

EVITER LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES POUR PREVENIR LA TOXICITE DES THERAPIES ORALES

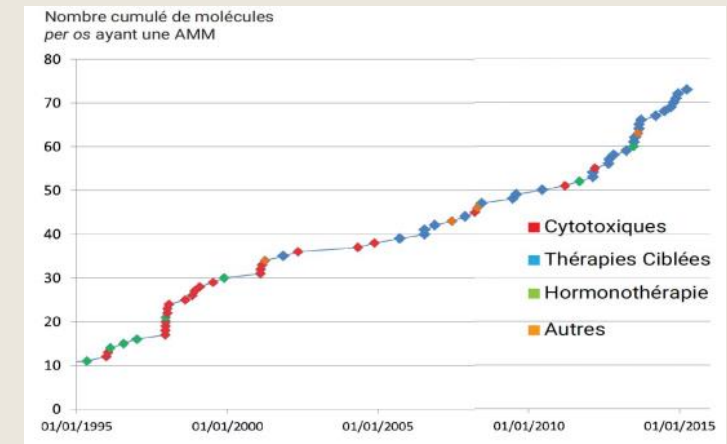


Céline ZECCHINI PRINA
PHARMACIEN
4 MAI 2023

Contexte

- Essor des thérapies orales dans le traitement du cancer : plus d'une centaine de spécialités commercialisées en 2023 en France.
- Peuvent être perçues moins toxiques par le patient mais possèdent un index thérapeutique étroit, avec des toxicités importantes.
- Ce sont des médicaments à risque ou « High-Alert Medications » : si une erreur se produit lors de leur emploi notamment en situation ambulatoire, ils peuvent entraîner des conséquences graves pour le patient.
- Les interactions médicamenteuses sont nombreuses :
 - beaucoup de thérapies sont métabolisées par le CYP 3A4
 - patients polymédiqués [1]

selon une étude 46% des patients traités par thérapie orales pour un cancer étaient concernés par une interaction médicamenteuse [2].

