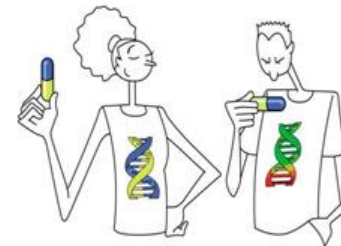


Interactions médicamenteuses: que faut-il savoir et comment les gérer?

Dr R. Ing Lorenzini

Service de pharmacologie et toxicologie cliniques

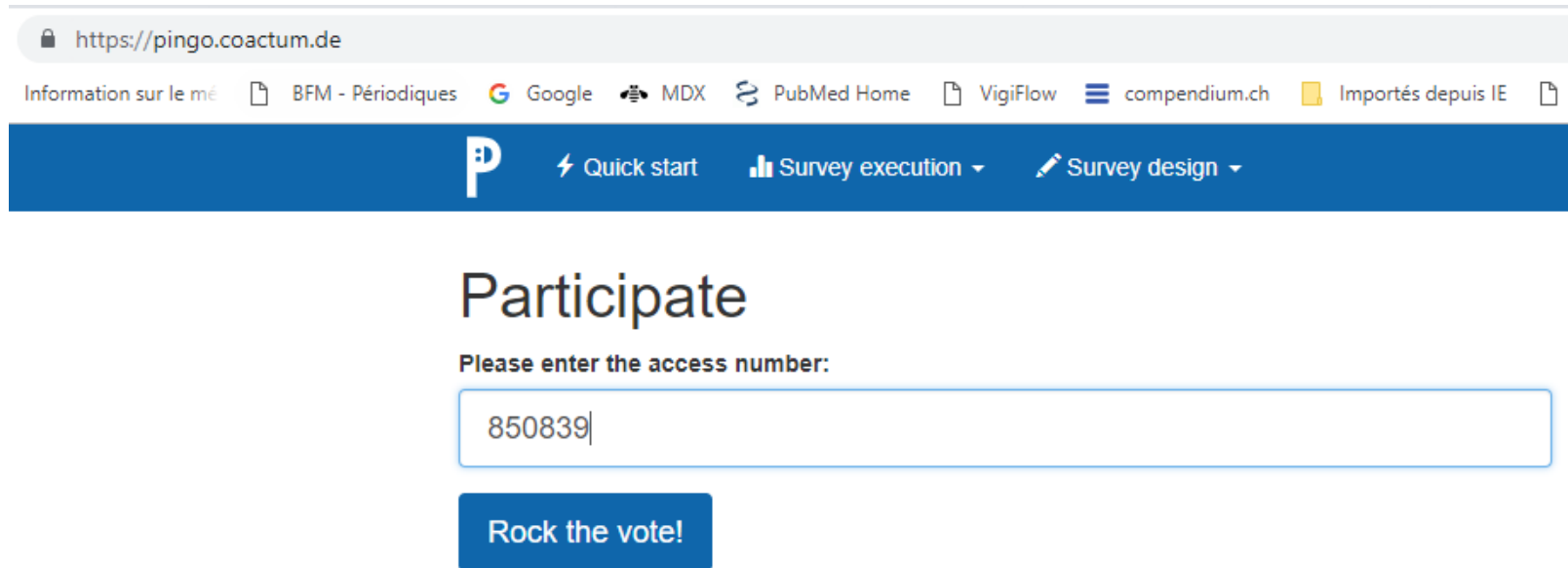
20.02.2019



Un petit sondage

<https://pingo.coactum.de/>

Access number: **850839**



The screenshot shows a web browser window with the URL <https://pingo.coactum.de>. The browser's address bar and tabs are visible. The page has a blue header with the Pingo logo and navigation links: "Quick start", "Survey execution", and "Survey design". The main content area is titled "Participate" and contains the instruction "Please enter the access number:". Below this is a text input field containing the number "850839". At the bottom of the form is a blue button labeled "Rock the vote!".

https://pingo.coactum.de

Information sur le mé BFM - Périodiques Google MDX PubMed Home VigiFlow compendium.ch Importés depuis IE

P Quick start Survey execution Survey design

Participate

Please enter the access number:

Rock the vote!

Vous introduisez un nouveau traitement à un patient déjà polymédiqué

Que faites-vous?

- Rien de particulier
- J'utilise un logiciel de détection des interactions
- Je demande une consultation de pharmacologie clinique
- J'utilise le joker «appel à un collègue/ami»

Si vous utilisez un logiciel, lequel est-ce?

- Compendium
- Lexicomp
- Thériaque
- Epocrates
- Autre

Plan

- Epidémiologie
- Interactions médicamenteuses: quelques rappels et exemples
- Quels logiciels utiliser?

EPIDÉMIOLOGIE

Problématique

- Interactions médicamenteuses: cause importante d'effets indésirables
- Prévalence des interactions:
 - 20 à 50% des effets indésirables

Hospital admissions/visits associated with drug–drug interactions: a systematic review and meta-analysis

Supinya Dechanont¹, Sirada Maphanta¹, Bodin Butthum² and Chuenjid Kongkaew^{1,3,4*}

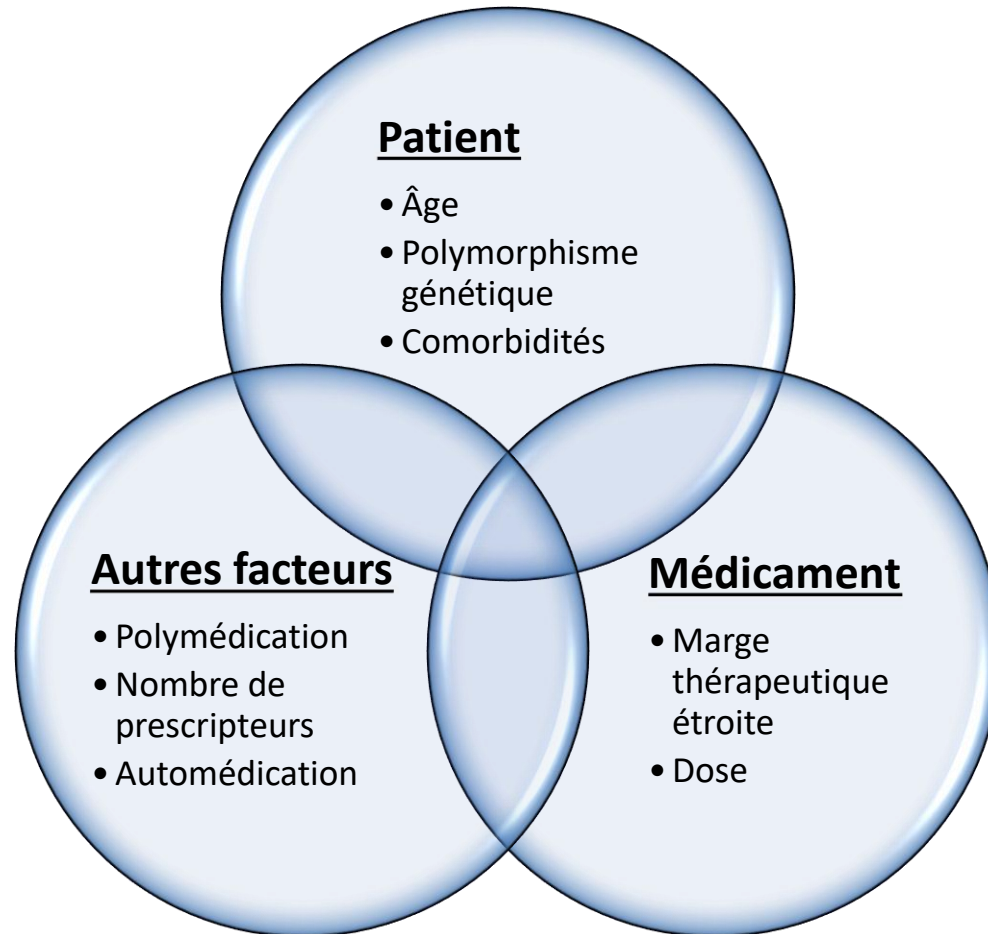
Table 2 Factors associated with adverse drug reaction-related hospital admission

	OR (95 % CI)	<i>p</i> -value
Age		
<65 years	Reference	
≥65 years	1.59 (1.10-2.29)	0.013
Number of drugs being taken at admission		
≤2	Reference	
3-5	5.07 (2.71-9.50)	<0.001
6-9	5.90 (3.16-11.01)	<0.001
≥10	8.94 (4.73-16.89)	<0.001

