Pract* 2008;14:113-21.
18. Depré M, Van Hecken A, Oeyen M, De Lepeleire I, Laethem T, Rothenberg P et coll. Effect of aprepitant on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:341-6.
19. Harder S, Thürmann P. Clinically important drug interactions with anticoagulants. An update. *Clin Pharmacokinet* 1996;30:416-44.

FORMATION CONTINUE



29 et 30 septembre 2011 — Journées de formation « Revue de traitements »

• Lieu : Hôtel Delta, Trois-Rivières • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org



15 et 17 novembre 2011 — Soirées de formation et développement « Oncologie »

• Lieu : 15 novembre, Québec – 17 novembre, Montréal

• Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org

NOTE : ces soirées de formation sont réservées aux membres actifs et aux membres résidents de l'A.P.E.S.



19 au 21 octobre 2011 — Congrès de clôture des fêtes du cinquantenaire de l'A.P.E.S., Rendez-vous 2011-Regard vers l'avenir

• Lieu : Manoir Richelieu, Pointe-au-Pic

• Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776 ou www.apesquebec.org



24 et 25 novembre 2011 — Journées de formation « Neurologie et psychiatrie »

• Lieu : Québec • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org



29 novembre et 1^{er} décembre 2011 — Soirées de formation et développement « Antidotes »

• Lieu : 29 novembre, Québec – 1^{er} décembre, Montréal

• Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org

NOTE : ces soirées de formation sont réservées aux membres actifs et aux membres résidents de l'A.P.E.S.