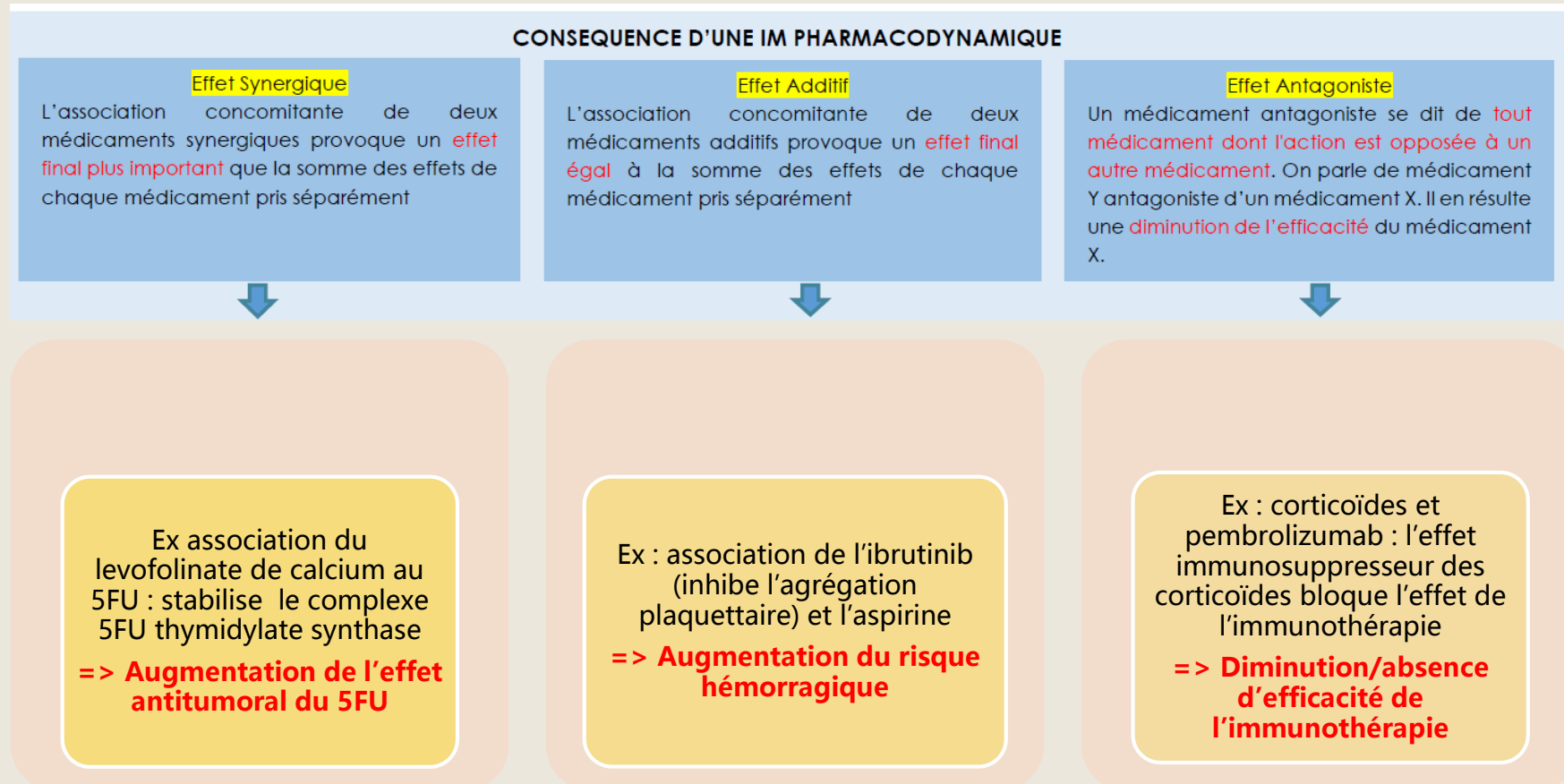


[1] Caroline Streicher, Fanny Roussin, Cécile Chastang-Chung, Annick Daulange, Laure Vayre. Anticancéreux oraux : retour d'expérience après six années de consultations tripartites dans un centre hospitalier. Bulletin du Cancer, Volume 110, Issue 3, 2023, Pages 275-284,

[2] Van Leeuwen RW, Brundel DH, Neef C, van Gelder T, Mathijssen RH, Burger DM, Jansman FG. Prevalence of potential drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. Br J Cancer. 2013 Mar 19;108(5):1071-8.