Drug	Description of event	No. DDIs	Percent (%)
Hospital admissions (N = 47)			
Aspirin–NSAIDs	Gastrointestinal tract bleeding	11	23.5
NSAIDs–NSAIDs	Gastrointestinal tract bleeding	6	12.9
Digoxin–Verapamil	Cardiac rhythm disturbances	6	12.9
Digoxin–Amiodarone	Cardiac rhythm disturbances	3	6.5
Beta-blockers–Digoxin	Bradycardia	2	4.3

2 AINS ou AINS + aspirine → hémorragie gastro-intestinale

Facteurs de risque



Penser aussi à l'inefficacité comme conséquence

- Clopidogrel et oméprazole
- Tamoxifène et fluoxétine
- Contraceptif hormonal et millepertuis



INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES: QUELQUES RAPPELS ET EXEMPLES

Mécanismes

- Pharmacodynamique
 - QT, dépresseur SNC, hépatotoxicité etc.
- Pharmacocinétique
 - Toutes les phases (ADME)
 - Surtout métabolisme

Inhibition CYP450

	Réversible	Irréversible
Mécanisme	Fixation au fer de l'hème ou à une région de l'enzyme	Formation d'un intermédiaire métabolique → liaison covalente à l'enzyme
« onset »	Rapide	Rapide
« offset »	+/- rapide (demi-vie de l'inhibiteur)	Plusieurs jours (synthèse de nouvelles enzymes)
Exemples	Antifongiques azolés, cimétidine, ciclosporine	Ritonavir, cobicistat, érythromycine, grapefruit

Induction CYP450

Mécanisme	<ul style="list-style-type: none">• ↑ transcription• stabilisation ARNm et protéines (ex.: alcool et CYP2E1)
« onset »	Plusieurs jours (synthèse de nouvelles enzymes)
« offset »	Plusieurs jours à semaines (demi-vie de l'inducteur + dégradation des enzymes synthétisées)
Exemples	Efavirenz , antiépileptiques, rifamycines, bosentan, millepertuis

Vignette clinique 1

- Patiente 46 ans
- Le **28.04**: nausées, état confusionnel et sudations
- Signale depuis 2 jours fatigue, vertiges, tremblements
- Status:
 - afébrile, normocarde et normotendue
 - neuro: désorientée, ralentissement psychomoteur
 - mydriase
 - myoclonies généralisées aux 4 membres + hypertonie rigide
- Suspicion clinique de syndrome sérotoninergique → transfert aux urgences

Traitement

Dépression

- **escitalopram** (Cipralex®) 10 mg 2x/j

HIV

- **darunavir** (Prezista®) 600 mg 2x/j **dès le 25.04**
- **ritonavir** (Norvir®) 100 mg 2x/j **dès le 25.04**
- **emtricitabine + tenofovir** (Truvada®) 1 cpr/j dès le 25.04

Dépendance

- **morphine** (Kapanol®) 340 mg matin + 320 mg soir

RGO

- **esoméprazole** (Nexium®) 40 mg/j **dès le 22.04**

Autres

- **atovaquone** (Wellvone®), **norfloxacine** (Noroxin®), **oxazépam** (Anxiolit®), **flunitrazépam** (Rohypnol®), **spironolactone** (Aldactone®), **torasémide**, **lactilol** (Importal®), **salmeterol + fluticasone** (Seretide®), **mométasone** (Nasonex®)

Médicaments associés à un syndrome sérotoninergique

Antidépresseurs

- SSRI, IMAO, Autres

Analgésiques

- Fentanyl, Tramadol, Dextrométhophan...

Antiémétiques

- Setrons, Métopoclopramide

Autres

- Drogues: LSD, ecstasy
- Phytothérapie: ginseng, millepertuis

Interactions

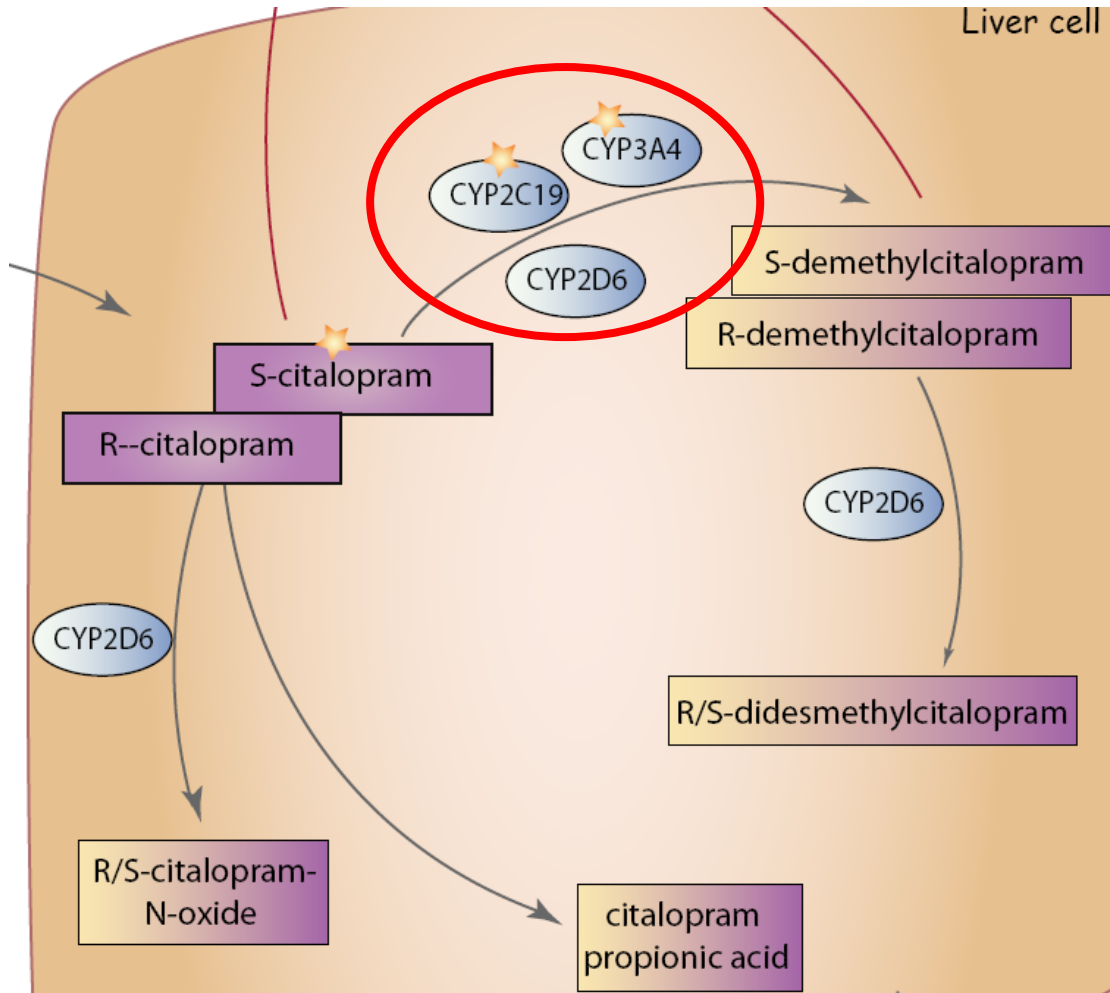
- Pharmacocinétique: citalopram + fluconazole
- Pharmacodynamique: tramadol + SSRI

Que s'est-il passé?

