

Atelier de pharmacologie clinique

17 août 2011
Marius Besson
SMPR

Plan

- Vignettes clinique autour du dépistage et de la gestion des interactions médicamenteuses.
- Connaître et manier les différents outils orientant la prescription.

Utilisation de la carte des CYP P 450 des HUG

Médicaments	Substrat		Inhibiteur		Inducteur	
	Majeur	mineur	Puissant	Modéré	Puissant	Modéré
Ethinylestradiol	3A4/5	2 C9		1 A 2, 3 A4/5		
Millepertuis					3 A4/5	

Mr Arone

- Patient de 77 ans, tabagique, connu pour une HTA, une hypercholestérolémie, une FA paroxystique admis aux Urgences pour un SCA.
- Procédure de revascularisation avec dilatation et sent
- Bonne évolution dans un premier temps puis récidence des DRS à J7 avec investigations montrant thrombose aiguë intra-stent.
- Une interaction médicamenteuse peut-elle expliquer ce dernier évènement?

- **Tt domicile**

- Aspirine 100mg/j
- Amlodipine 10 mg/j
- Pravastatine 20 mg/j
- Amiodarone 100 mg/j (tt stoppé deux sem. avant admission)

- **Tt hospitalier**

- Ajout clopidogrel, pantoprazol et enalapril per os

Situation en terme d'interaction PK

Médicaments	Substrat		Inhibiteur		Inducteur	
	Majeur	mineur	Puissant	Modéré	Puissant	Modéré
Amlodipine	3 A/4/5					
Amiodarone	3 A/4/5		2 C9, 2 D6, 3 A/4/5			
Clopidogrel	2 B6 I, 3 A/4/5 !	1 A/2 I, 2 C/19 !	2 B6	2 C9, 2 C/19		
Pantoprazol	2 C/19	3 A/4/5	2 C9	2 C/19		

Commentaires

- A l'arrêt d'un traitement inhibiteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale en l'espace de 4 demi-vie).
- La thrombose intra-stent peut s'expliquer par une interaction PK entre amiodarone et le clopidogrel.
 - Pour l'amiodarone : $\frac{1}{2}$ vie 20-100j !
- Le *monitoring* de l'activité antiplaquettaire du clopidogrel par la mesure de l'index de phosphorylation de la protéine VASP, une protéine intraplaquettaire, peut permettre d'améliorer l'efficacité des tt par clopidogrel dans certaines situations.

Lexi-Comp Online™ Interaction Monograph

Title Clopidogrel / Amiodarone

Risk Rating C: Monitor therapy

Summary Amiodarone may decrease serum concentrations of the active metabolite(s) of Clopidogrel. **Severity** Moderate **Reliability** **Rating** Fair: Reported in the prescribing information

Patient Management Monitor clinical response to clopidogrel more closely in patients receiving concurrent amiodarone (including patients who have discontinued amiodarone within the past several months). In particular, be alert for potentially reduced clopidogrel effectiveness.

Discussion Amiodarone prescribing information cautions that there are reports of reduced clopidogrel effectiveness (i.e., diminished inhibition of platelet aggregation) when clopidogrel and amiodarone are used concomitantly.^{1,2} Of note, this purported interaction is not mentioned in the clopidogrel prescribing information,³ and no other peer-reviewed reports of this interaction have been found.

The suggested mechanism of this potential interaction is inhibition of the CYP3A4-mediated activation of clopidogrel by amiodarone.^{1,2} It is important to note that clopidogrel activation appears primarily dependent on CYP2C19, though CYP3A, CYP2B6, and CYP1A2 are also involved.^{3,4}

Footnotes

1. Prescribing information. Cordarone (amiodarone). Philadelphia, PA: Wyeth Pharmaceuticals Inc., 12/10.
2. Prescribing information. Pacerone (amiodarone). Minneapolis, MN: Upsher-Smith Laboratories, Inc., 01/2011.
3. Prescribing information. Plavix (clopidogrel). Bridgewater, NJ: Bristol-Myers Squibb/Sanofi Pharmaceuticals Partnership, February 2011.
4. Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. "Cytochrome P450 2C19 Loss-of-Function Polymorphism is a Major Determinant of Clopidogrel Responsiveness in Healthy Subjects." *Blood*, 2006, 108(7):2244-7. [PubMed 16772608]



Les outils d'aide à la prescription



Service de pharmacologie et toxicologie cliniques
Activités cliniques

Page d'accueil | Le service | Activités cliniques | Formation | Recherche clinique

- Pharmacologie clinique et pharmacovigilance
 - mission
 - contact et demande de consultations
 - outils
 - pharmacovigilance
 - PHARMA-FLASH
 - COMED-INFO
 - congrès
 - liens
- Douleur et soins palliatifs
- Gérontopharmacologie
- Psychopharmacologie

