

# Cyclofosfamide/Thiotepa + Aprepitant

M901

4-OHf = actieve 4-OH-cyclofosfamidemetabooliet; TEPA = actieve triethyleenfosfamide-metabooliet  
DCCY = deschloorethylcyclofosfamide

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Walko CM. Cancer Chemother Pharmacol 2012;69:1189-96.	cyclofosfamide + aprepitant	Geen effect op actieve metabooliet 4-OHf, wel op cyclofosfamide en DCCY in studie (double-blinded cross-over). Aprepitant vs placebo - cyclofosfamide AUC 282 vs 230 ug*h/ml (ratio 1.23) Cmax 30.8 vs 31.1 ug/ml (ratio 0.99) - 4-OH AUC 6.80 vs 6.96 ug*h/ml (ratio 0.98) Cmax 0.67 vs 0.96 ug/ml (ratio 0.70) - DCCY AUC 6.76 vs 9.37 ug*h/ml (ratio 0.72) Cmax 0.36 v 0.51 ug/ml (ratio 0.71) Regime: cyclofosfamide 600 mg/m <sup>2</sup> en doxorubicine 60 mg/m <sup>2</sup> , aprepitant 125 mg op dag 1 en 80 mg op dag 2+3 of placebo 1 uur vóór infusie; 18 patiënten met gelokaliseerd mammacarcinoom. Conclusie: geen effect op 4-OHf, daardoor is wijziging klinisch effect cyclofosfamide onwaarschijnlijk. Ook is gekeken naar genotypen, dit bleek 'confounded by race'. Bij African Americans was de DCE AUC ong. 2x hoger dan bij Caucasians.	3A
de Jonge ME. Cancer Chemother Pharmacol 2005;56:370-8.  Zie commentaar bij Opmerkingen.	cyclofosfamide/ thiotepa + aprepitant	patiënten op high-dose CTC+aprepitant (n=6) vs zonder aprepitant (n=49): - cyclofosfamide: afname snelheid auto-inductie met 23% en afname blootstelling aan actief 4-OHf met 5% - thiotepa: afname klaring TEPA 33% en afname blootstelling aan actief TEPA met 20% Tevens afname frequentie braken, en minder misselijk. Regime CTC: cyclofosfamide 1.5 g/m <sup>2</sup> /dag, thiotepa 120 mg/m <sup>2</sup> /dag en carboplatine gedurende 4 dagen; mesna, granisetron, dexamethason. Aprepitant 125 mg de dag vóór de kuur en 80 mg/dag tijdens en 3 dagen na de kuur. Auteurs: aprepitant remt metabolisme cyclofosfamide en thiotepa waardoor lagere blootstelling aan de actieve metaboolieten, maar dit effect is klein in vergelijking met de totale variabiliteit. Cyclofosfamide wordt geëlimineerd via een induceerbare route tot 4-OHf (ook auto-inductie) en via een niet-induceerbare route. Thiotepa wordt geëlimineerd via een induceerbare route tot TEPA en via een niet-induceerbare route. Cyclofosfamide induceert de vorming van TEPA. Mogelijke verklaring voor de geringe afname (5%) in blootstelling aan 4-OHf, is dat remming van de hoofdroute (70-80% van cyclofosfamide wordt gehydroxyleerd tot 4-OHf) leidt tot vertraging van de vorming van 4-OHf omdat er vrijwel geen escape-route is.	3A

Overig	Stof	Effect
Bubalo JS. J Clin Pharmacol 2012;52:586-94.  HSCT: hematopoietic stem cell transplant	cyclofosfamide + aprepitant	geen significant verschil op AUC cyclofosfamide of metabolieten bij gebruik aprepitant of placebo. Regime: cyclofosfamide op dag -3 en -2 vóór HSCT als onderdeel van conditioning regimen; aprepitant (125 mg op dag -7, vervolgens 80 mg/dag) of placebo 1h voor de chemotherapie of bestraling gedurende dag -7 t/m dag 4-7 na HSCT; 40 patiënten die HSCT ondergaan. Auteurs: wel aprepitant geeft geen auto-inductie.
Aapro MS. Ann Oncol 2010;21:2316-23. SPC Emend	cyclofosfamide + aprepitant	review van interactions aprepitant; geen klinisch significante interactie; verwijst naar Walko 2009 en de Jonge 2005.
SPC Emend	aprepitant	Aprepitant is een substraat en een dosisafhankelijke remmer en een inductor van CYP3A4. Aprepitant is ook een inductor van CYP2C9. Tijdens behandeling geeft de eenmalige dosis aprepitant 40 mg die bij misselijkheid en braken na een operatie is aanbevolen een zwakke remming van CYP3A4. Na afloop van de behandeling geeft EMEND een tijdelijke lichte inductie van CYP2C9, CYP3A4 en glucuronidering.
SPC Ivemend	fosaprepitant	Bij iv toediening wordt fosaprepitant snel omgezet in aprepitant. Er zijn geen interactiestudies met fosaprepitant 150 mg en chemotherapeutica verricht. Een interactie met oraal toegediende chemotherapeutica die primair of gedeeltelijk door CYP3A4 worden gemetaboliseerd (bv. etoposide, vinorelbine) kan niet worden uitgesloten. Voorzichtigheid moet worden betracht en extra controle kan passend zijn bij patiënten die geneesmiddelen krijgen die primair of gedeeltelijk door CYP3A4 gemetaboliseerd worden.
SPC Endoxan	cyclofosfamide + aprepitant	Verminderde activering van cyclofosfamide kan de effectiviteit van een cyclofosfamide wijzigen. Substanties die de activering van cyclofosfamide vertragen zijn o.a.: Aprepitant
SPC Tepadina	thiotepa	niet genoemd

### Opmerkingen

De Jonge 2005 → Commentaar afdeling scientific affairs van MSD: the results were reported for the small number of patients, and their results are not consistent with what is known about the metabolism of cyclophosphamide and the effect of aprepitant on CYP450 metabolism. In addition, the effect of thiotepa on the pharmacokinetics of cyclophosphamide was not fully evaluated. Besides the de Jonge pharmacokinetic study, several clinical studies have reported the use of aprepitant in the antiemetic regimen in patients receiving chemotherapy, including cyclophosphamide. In these studies, if aprepitant significantly decreased activation of cyclophosphamide to its active metabolites, it could be predicted that the overall toxicity due to cyclophosphamide and its active metabolites would be decreased. The tolerability profiles presented in these studies did not provide data to show that aprepitant significantly affects the metabolism of cyclophosphamide. As a result, it is not possible to conclude from these data that aprepitant significantly affects the pharmacokinetics of cyclophosphamide.

→ Werkgroep Interacties oncologische middelen: thiotepa wordt behalve intravesicaal ook intraveneus gebruikt, bv. in CTC-regime (CTC= cyclofosfamide, thiotepa, carboplatine).

Stockley: activering cyclofosfamide en thiotepa is wat lager, maar klinisch niet relevant. Toch waarschuwt fabrikant aprepitant voor combinatie met middelen die via CYP3A4 worden gemetaboliseerd.

PubMed: geen extra informatie

Risicogroep	
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	ja	nee	14 januari 2015