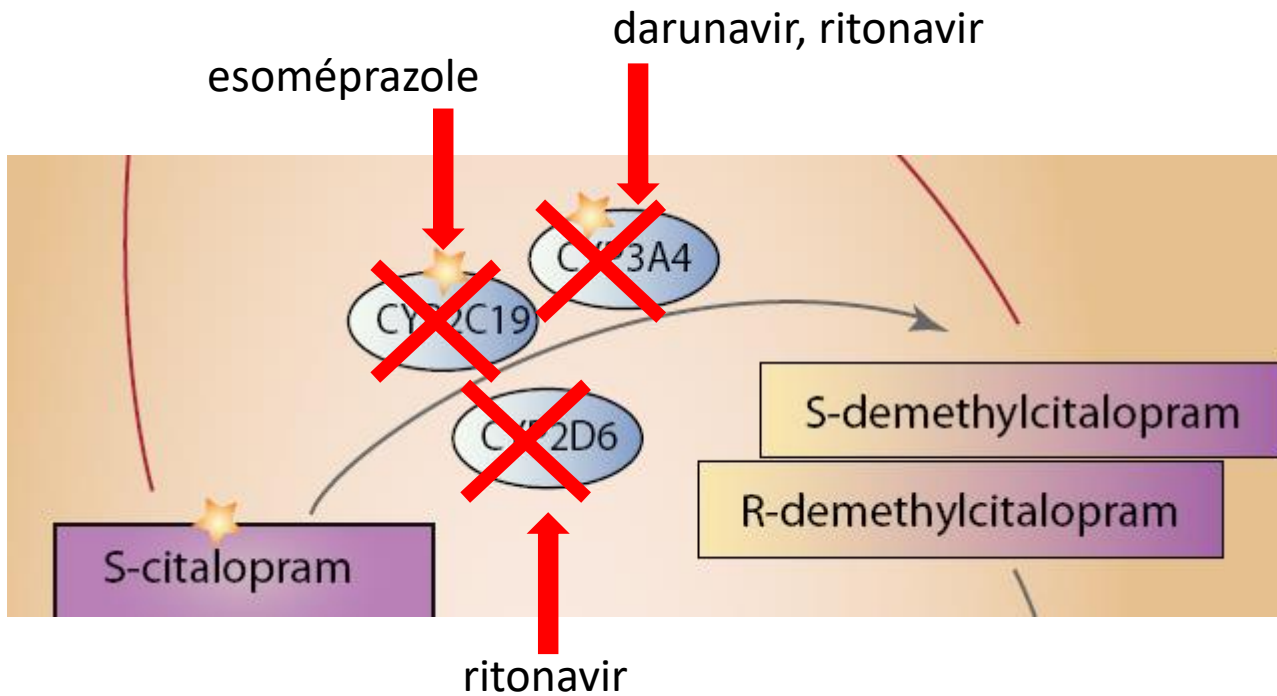
Syndrome sérotoninergique sous escitalopram en raison de:

- Interaction pharmacodynamique
- Interaction pharmacocinétique
- Les 2

Métabolisme escitalopram



Dans ce cas

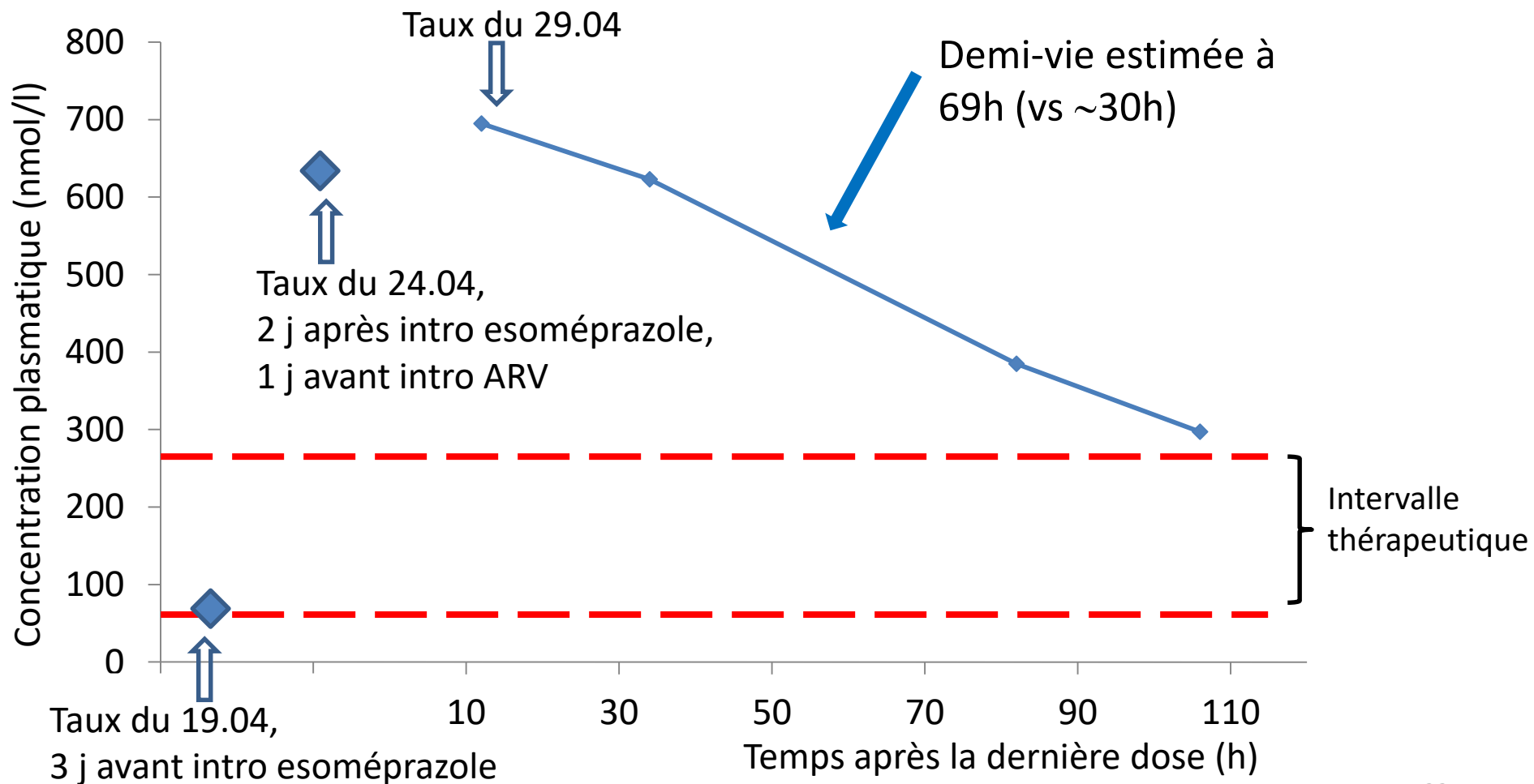


↑ Concentration
escitalopram

↑ « tonus »
sérotoninergique

Syndrome
sérotoninergique

Suivi des taux plasmatiques d'escitalopram



Génotype & phénotype

Enzyme	Génotype	Phénotype prédit
CYP2C9	*1/*1	Bon métaboliseur
CYP2C19	*1/*2	Bon métaboliseur
CYP2D6	*5/*10	Métaboliseur intermédiaire
CYP3A4	-	-

CYP2C19: allèle *2 associé à une perte d'activité

CYP2D6: allèle *5 associé à une perte d'activité
allèle *10 associé à une activité intermédiaire