- Outils**
- Table des interactions médicamenteuses et cytochromes P450 (mars 2010)
 - Midapi (Interaction CYP, Sintrom, Allergie, Antibiotogramme, ...)
 - Liste des médicaments de référence
 - Déficience en G6PD
 - Opioides : doses initiales et durée d'action
 - Opioides : doses équianalgésiques
 - Porphyrie**
 - Médicaments et QT long
 - Myasthénie**
 - Table des interactions médicamenteuses et P-glycoprotéine (avril 2004)
 - Thrombocytopénie médicamenteuse
 - Phytothérapie**
 - Dopage
 - Abus de substances
 - Guidelines d'utilisation des vaccins
 - Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)
 - Major Human Transporters (FDA)
 - Médicaments affectant la capacité à conduire un véhicule
 - Calcul de la fraction extra-rénale d'une dose (Q0)

Recherche

Service de pharmacologie et toxicologie cliniques
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4
(ex - 24 rue Micheli-du-Crest)
1211 Genève 14
022 382 99 32
Webmaster: jecelyne.chabert@hug.ch

Dernière modification le 04/07/2011

http://www.pharmacoclin.ch/activites_clinique/pharma_outils.html

Exemple QT long

Resources for Professionals

Quick Links

- QT Drug Lists
- Drug-Drug Interactions
- Professional Education
- Consumer Education
- Drug-induced Arrhythmias Case Registry

Search this site

Google Custom Search

Highlights

- New! CMECE module for healthcare professionals on drug-drug interactions! [Begin Error of Commission](#)
- New! Table of Clinically Important Drug Interactions! [View Drug Interactions Table](#)
- Warfarin and Genetics brochure co-developed with AHA [View AHA brochure](#)

Torsades List
Drugs with a Risk of Torsades de Pointes
Drugs that are generally accepted by the QTdrugs.org Advisory Board to carry a risk of torsades de pointes.
Sort by Brand | Sort by Generic

Possible Torsades List
Drugs with a Possible Risk of Torsades de Pointes
Drugs that prolong the QT interval and/or in some reports have been associated with torsades de pointes but at this time lack substantial evidence for causing torsades de pointes.
Sort by Brand | Sort by Generic

Conditional Torsades List
Drugs with a Conditional Risk of Torsades de Pointes
Drugs that carry a risk of torsades de pointes and/or QT prolongation under certain conditions, such as patients with congenital long QT syndrome, drug overdose or co-administration of interacting drugs.
Sort by Brand | Sort by Generic



Drugs With Risk | Drugs With Possible Risk | Drugs With Conditional Risk
Drugs with Risk of Torsades de Pointes

Drugs that are generally accepted by the QTdrugs.org Advisory Board of the Arizona CERT to have a risk of causing torsades de pointes.

Generic Name	Brand Name	Class/Clinical Use	Comments
Amiodarone	Cordarone®	Anti-arrhythmic / abnormal heart rhythm	Females>Males, TdP risk regarded as low
Amiodarone	Pacerone®	Anti-arrhythmic / abnormal heart rhythm	Females>Males, TdP risk regarded as low
Arsenic trioxide	Trisenox®	Anti-cancer / Leukemia	
Astemizole	Hismanal®	Antihistamine / Allergic rhinitis	No Longer available in U.S.
Bepidil	Vascor®	Anti-anginal / heart pain	Females>Males
Chloroquine	Aralen®	Anti-malarial / malaria infection	
Chlorpromazine	Thorazine®	Anti-psychotic / Anti-emetic / schizophrenia / nausea	
Cisapride	Propulsid®	GI stimulant / heartburn	Restricted availability; Females>Males.
Clarithromycin	Biaxin®	Antibiotic / bacterial infection	
Disopyramide	Norpace®	Anti-arrhythmic / abnormal heart rhythm	Females>Males
Dofetilide	Tikosyn®	Anti-arrhythmic / abnormal heart rhythm	
Domperidone	Motilium®	Anti-nausea / nausea	Not available in the U.S.
Droperidol	Inapsine®	Sedative; Anti-nausea / anesthesia adjunct; nausea	
Erythromycin	Erythrocin®	Antibiotic; GI stimulant / bacterial infection; increase GI motility	Females>Males
Erythromycin	E.E.S.®	Antibiotic; GI stimulant / bacterial infection; increase GI motility	Females>Males
Halofantrine	Halfan®	Anti-malarial / malaria infection	Females>Males
Haloperidol	Haldol®	Anti-psychotic / schizophrenia, agitation	When given intravenously or at higher-than-recommended doses, risk of sudden death, QT prolongation and torsades increases.
Ibutilide	Corvert®	Anti-arrhythmic / abnormal heart rhythm	Females>Males
Levomethadyl	Orlaam®	Opiate agonist / pain control; narcotic dependence	
Mesoridazine	Serentil®	Anti-psychotic / schizophrenia	
Methadone	Methadose®	Opiate agonist / pain control; narcotic dependence	Females>Males