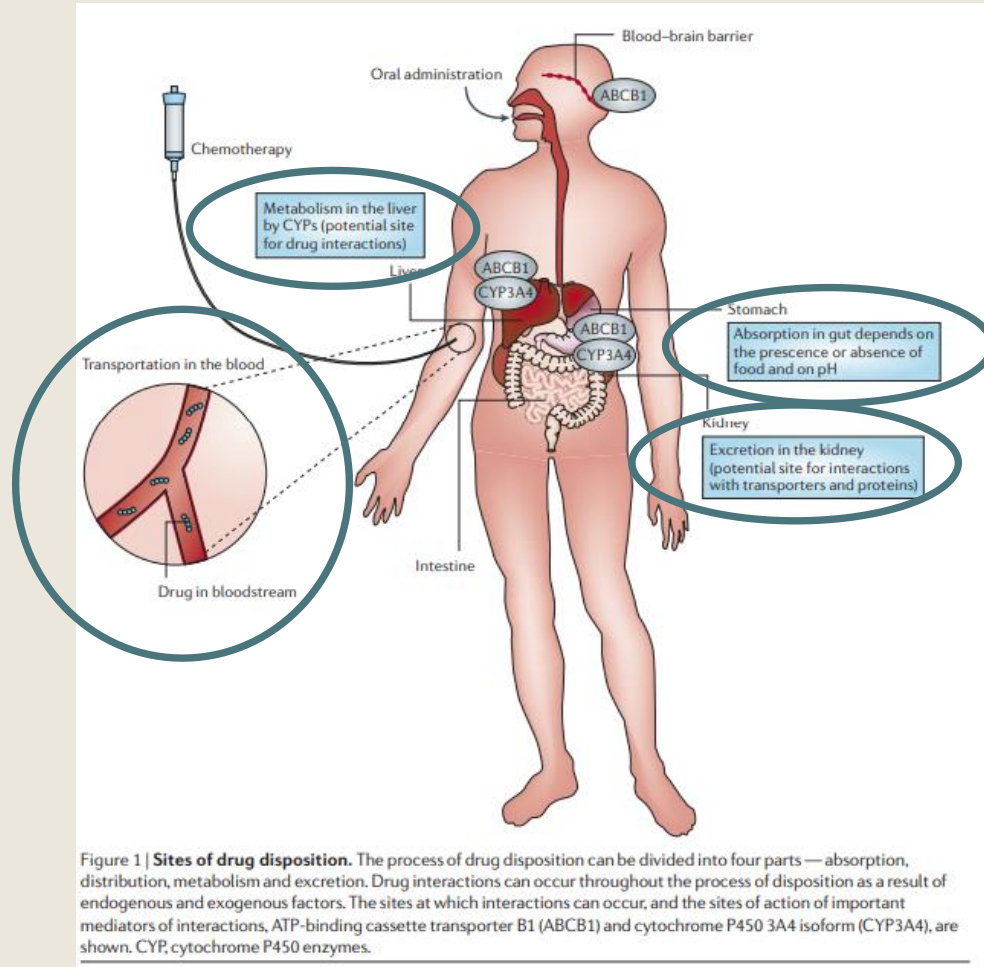
Interactions pharmacodynamiques

- Rappel : La pharmacodynamie est **l'action du médicament sur l'organisme**
- Une interaction pharmacodynamique est donc une interaction **liée au mécanisme d'action** des médicaments



Interactions pharmacocinétiques

Une interaction pharmacocinétique perturbe les diverses étapes du médicaments dans l'organisme : absorption – distribution – métabolisation - élimination



Modification de la biodisponibilité Diminution de la résorption digestive en cas de modification d'augmentation du pH gastro-duodéal : **ex associations erlotinib et IPP ou nilotinib et IPP doivent être évitées**

Modification de la distribution: déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques : **ex compétition avec les AVK et la lomustine**

Modification de la métabolisation : Enzymes du métabolisme : cytochromes et transporteurs (PgP, BRCP)
2 phénomènes : INDUCTION, INHIBITION

Modification de l'élimination rénale ou hépatique : diminution de l'élimination rénale : **ex AINS et MTX**

Gradation du risque d'interaction médicamenteuse

- A prendre en compte : Le risque d'interaction médicamenteuse existe. Il correspond le plus souvent à une **addition d'effets indésirables**. Aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin **d'évaluer l'opportunité de l'association**.
- Précaution d'emploi : C'est le cas le plus fréquent. **L'association est possible** dès lors que des recommandations sont respectées, notamment en début de traitement. Les **recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction** (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, ECG, etc...).
- Association déconseillée : L'association déconseillée **doit être le plus souvent évitée**, sauf après examen approfondi du **rapport bénéfice/risque**. Elle impose une surveillance étroite du patient.
- Contre indication : La contre-indication revêt un caractère absolu. Elle **NE DOIT PAS ETRE TRANSGRESSEE**.

Seules les interactions médicamenteuses conduisant à des modifications cliniquement significatives ont un intérêt

Significativité clinique, elle dépend [3] :

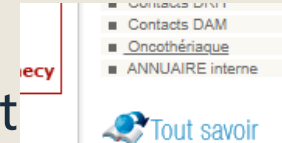
- *Du médicament : Médicament à marge thérapeutique étroite ? Elimination se produit principalement par une seule voie métabolique ? Un des médicaments est un puissant inhibiteur ou inducteur enzymatique ?*

[3] Scripture CD, Figg WD. Drug interactions in cancer therapy. Nat Rev Cancer. 2006 Jul;6(7):546-58; doi: 10.1038/nrc1887. Erratum in: Nat Rev Cancer. 2006 Sep;6(9):741.

Du patient : Polymédication ? Variabilité inter-individuelle ?

Interactions avec les thérapies ciblées : où trouver l'info ?

- Vidal : source officielle mais peu lisible
- Thériaque : module d'analyse des interactions
- Pour les professionnels du CHANGE : abonnement oncot
- Fiches professionnelles du site de la Société Française de Pharmacie Clinique Oncologique : <https://oncolien.sfpo.com/>
- Site de l'université de Liverpool : <https://cancer-druginteractions.org/>
- Site : <https://www.drugs.com/>