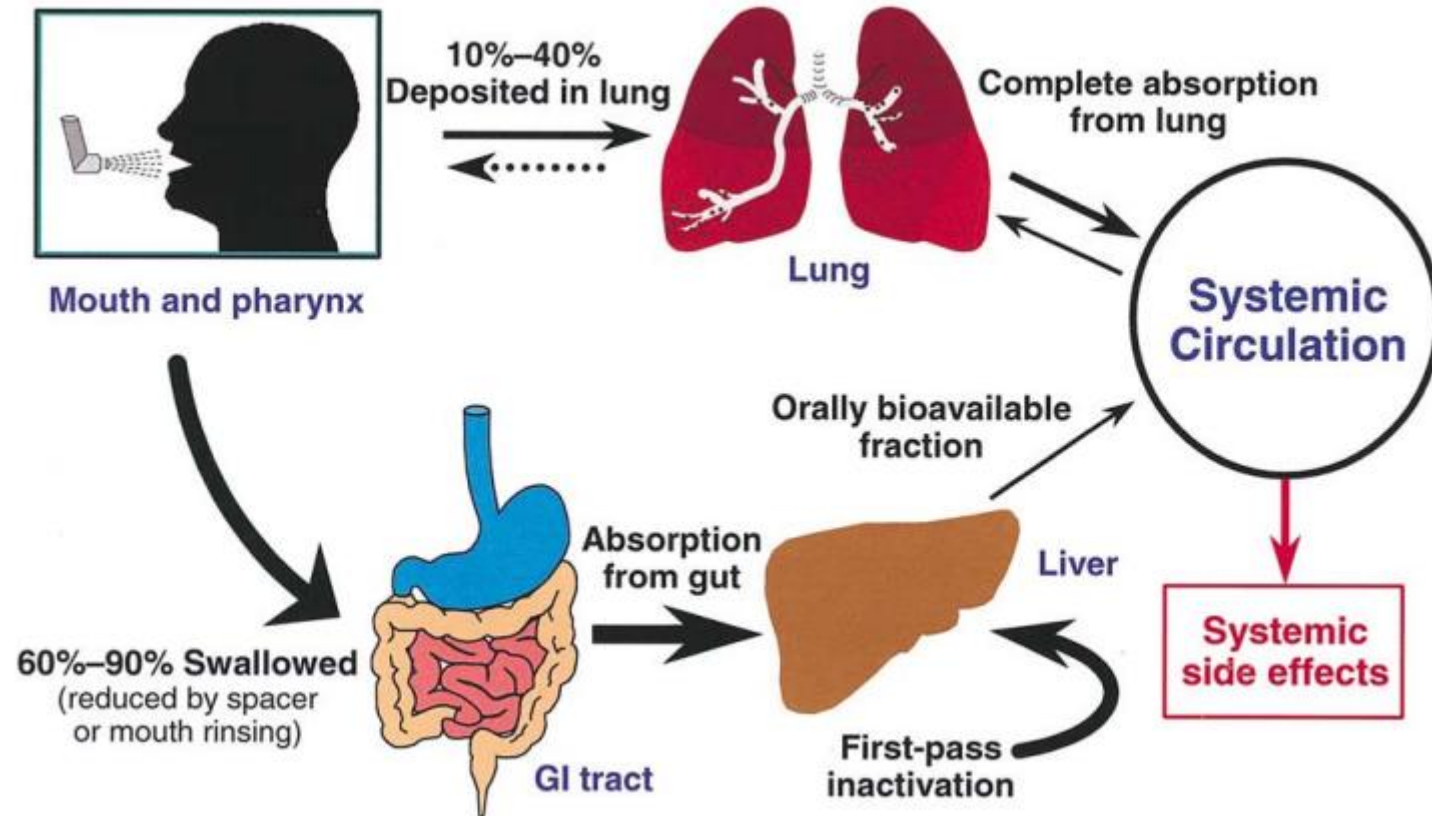
Vignette clinique 2

- Patient VIH+
- Traitement au long cours par Genvoya[®] (elvitégravir, cobicistat, emtricitabine et ténofovir alafenamide)
- Il vient vous voir en raison d'un asthme non suffisamment soulagé par Ventolin[®] (salbutamol)
- Vous décidez d'introduire un corticostéroïde inhalé, vous avez l'habitude de prescrire de l'Axotide[®] (fluticasone)

Que faire?

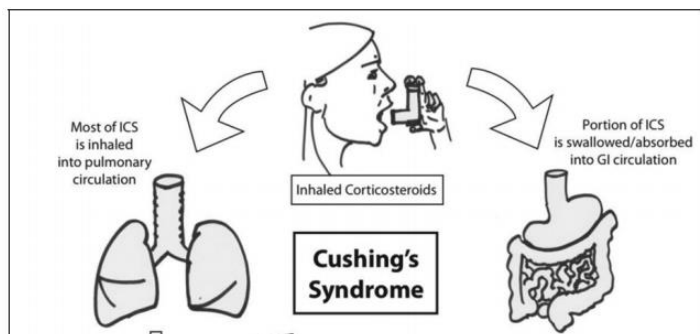
- Rien, pas de risque d'interaction avec un traitement inhalé
- Je change de stéroïde
- J'appelle l'infectiologue pour changer d'antirétroviral

Devenir d'un corticostéroïde inhalé



Biodisponibilité orale

- Attention aux interactions!



Beclométasone semble être une meilleure alternative (non métabolisée)

Corticosteroid Agent	Route of Administration	Number of Cases (reference)
Budesonide	Inhaled	6 (5, 8, 9, 10)
Budesonide	Oral	1 (7)
Fluticasone	Inhaled	30 (5, 11)
Fluticasone	Intranasal	3 (5)
Triamcinolone	Intramuscular injection	1 (12)
Triamcinolone	Intra-articular injection	17 (14)

is suppressed

in steady state

Corticostéroïdes

	17-BMP (ref.)	Beclometasone dipropionate	Budesonide	Ciclesonide	Flunisolide
RRA*	1345 [45]	43 [45]	855 [46]	1212 (Des-CIC) [2]	180 [2]
Lipophilicity [†]	ND	1.3 [49]	1.9 [49]	4.08–5.32 [49]	1.1 [49]
Half-life (h) [†]	2.7 [50]	0.5 [50]	2–3 [51–53]	0.36 [54]	1–2 [55]
Pb (%)	94–96 [61]	87 [45,62]	85–90 [52,53]	99 [54]	80 [55]
Metabolism	ND	Esterase & 3A4 [45,61,66]	3A4 [52,53]	CIC: esterase Des-CIC: 3A4, 2D6 [54]	Glucuronidation, sulfation [55]
F_{oral} (%)	41 [50]	~0 [50]	10 [52]	<1 [54]	20 [55]

	Fluticasone furoate	Fluticasone propionate	Mometasone furoate	Triamcinolone acetonide
RRA*	2990 [47]	1910 [5]	2200 [48]	233 [2]
Lipophilicity [†]	ND	3.4–3.46 [7,49]	2.1–3.49 [7,49]	0.2 [49]
Half-life (h) [†]	15.3 [56]	7.8 [57]	5 [58,59]	3.6 [60]
Pb (%)	99.4 [63]	99 [57]	98–99 [58,59]	68–71 [64,65]
Metabolism	3A4 [63]	3A4 [57]	P450 3A4 [58,59]	6 β -hydroxylation [64,65]
F_{oral} (%)	1.26 [63]	<1 [57]	<0.1 [58,59]	23 [64,65]

Vignette clinique 3

- Patiente greffée rénale sous ciclosporine
- Aussi connue pour une hypercholestérolémie avec indication à débiter un traitement hypolipémiant
- Refuse un traitement par statine
- Sur conseil d'une amie, souhaite tester un traitement par levure de riz rouge

Que lui conseillez-vous?

- Vous donnez votre accord, la levure de riz rouge est un complément alimentaire, aucun risque
- Vous essayez de la convaincre d'opter pour de la pravastatine
- Simvastatine

Levure de riz rouge

- Provient de la fermentation du riz par la levure *Monascus purpureus*
- Contient des monacolines comme principes actifs: inhibent HMG CoA reductase
 - Monacoline K = lovastatine
- Législation: complément alimentaire en EU (max 10 mg de lovastatine), interdit en CH et US
- Teneur variable en lovastatine: 0.1 à 10 mg/caps

-34%



Nature's Plus Levure de Riz Rouge Libération Prolongée 30 comprimés

★★★★★
42 avis

Complément alimentaire à base de levure de riz rouge, à libération prolongée. [+ infos](#)

Laboratoire : Natures Plus

22,90 €

au lieu de 34,90 €

Quantité : - 1 +

AJOUTER AU PANIER

+1,38 € dans ma cagnotte (soit 6%)

Paiement sécurisé

Des professionnels à votre écoute.

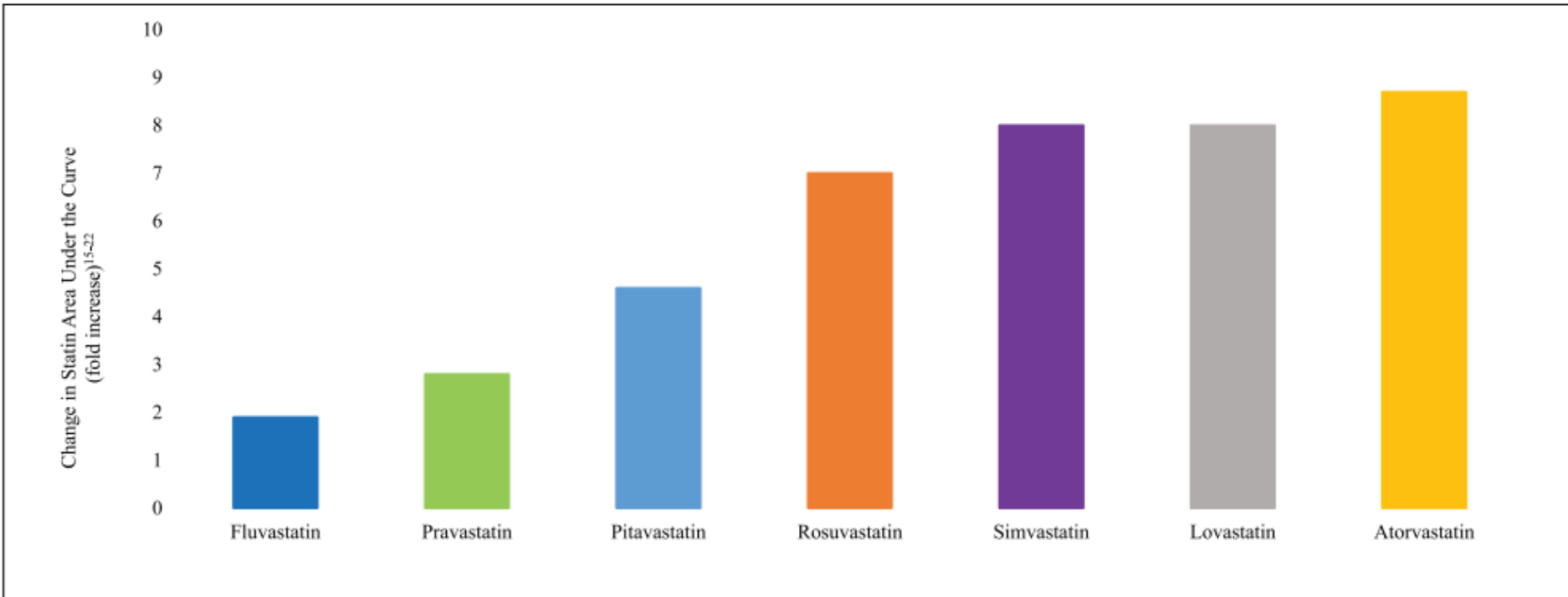
Livraison gratuite*
à partir de 49,00 €
Expédition en 24/48h