Mr Tacid

- Patient de 65 ans, connu pour TVP à répétition chez qui est mis en évidence un diagnostic de pyélonéphrite sur probable prostatisme.
- Culture montre E. Coli sensible à la ciprofloxacine que vous débuté à raison de 500 mg 2 x/j p.o.
- TT habituel:
 - Acenocoumarol
 - De manière régulière : Alucol®
- Quelles interactions attendues? Comment y remédier le cas échéant?

Interactions PK

Médicaments	Substrat		Inhibiteur		Inducteur	
	Majeur	mineur	Puissant	Modéré	Puissant	Modéré
Acenocoumarol	2 C9	1 A2, 2 C 19				
Ciprofloxacine			1 A2	3 A 4/5		

Liste des médicaments SMPR



CIPROFLOXACINE	
aut genericum	
grossesse: Cat. C;	EI: diarrhées, insomnie, agitation, tendinite (surtout talon d'Achille)
allaitement: CI	CI : allergie, enfant et adolescent, traitement concomitant de tizanidine
	PE: IR (adaptée la dose dès cl creat < 50 ml/min) : épilepsie, tendinopathie (risque majoré de rupture tendineuse).
	INT: INHIBITEUR du CYP 1A2 (! acenocoumarol); corticostéroïdes (risque majoré de rupture tendineuse); antacides à base de Al, Mg, sucralfate, préparation contenant du calcium ou du fer => diminuent absorption de la ciprofloxacine (chelation); methotrexate(risque accru de toxicité liés à ce dernier)
infection - pnelonéphrite aiguë	posologie : 500 mg 2x/j pendant 7-10 j.
Autre indication:	remarques : -

Lexi-Comp Online™ Interaction Monograph

Title Quinolone Antibiotics / Antacids

Dependencies:

- **Route** (oral): Only oral preparations of quinolone antibiotics are expected to participate in this interaction.

Risk Rating D: Consider therapy modification

Summary Antacids may decrease the absorption of Quinolone Antibiotics. Of concern only with oral administration of quinolones.

Severity Moderate **Reliability Rating** Excellent

Patient Management Interactions can be minimized by administering oral quinolones at least 2 hours before, or 6 hours after, the dose of antacid. Consideration might also be given to the use of alternative, noninteracting acid reducers, such as histamine H₂-antagonists. Monitor for decreased therapeutic effects of oral quinolones if administered with antacids.

Quinolone Antibiotics Interacting Members Ciprofloxacin*; Ciprofloxacin (Systemic); Gemifloxacin; Levofloxacin*; Levofloxacin (Systemic); Lomefloxacin*; Moxifloxacin*; Moxifloxacin (Systemic); Nalidixic Acid; Norfloxacin*; Ofloxacin*; Ofloxacin (Systemic); Sparfloxacin*

Antacids Interacting Members Aluminum Hydroxide*; Calcium Carbonate*; Magaldrate; Magnesium Carbonate; Magnesium Hydroxide*; Magnesium Trisilicate **Exceptions** Sodium Bicarbonate*

* Denotes agent(s) specifically implicated in clinical data. Unmarked agents are listed because they have properties similar to marked agents, and may respond so within the context of the stated interaction.

Discussion The ability of antacids to reduce the absorption of oral quinolones is well-established. It is believed that the 3-carbonyl and 4-oxo functional groups on the antibiotic forms a chelate with the cations of the antacid resulting in inactive antimicrobials.^{1,2,3} This interaction appears most significant with aluminum and magnesium ions, to a lesser extent with calcium ions, and probably nonexistent with sodium ions. The reduction in quinolone absorption can significantly affect C_{max} and percent bioavailability, at times inhibiting the therapeutic

Messages

- La pharmacopée actuelle ne cesse de se diversifier et de s'enrichir tout comme la poly-médication.
- Les outils d'aide à la prescription et au dépistage des interactions sont nombreux et doivent être utilisés par les prescripteurs.
- L'utilisation de liste de médicaments est à ce titre souhaitable car elle amène confort et sécurité lors de la prescription.
- Le patient reste l'acteur central dans tous type de prescription et l'adhérence dépend en grande partie de messages et instructions correctement transmises.