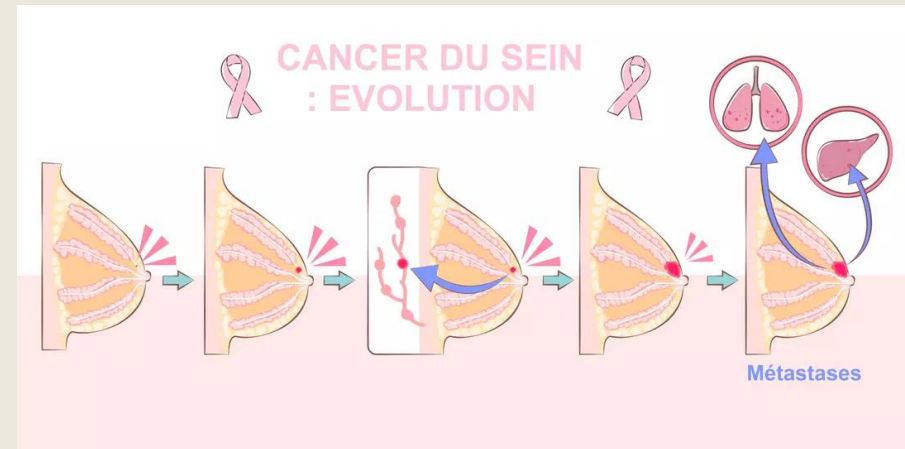
Aucune base de données n'est fiable et exhaustive à 100 %

Selon plusieurs études le site [drugs.com](https://www.drugs.com/) semble être le plus pertinent et le plus performant [4,5]

[4] Marcat LA, Xi J, Hoylman EK, Kidwell KM, Kraft SL, Hertz DL. Comparison of Nine Tools for Screening Drug-Drug Interactions of Oral Oncolytics. J Oncol Pract. 2018 Jun;14(6):e368-e374. doi: 10.1200/JOP.18.00086. Epub 2018 May 22.

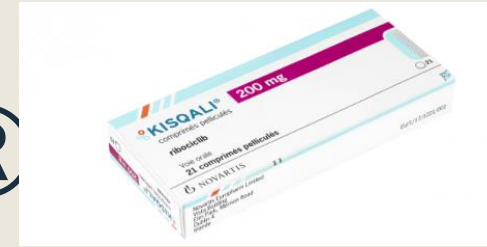
[5] Bossaer JB, Thomas CM. Drug Interaction Database Sensitivity With Oral Antineoplastics: An Exploratory Analysis. J Oncol Pract. 2017 Mar;13(3):e217-e222. doi: 10.1200/JOP.2016.016212. Epub 2017 Jan 17.

Cas clinique



- Mme L, 74 ans : évolution métastatique osseuse, péritonéale et cutanée d'un cancer du sein homonodépendant et HER 2 négatif
- ATCD :
 - *cancer du sein en 2005 traité par chirurgie, radiothérapie et hormonothérapie*
 - *arythmie complète par fibrillation auriculaire*
- Traitement habituel : amiodarone, nebivolol, rivaroxaban, sulfate ferreux
- Biologie : créatinine 136 $\mu\text{mol/l}$, DFG 33 ml/min
- Indication d'un traitement par ribociclib en association au letrozole

Ribociclib – KISQALI®



- Thérapie ciblée : Inhibiteur de kinases dépendantes des cyclines (CDK4 et CDK6)
- Disponible en pharmacie de ville
- Indication : Cancer du sein localement avancé/métastatique positif aux récepteurs hormonaux et négatif au récepteur HER-2 :
 - en association avec un inhibiteur de l’aromatase ;
 - en association avec le fulvestrant
- Posologie : 600 mg x 1/jour (soit 3 comprimés/jour) pendant 21 jours tous les 28 jours

Métabolisme et transporteurs

	3A4/5	P-gp	BCRP	OCT2	MATE1	OCT1
Substrat						
Inhibiteur						

	Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant
	Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré

Ribociclib – KISQALI®



- Toxicité :
 - Digestive : nausée, vomissements, diarrhées. Stomatite.
 - Hématologique : Adaptation posologique ou arrêt du traitement possible. Arrêt du traitement si PNN $\leq 1\text{G/L}$, ou hémoglobine $\leq 8\text{ g/dL}$, ou plaquettes $\leq 50\text{ G/L}$.
 - Fièvre/infections.
 - Allongement de l'intervalle QT : Surveillance ECG et ionogramme sanguin dont kaliémie. Adaptation posologique ou arrêt de traitement. Consultation auprès d'un cardiologue si allongement.
 - Fatigue.
 - Anomalie du bilan hépatique.
 - Alopécie : non totale.