Service client :
09 72 39 04 44
(prix d'un appel local)

Statines et métabolisme

	Atorvastatin	Cerivastatin ^a	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Simvastatin	Rosuvastatin	Pitavastatin [Ref. 27]
Optimal time of dosing	Any time of day	Evening [Ref. 74]	Bedtime	With meals morning and evening	Bedtime	Evening	Any time of day	na
Bioavailability (%)	12	60 [Ref. 9]	24	5	18	5	20	~80
Solubility	Lipophilic	Lipophilic [Ref. 24]	Lipophilic	Lipophilic	Hydrophilic	Lipophilic	Hydrophilic	Lipophilic
Effect of food	Bioavailability decreased	No effect	Bioavailability decreased	Bioavailability increased	Bioavailability decreased	No effect	No effect	na
Protein binding (%)	98	>99 [Ref. 9]	>98	>95	~50	95–98	90	96
Active metabolites	✓	✓ [Ref. 9]	x	✓	x	✓	Minor	Minor
Elimination half-life (h)	14	2.5 [Ref. 9]	1.2	3	1.8	2	19	11
CYP450 metabolism and isoenzyme	✓ 3A4	✓ 3A4, 2C8 [Ref. 9]	✓ 2C9	✓ 3A4	x	✓ 3A4	Limited	Limited
Renal excretion (%)	<5	30 [Ref. 9]	6	10	20	13	10	na

Impact cyclosporine sur PK statines



RHABDOMYOLYSIS DUE TO RED YEAST RICE (*Monascus purpureus*) IN A RENAL TRANSPLANT RECIPIENT

G. V. RAMESH PRASAD,^{1,3} TIMOTHY WONG,² GALO MELITON,¹ AND SALMA BHALOO²

1200

TRANSPLANTATION

Vol. 74, No. 8

- Femme de 28 ans greffée rénale 6 ans auparavant
 - Sous ciclosporine
 - Indication à une statine mais refus
- Analyse de routine 4 mois + tard
 - Créatine phosphokinase à 1050 U/L (N 0–130 U/L)
 - A reconnu la consommation de levure de riz rouge depuis 2 mois
- L'arrêt a permis une baisse des CPK à 600 U/L en 2 semaines

QUELS LOGICIELS UTILISER?

Logiciels d'interactions

- Plusieurs logiciels disponibles +/- payants
- Exemples:
 - Lexi-Interact®
 - Drug-Reax (Micromedex®)
 - Pharmavista®
 - Epocrates Rx®
 - Drug Interaction Checker®
 - Etc.

Prévalence des IA détectées par les logiciels

- Très variable selon la population, le type de service
- ≥ 1 interaction chez 17 à 78% des patients selon les études
 - 17% aux urgences
 - $\sim 60\%$ chez les patients cardiaques et/ou d'âge gériatrique
- Problématique: toutes ne sont pas forcément pertinentes!

Relevance clinique

Table 3 Studies which have compared electronic evaluation of potential DDIs with clinical assessment of their relevancy

Author (year)	DDI screening software used	Patient population	Number of patients	Number of DDIs according to DDI software	Clinical relevance
Vonbach et al. (2007) [43]	Pharmavista®	Internal medicine ward	502 (hospitalization) 792 (discharge)	During hospitalization: Total number of DDIs: 567 Discharge: Total number of DDIs: 392	During hospitalization: <u>Clinically relevant: 419 (74 %) 74%</u> Discharge: Clinically relevant: 258 (66 %) *Clinical relevance assessed by clinical pharmacist in case of discrepancies clinical team was consulted and assessed with Stockley's Drug Interactions
Bertoli et al. (2010) [44]	Pharmavista®	General medical (median age 69 (54–85) years; male 47 %)	200	Total number of DDIs in 125 patients; 1.9 DDIs per patient	73 % (272) were clinically relevant of all detected DDIs: 100 % of major DDIs, 88 % of moderate DDIs and 62 % of minor DDIs.
Taegtmeier et al. (2012) [45]	Pharmavista®	Surgical patients	303	Total: 1370	Assessment by clinical pharmacologists: 359 Overlap between clinician's assessment and software of the identified DDIs was <u>11 % (147) 11%</u>
Marusic et al. (2013) [46]	Lexi-Interact®	Internal medicine (median age 72 (65–91) years; male 43.7 %)	222	Total number of DDIs in 190 patients; median number of DDIs per patient: 5 (0–22)	Actual DDIs in 21 (9.5 %) patients In 19 resulting in ADR.
Smithburger et al. (2010) [47]	Micromedex® Lexi-Interact®	Intensive case	400	Total: 1150 Unique drug pairs: 458 Severe: 34 (7.4 %)	Severe according to the critical care pharmacist: 6.6 % >30 % disagreement between software evaluation and clinical assessment for severe DDIs
Dallenbach et al. (2007) [48]	ePocrates RX®	Outpatient clinic (median age 39 (16–94) years; male 46 %)	591	Prevalence of DDIs: 23 % (135/591)	Overlap between clinician's assessment and software of the identified DDIs was 81 % (77–85 %). Specificity was 88 % (86–89 %)

Comparaison de 4 logiciels

UpToDate®

Lexicomp® Drug Interactions

<https://www.uptodate.com/drug-interactions/#di-druglist>



http://www.theriaque.org/apps/interaction/itr_ordonnance.php

epocrates®
an athenahealth service

DRUGS

DISEASES

INTERACTION CHECK

<https://online.epocrates.com/interaction-check>

compendium.ch®
by HCI Solutions



Interactions

<https://compendium.ch/ia/fr>

X Avoid combination	C Monitor therapy	A No known interaction
D Consider therapy modification	B No action needed	<i>More about Risk Ratings</i> ▼

UpToDate®

Lexicomp® Drug Interactions

Add items to your list by searching below.

ITEM LIST

Clear List
Analyze

Amiodarone

Acenocoumarol

Display complete list of interactions for an individual item by clicking item name.

1 Result

D

Acenocoumarol (Vitamin K Antagonists)

Amiodarone

DISCLAIMER: Readers are advised that decisions regarding drug t

Résumé de l'effet: l'amiodarone augmente les concentrations et donc l'effet

Title Vit: anticoagulant des AVK

Risk Ra

Summary Amiodarone may enhance the anticoagulant effect of Vitamin K Antagonists. Amiodarone may increase the serum concentration of Vitamin K Antagonists. **Severity** Major **Onset** Delayed **Reliability** Good

Patier though initiatic **Prise en charge: surveiller les signes d'une sur-anticoagulation. Une baisse empirique de la posologie de warfarine de 30-50% peut être considérée**

* 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 Elderly patients (average age = 76 years) stable on warfarin therapy had more than twice the risk of requiring hospitalization due to a hemorrhage within 30 days of starting amiodarone as compared to similar patients who did not receive amiodarone (0.8% vs. 0.3%; $OR=2.45$) in an observational study of 7,124 warfarin-treated patients being started on amiodarone and 7,124 matched controls.¹ The data used in this study (7-day follow-up vs. a 30-day follow-up); though it is not clear the extent to which these or other design/demographic factors contributed to the different conclusions between these two observational studies.

Several published case reports or case series describe an increase in the hypoprothrombinemic effects of warfarin (and other coumarin derivatives, including acenocoumarol) following the addition of amiodarone.^{3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19} A doubling of the prothrombin time has been reported in some cases. The effects typically take at least one week to become apparent, and may increase over the course of the next several weeks. Likewise, the reversal of the effects following discontinuation of the amiodarone may take several weeks. The primary mechanism of these interactions is likely related to the ability of amiodarone to inhibit one or more of the enzymes responsible for warfarin and acenocoumarol metabolism.²⁰ The iodine content of amiodarone may, following chronic dosing, cause hyperthyroidism which may in turn alter the body's sensitivity to warfarin.

Footn **Références bibliographiques**

1. Lar... [PubMed 23664078]
2. Zhang K, Young C, Berger J. Administrative claims analysis of the relationship between warfarin use and risk of hemorrhage including drug-drug and drug-disease interactions. *J Manag Care Pharm.* 2006;12(8):640-648. [PubMed 17269842]
3. Martinowitz U, Rabinovich J, Goldfarb D, et al. Interaction between warfarin sodium and amiodarone. *N Engl J Med.* 1981;304(11):671-672. [PubMed 7453749]
4. Rees A, Dalal JJ, Reid PG, et al. Dangers of amiodarone and anticoagulant treatment. *Br Med J.* 1981;282(6278):1756-1757. [PubMed 6786610]
5. Serlin MJ, Sibeon RG, Green GJ. Dangers of amiodarone and anticoagulant treatment. *Br Med J.* 1981;283(6283):58. [PubMed 6788267]
6. Hamer A, Peter T, Mandel WJ, et al. The potentiation of warfarin anticoagulation by amiodarone. *Circulation.* 1982;65(5):1025-1029. [PubMed 7074739]
7. McGovern B, Garan H, Kelly E, et al. Adverse reactions during treatment with amiodarone. *Br Med J.* 1983;287(6386):175-180. [PubMed 6409240]



ANALYSE INTERACTION (IN)COMPATIBILITÉ

Détecter les interactions médicamenteuses cliniquement significatives et analyser l'ordonnance en fonction du terrain physiopathologique du patient.

NB: vous n'êtes pas obligé de rentrer le profil du patient
vous pouvez directement saisir la spécialité prescrite.
seuls les critères avec une * sont obligatoires

Afficher les spécialités supprimées (NSFP)

Profil patient activé Oui Non

CORDARONE 200MG CPR
WARFARIN SODIUM 1MG/ML SUSP BUV FL

Analyser

Alerte(s) patient(s)

Interaction(s) médicamenteuse(s) cliniquement significative(s)

TOUTES LES INFOS

0 INFO(S) GENERALE(S)

0 CONTRE INDICATION(S)

0 ASSOCIATION(S) DECONSEILLEE(S)

1 PRECAUTION(S) D'EMPLOI

0 A PRENDRE EN COMPTE

Interaction(s) alimentaire(s)

Redondance(s)

0 REDONDANCE

Premier terme	AMIODARONE
Spécialité(s)	CORDARONE 200MG CPR
Dose(s) et voie(s) d'administration(s)	Dose non définie SYSTEMIQUE
Second terme	ANTIVITAMINES K
Spécialité(s)	WARFARIN SODIUM 1MG/ML SUSP BUV FL
Dose(s) et voie(s) d'administration(s)	Dose non définie ORALE
Sens de l'interaction	ACTION DU 1er TERME SUR LE 2nd TERME
Mécanisme(s) de l'interaction	AUGMENTATION D'EFFICACITE DU 2nd TERME AUGMENTATION DE TOXICITE DU 2nd TERME
Réf. officielle(s) [⊕]	Thesaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm n°28 du 18/05/2018
<p>1. Thesaurus : référentiel national des interactions médicamenteuses ansm</p> <p>AMIODARONE + ANTIVITAMINES K (acénocoumarol, fluindione, (phénindione nsfp), (tiocloमारol nsfp), warfarine)</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : augmentation de l'effet de l'antivitamine Ket du risque hémorragique.</p> <p>- Niveau de contrainte : précaution d'emploi.</p> <p>- Conduite à tenir : contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par l'amiodarone et 8 jours après son arrêt.</p> <p>2. Informations Thériaque</p> <p>La phénindione et le tiocloमारol n'apparaissent plus dans le Thesaurus (Thesaurus interactions ansm du 12/08/2016). Le tiocloमारol, ancien AVK, disparaît du livret (Thesaurus interactions du 16/03/2012).</p> <p>Le mécanisme de cette interaction correspond probablement à l'inhibition du métabolisme des AVK par l'amiodarone.</p> <p>Références bibliographiques (par ordre chronologique) :</p> <p>- Caraco Y, Chjek-Shaul T. The incidence and clinical significance of amiodarone and acenocoumarol interaction. Thromb Haemostasis 1991 ; 1989 ; 62 : 906-8. - Heimark LD, Wienkers L, Kunze K et al. The mechanism of the interaction between amiodarone and warfarin in humans. Clin Pharmacol Ther 1992 ; 51 : 398-407.</p>	

Add a Drug:

Selected Drugs

[Clear All](#)

Cordarone
amiodarone



warfarin
generic



m✓ MultiCheck Results - 1 Interaction



Monitor/Modify Tx

Cordarone (amiodarone) + warfarin (generic)

Monitor/Modify Tx

amiodarone + warfarin

decr. warfarin dose 33-50%, monitor INR: combo may incr. warfarin levels, risk of bleeding, other adverse effects (hepatic metab. inhibited)

Login

Veillez utiliser comme nom d'utilisateur l'adresse e-mail que vous avez communiquée au moment de l'enregistrement. Si vous avez oublié votre mot de passe, vous pouvez utiliser le lien de réactivation. Comme alternative, les professionnels de la santé déjà enregistrés ont la possibilité d'utiliser leur carte HPC (Health Professional Card), de la FMH ou de pharماسuisse.

Nom d'utilisateur/e-mail (ou GLN) GLN?

Mot de passe oublié?

Conserver mes données

Entrez un nom, un principe actif ou une indication probable

Recherche



Identa



Interactions



Favoris



Options



Aide



Update



Classification
thérapeutique



Index des principes
actifs



Registre des firmes



Annexe

Produits (2)

CORDARONE cpr 200 mg

Amiodarone



SINTROM 4 cpr 4 mg

Acénocoumarol



Interactions (1)

Antivitamines K - Amiodarone

effet accru des antivitamines K - risque d'hémorragies: surveillance/adaptation

Antivitamines K - Amiodarone

effet accru des antivitamines K - risque d'hémorragies: surveillance/adaptation

Antivitamines K	Amiodarone
SINTROM 4 cpr 4 mg	CORDARONE cpr 200 mg

Effet

L'amiodarone peut renforcer de manière variable l'effet des antivitamines K. Des complications hémorragiques peuvent se produire. Selon les circonstances, cet effet se manifeste après quelques jours ou quelques semaines d'un traitement concomitant et peut persister plusieurs semaines après l'arrêt de l'amiodarone.

L'amiodarone et ses métabolites inhibent le CYP2C9 et le CYP3A4 et ainsi le métabolisme oxydatif des antivitamines K.

Mécanisme

L'amiodarone et ses métabolites inhibent le CYP2C9 et le CYP3A4 et ainsi le métabolisme oxydatif des antivitamines K. Comme l'amiodarone a une très longue demi-vie (25–100 jours) et qu'elle s'accumule lentement dans le tissu adipeux, un équilibre ne s'établit qu'après plusieurs semaines: chez 70 patients, une élévation de l'INR à plus de 5 est survenue principalement pendant les 12 premières semaines d'un traitement concomitant par amiodarone et warfarine, mais aussi de façon isolée jusqu'à la 68^{ème} semaine; la période d'observation était de 80 semaines.

Conseils

Conseils

L'INR sera contrôlé avec un soin particulier pendant les 12 premières semaines d'un traitement par l'amiodarone, et la posologie des antivitamines K réduite si nécessaire. Dans les études cliniques et en fonction de la posologie de l'amiodarone, la warfarine nécessitait une diminution de ses doses allant de 6 à 65% et en moyenne d'environ 20%. L'INR

antivitamines K augmentée progressivement à nouveau.

Remarques

Il faut être attentif à un risque accru d'hémorragies dans les cas suivants: patients âgés, troubles de la fonction hépatique, insuffisance rénale, troubles de la coagulation, lésions vasculaires, hémorragies intracrâniennes, dénutrition, faible poids corporel, bronchiectasies, antécédents d'hémorragies pulmonaires, reflux gastro-oesophagien, endocardite.