Bilan biologique

surveillance NFS, plaquettes, bilan hépatique (tous les 15 jours pendant 2 mois puis mensuellement) et électrolytes (tous les mois)



Surveillance clinique

ECG (tous les 15 jours pendant 1 mois puis régulièrement selon la clinique)

Retour au cas clinique

■ Analyse des interactions : que disent les bases de données


Cancer
Drug Interactions

Do Not Coadminister

X

Ribociclib

Amiodarone

Quality of Evidence: Very Low ⓘ

Summary:
 Coadministration has not been studied but is contraindicated. Amiodarone is metabolised by CYP3A4 and CYP2C8. Ribociclib is a moderate inhibitor of CYP3A4 and may increase concentrations of amiodarone. In healthy volunteers, coadministration of ribociclib and midazolam, a CYP3A4 substrate, increased midazolam exposure by 3.8-fold. A similar effect may occur with amiodarone. Furthermore, the major metabolite of amiodarone, desethylamiodarone, is an inhibitor of CYPs 3A4 (weak), 2C9 (moderate), 2D6 (moderate), 2C19 (weak), 1A1 (strong) and 2B6 (moderate) and P-gp (strong). Ribociclib concentrations may increase due to weak CYP3A4 inhibition. Ribociclib has also shown plasma concentration dependent QT prolongation. In patients, a mean change of 22.9 msec (90% CI: 21.6 – 24.1 msec) from baseline was estimated at a steady-state C_{max} after administration of the recommended dose of 600 mg. Therefore, coadministration of ribociclib with amiodarone, a QT prolonging drug, is contraindicated. Note: due to the long half-life of amiodarone, interactions can be observed for several months after discontinuation of amiodarone.

Description:
See Summary

Open in new tab ➔

EFFETS DES AUTRES MEDICAMENTS SUR LE RIBOCICLIB

Avec les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 : **Augmentation des concentrations plasmatiques pouvant majorer les effets indésirables**



SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE
ONCOLIEN®

Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil
 Antifongiques azolés : fluconazole, kétoconazole, voriconazole, etc.
 Antibiotiques macrolides : clarithromycine, tétracycline, etc. (sauf spiramycine)
 Antirétroviraux inhibiteurs de protéase : ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, télaprévir, etc.
 Autre: cimétidine

Conseil(s) :

Association déconseillée. Adaptation de posologie en cas d'association (diminution au palier de dose inférieur). Surveillance clinique et/ou pharmacologique en cas d'association

Interactions between your drugs



Major **amiodarone ↔ ribociclib**
 Applies to: amiodarone, ribociclib

GENERALLY AVOID: Class IA (e.g., disopyramide, quinidine, procainamide) and class III (e.g., amiodarone, dofetilide, sotalol) antiarrhythmic agents can cause dose-related prolongation of the QT interval. Theoretically, coadministration with other agents that can prolong the QT interval may result in additive effects and increased risk of ventricular arrhythmias including torsade de pointes and sudden death. In general, the risk of an individual agent or a combination of agents causing ventricular arrhythmia in association with QT prolongation is largely unpredictable but may be increased by certain underlying risk factors such as congenital long QT syndrome, cardiac disease, and electrolyte disturbances (e.g., hypokalemia, hypomagnesemia). In addition, the extent of drug-induced QT prolongation is dependent on the particular drug(s) involved and dosage(s) of the drug(s).

MANAGEMENT: Coadministration of class IA or class III antiarrhythmic agents with other drugs that can prolong the QT interval should preferably be avoided unless benefits are anticipated to outweigh the risks. Caution and clinical monitoring are recommended if concomitant use is required. Patients should be advised to seek prompt medical attention if they experience symptoms that could indicate the occurrence of torsade de pointes such as dizziness, lightheadedness, fainting, palpitation, irregular heart rhythm, shortness of breath, or syncope.

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
acide fusidique									
acide valproïque									
amiodarone									
atazanavir									
boceprevir									
bupropion									
cecebidial									



L'administration concomitante du ribociclib à la dose de 600 mg avec les substrats du CYP3A4 suivants doit être évitée : l'alfuzosine, l'amiodarone, le cisapride, la pimozide, la quinidine, l'ergotamine, la dihydroergotamine, la quétiapine, la lovastatine, la simvastatine, le sildénafil, le midazolam, le triazolam.