Littérature

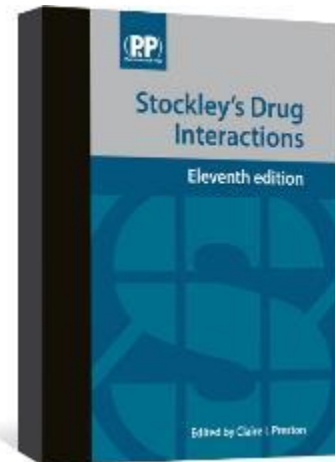
- Almog, S. et al., Eur. J. Clin. Pharmacol. 28, 257-261 (1985)
- Cheung, B. et al., Br. Med. J. 312, 107-108 (1996)
- Fachinformation Cordarex(R), Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2016)
- Hamer, A. et al., Circulation 65, 1025-1029 (1982)
- Heimark, L.D. et al., Clin. Pharmacol. Ther. 51, 398-407 (1992)

Méthodologie

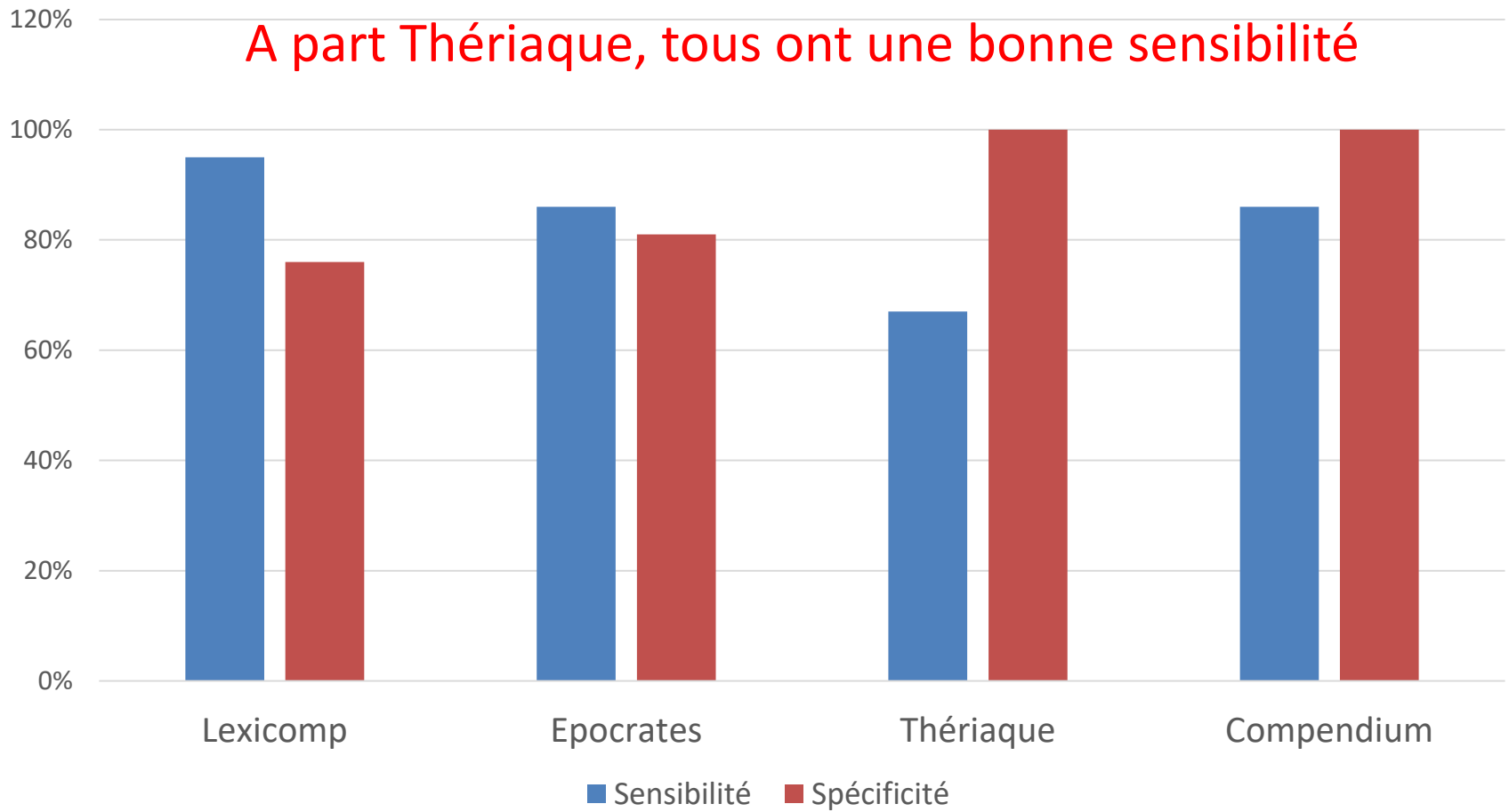
- Evaluation des performances
 - Quantitatives (sensibilité, spécificité)
 - Semi-quantitatives (contenu des monographies: mécanisme, sévérité, recommandation, bibliographie etc.)
 - Qualitatives (ergonomie, présentation, etc.)

Méthodologie (2)

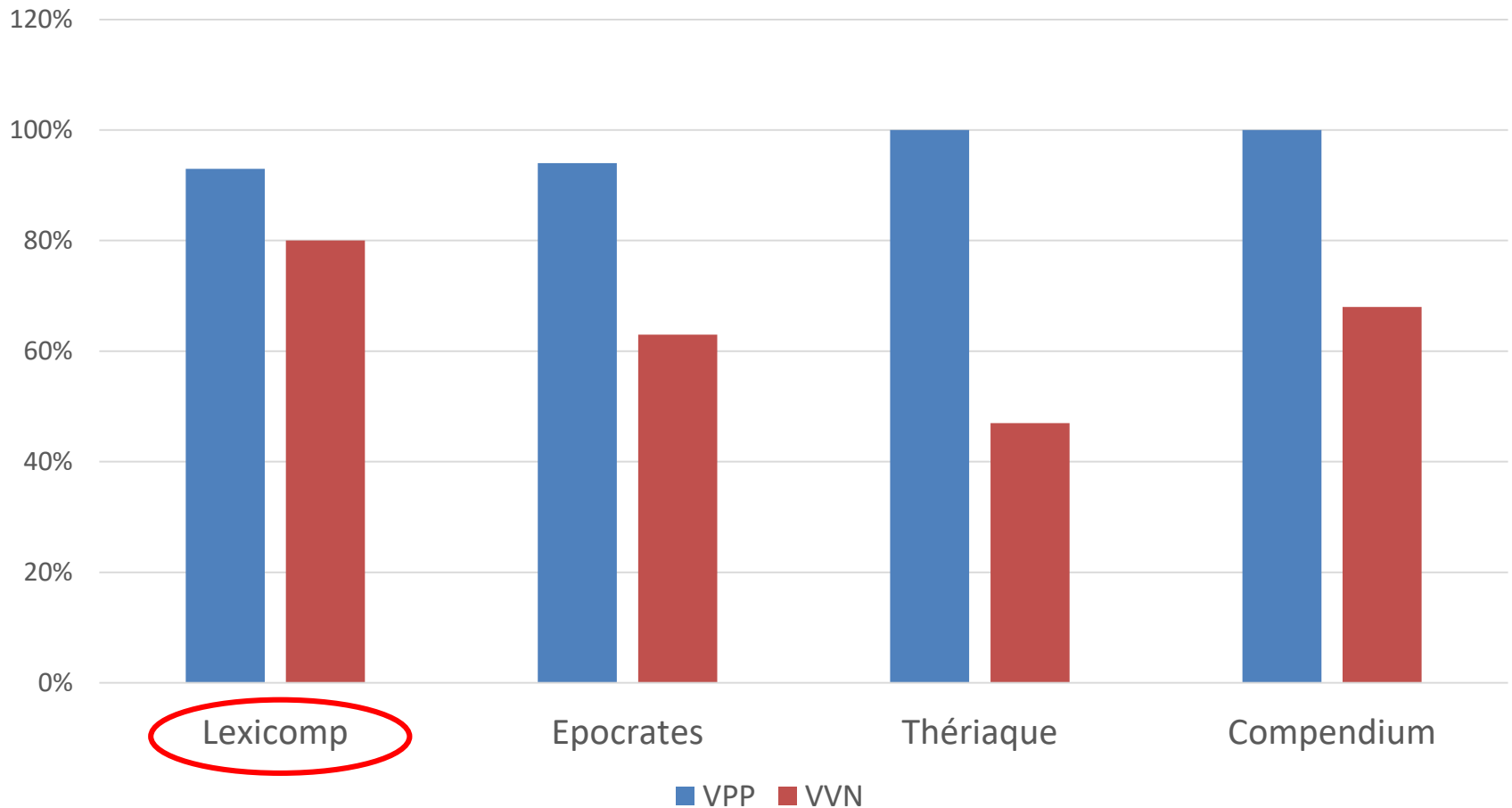
- 21 paires sans interaction, exemples:
 - Tramadol-ibuprofène, rivaroxaban-tamsulosine
- 73 paires avec interaction, exemples:
 - méthadone-clarithromycine, tramadol-mirtazapine, rivaroxaban-ritonavir
- Pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques
- Validation sur la base d'un ouvrage de référence