Retour au cas clinique

- Discussion avec l'oncologue sur les alternatives possibles
- Choix possible pour un autre inhibiteur de cycline CDK4 et CDK6 : Abemaciclib (VERZENIOS ®)
- Disponible en pharmacie de ville
- Posologie 150 mg x 2 /jour tous les jours

Métabolisme et transporteurs

	3A4/5	P-gp	BCRP	OCT2	MATE1	MATE2
Substrat						
Inhibiteur						

	Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant
	Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré

Abemaciclib – VERZENIOS ®

■ Toxicité :

- Digestive : nausée, vomissements.
- Diarrhées : incidence plus élevée le 1^{er} mois de traitement avec un délai médian d'apparition de 6-8 jours. Adaptation posologique possible.
- Hématologique : Neutropénie le plus souvent rapportée. Adaptation posologique en cas de neutropénie sévère avec PNN < 1 G/L. Délai médian de survenue 29-33 jours et délai médian de résolution : 11 à 15 jours
- Fièvre/infections.
- ~~— Allongement de l'intervalle QT : Surveillance ECG et ionogramme sanguin dont kaliémie. Adaptation posologique ou arrêt de traitement. Consultation auprès d'un cardiologue si allongement.~~
- Évènements thrombo-emboliques
- Fatigue
- Anomalie du bilan hépatique
- Alopécie : non totale



Bilan biologique

NFS et plaquettes, ASAT, ALAT, créatinine (toutes les deux semaines pendant les deux premiers mois, puis tous les mois pendant les deux mois suivants et selon les indications cliniques)



Surveillance clinique

Diarrhées (85% des patients), fièvre, évènements thrombo-emboliques

Retour au cas clinique

- Analyse des interactions : que disent les bases de données

Avec les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 : **Augmentation des concentrations plasmatiques pouvant majorer les effets indésirables**



SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE
ONCOLOGIEN®

Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil
 Antifongiques azolés : fluconazole, kétoconazole, voriconazole, etc.
 Antibiotiques macrolides : clarithromycine, tétracycline, etc. (sauf spiramycine)
 Antirétroviraux inhibiteurs de protéase : indinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, télaprévir, nelfinavir, bocéprévir, etc.
 Autre: cimétidine

Conseil(s) :
 Association déconseillée. Exposition plasmatique multipliée par 3 voir 4 avec la clarithromycine. Adaptation posologique en cas d'association (de 150mg x2/jour à 100mg x2/ jour, de 100mg x2/jour à 50mg x2/ jour ou de 50mg x2/jour à 50mgx1/ jour)

Quality of Evidence: Very Low ⓘ

Summary:

Coadministration has not been studied but care should be taken. Amiodarone is metabolised by CYP3A4 and CYP2C8. Abemaciclib does not inhibit or induce CYPs. However, the major metabolite of amiodarone, desethylamiodarone, is an inhibitor of CYPs 3A4 (weak), 2C9 (moderate), 2D6 (moderate), 2C19 (weak), 1A1 (strong) and 2B6 (moderate) and P-gp (strong). Concentrations of abemaciclib may increase due to inhibition of CYP3A4. As the clinical relevance of this interaction is unknown, monitoring for abemaciclib toxicity may be required. No a priori dose adjustment for abemaciclib is necessary. Furthermore, amiodarone may cause QTc interval prolongation but no large QTc prolonging effect has been observed for abemaciclib. The net effect on QT prolongation has not been reported and it is unknown whether there is a warning in place. Therefore, ECG monitoring should be considered. Note: Due to the long half-life of amiodarone, interactions can be observed for several months after discontinuation of amiodarone.

Description:

See Summary

Open in new tab →



	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
acénocoumarol									
acide méfénamique									
acide valproïque				!					
agomelatine									
alfentanil									
alprazolam									
amiodarone									
amitriptyline									

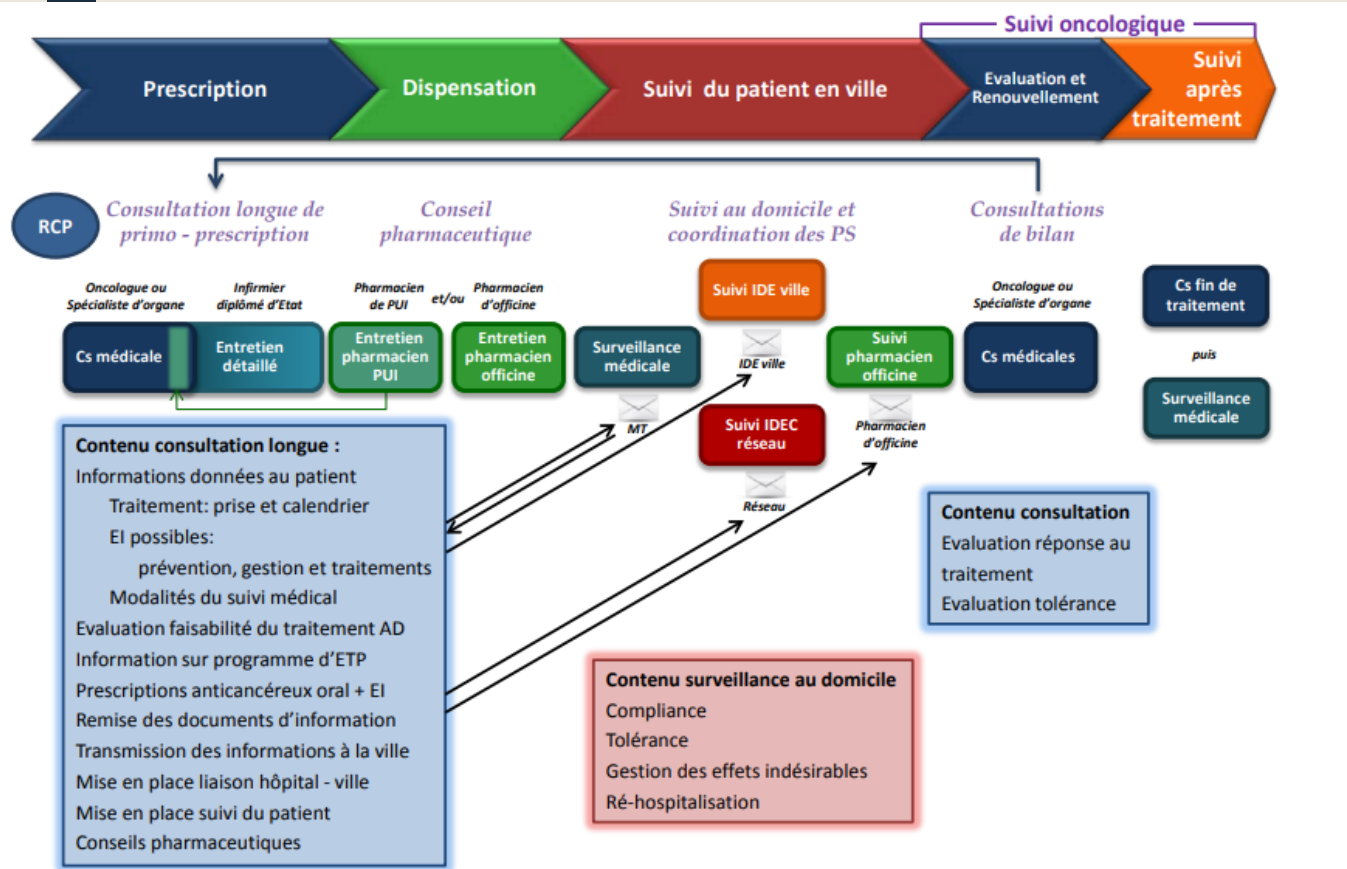


Interactions between your drugs

No interactions were found between the drugs in your list. However, this does not necessarily mean no interactions exist. Always consult your healthcare provider.

L'utilisation d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 avec de l'abémaciclib doit être évitée. Si des inhibiteurs puissants du CYP3A4 doivent être administrés de façon concomitante, la dose d'abémaciclib doit être réduite (cf Posologie et Mode d'administration), et une surveillance

Conclusion



- Thérapies orales en cancérologie : plans de prise complexes, toxicités importantes, interactions médicamenteuses nombreuses et complexes
- Au CHANGE : Analyse des risques a priori du parcours des patients traités par thérapies orales en cancérologie
- Souhait par le pôle de cancérologie d'une consultation tripartite à l'initiation d'un traitement et d'un suivi infirmier
- Amélioration du lien ville/hôpital :
 - Anticipation auprès des officines
 - Liens médecins traitants
- Pour toutes questions dans le cas de dispensation à l'officine :
 - contacter en premier lieu le médecin prescripteur
 - si clinicien injoignable, contacter la pharmacie CH Annecy Genevois via l'application MonSisra : Pharmacie CH ANNECY GENEVOIS