Résultats quantitatifs



Résultats quantitatifs (2)



Résultats semi-quantitatifs

Paramètre	Logiciel vainqueur
Effet de l'interaction	Lexicomp
Mécanisme impliqué	Lexicomp ≈ Compendium
Délai d'apparition	Compendium
Recommandation	Compendium
Sévérité	Lexicomp
Références bibliographiques	Lexicomp
Identification de la paire versus extrapolation	Lexicomp ≈ Compendium



Lexicomp est le meilleur logiciel sur ces aspects

Résultats qualitatifs

	Lexicomp	Epocrates	Thériaque	Compendium
Recherche DCI	✓	✓		
Recherche nom commercial	✓	✓	✓	✓
Phytothérapie	✓		✓*	✓*
Monographie	✓		✓	✓
Bibliographie	✓		✓	✓
Disponibilité	Payant	Gratuit	Gratuit	Gratuit
Version mobile	✓	✓		
Langue	Anglais	Anglais	Français	Français/ Allemand

* Si commercialisé comme phytomédicament

Limitations

- Ne fonctionnent que par paires
- Certaines interactions pas pertinentes (trop sensible?)
- Difficile d'avoir une synthèse chez un patient polymédiqué

Vignette clinique 1

UpToDate®

Lexicomp® Drug Interactions

Add items to your list by searching below.

ITEM LIST

Clear List Analyze

- [Escitalopram](#)
- [Darunavir](#)
- [Ritonavir](#)
- [Truvada](#)
- [Morphine \(Systemic\)](#)
- [Esomeprazole](#)
- [Atovaquone](#)
- [Norfloxacin](#)
- [Oxazepam](#)
- [Flunitrazepam](#)

Display complete list of interactions for an individual item by clicking item name.

X	Avoid combination	C	Monitor therapy
D	Consider therapy modification	B	No action needed

25 Results

X	Fluticasone and Salmeterol (Salmeterol) Darunavir (CYP3A4 Inhibitors (Strong))
X	Fluticasone and Salmeterol (Salmeterol) Ritonavir (CYP3A4 Inhibitors (Strong))
D	Darunavir (CYP3A4 Substrates (High risk with Inhibitors)) Ritonavir (CYP3A4 Inhibitors (Strong))
D	Darunavir (Protease Inhibitors) Ritonavir (Protease Inhibitors)
D	Flunitrazepam Morphine (Systemic) (CNS Depressants)
D	Flunitrazepam Oxazepam (CNS Depressants)
D	Morphine (Systemic) (Opioid Analgesics) Oxazepam (CNS Depressants)
C	Atovaquone Ritonavir
C	Escitalopram (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) Flunitrazepam (CNS Depressants)
C	Escitalopram (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) Morphine (Systemic) (CNS Depressants)
C	Escitalopram (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) Oxazepam (CNS Depressants)
C	Escitalopram (Serotonin Modulators) Morphine (Systemic) (Opioid Analgesics)
C	Mometasone (Nasal) Darunavir (CYP3A4 Inhibitors (Strong))
C	Mometasone (Nasal)

NOTE: This tool does not address chemical compatibility related to I.V. drug preparation or administration.

Autres outils

Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp)

Substrats des cytochromes P450 et de la Pgp

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
acénocoumarol									
acide méfenamique									
acide valproïque									
agomelatine									
alfentanil									
alprazolam									
amiodarone									
amitriptyline									
amiodipine									
apiban									
aripiprazole									
artéméthér									
atazanavir									
atomaxétine									
atrovastatine									
bisoprolol									
bocoprevir									
bortézomib									
bosentan									
bromocriptine									
buprénorphine									
bupropion									
caféine									
cannabidiol									
carbamazépine									
carvédilol									
cécécobix									
ceiprolol									
chlorphéniramine									
ciclosporine									
citalopram									
clarithromycine									
clobazam									
clomipramine									
clonazépam									
clodogrel									
clozapine									
cobisistat									
codéine									
colchicine									
cortisol									
cyclophosphamide									
dabigatran									
daclatasvir									
darunavir									
dasabuvir									
dasatinib									
désogestrel									
dexaméthasone									
détraméthorphane									
diazépam									
diclofénac									
dienogest									
digoxine									
dihydrocodéine									
dihydroergotamine									
diltiazem									
diphényhydramine									
docétaxel									
dolutégravir									
donépézil									
dronédarone									
duloxétine									
dutastéride									
ecstasy (MDMA)									
edoxaban									
efavirenz									
elvtégravir									
éméprazole									
erlotinib									
érythromycine									
ésoméprazole									
éthanol									
éthinyloestradiol									
éthosuximide									
étoposide									
étravirine									
everolimus									
fébamate									
félopidine									
fentanyl									
fétoxfénadine									
amiodarone									
flécaïcoxib									
fluoétine									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									
fluvoxamine									
fluticasone									
fluvastatine									

Antiviraux

- VIH: <https://www.hiv-druginteractions.org/>
- Hépatite C: <https://www.hep-druginteractions.org/>
- Développé par l'université de Liverpool
- Accès gratuit sans login
- App gratuites



Do Not Coadminister

Darunavir + ritonavir

Rivaroxaban

Quality of Evidence: Very Low

Summary:

Coadministration has not been studied and the use of rivaroxaban is not recommended with HIV protease inhibitors. These active substances are strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp and therefore may increase rivaroxaban plasma concentrations to a clinically relevant degree which may lead to an increased bleeding risk.

Description:

Coadministration has not been studied. Co-administration of boosted darunavir with rivaroxaban may increase concentrations of the anticoagulant due to CYP3A and/or P-gp inhibition. The use of boosted darunavir and this anticoagulant is not recommended.

Prezista Summary of Product Characteristics, Janssen-Cilag Ltd, July 2018.

Concentrations of rivaroxaban may be increased when co-administered with darunavir/ritonavir. Concomitant use of rivaroxaban and darunavir/ritonavir is not recommended.

Prezista Prescribing Information, Janssen Pharmaceuticals Inc, January 2018.

About Us

Support Us

ns

Interactions

ew

ster

avir



Search HIV

A-Z

Abacavir

Atazanavir

Atazanavir

Atazanavir

Bictegravir

Darunavir

Darunavir

Darunavir

Lipid-Lowering Treatment Selector

Charts revised October 2018. Full information available at www.hiv-druginteractions.org

For personal use only. Not for distribution. For personal use only. Not for distribution. For personal use only. Not for distribution. For personal use only. Not for distribution.

		ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV	E/C/F/TAF	E/C/F/TDF			
Statins	Atorvastatin	↑	↑	↑490%	↓43%	↓37%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑		
	Fluvastatin	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	
	Lovastatin	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	
	Pitavastatin	↑31%	↔	↔	↓11%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	
	Pravastatin	↑	↑81%	↔	↓44%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑
	Rosuvastatin	↑213%	↑48%	↑107%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑38%	↑38%
	Simvastatin	↑	↑	↑	↓68%	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑
Fibrates	Bezafibrate	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Clofibrate	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Fenofibrate	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Gemfibrozil	↓	↓	↓41%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Ezetimibe	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	

Colour Legend

- No clinically significant interaction expected.
- These drugs should not be coadministered.
- Potential interaction which may require a dosage adjustment or close monitoring.
- Potential interaction predicted to be of weak intensity. No *a priori* dosage adjustment is recommended.







Médicaments allongeant le QT

- <https://www.crediblemeds.org/>
- Développé par le centre d'éducation et recherche en thérapeutique à Arizona
- Accès gratuit avec login
- App gratuite

Risk Categories for Drugs that Prolong QT & induce Torsades de Pointes (TdP)

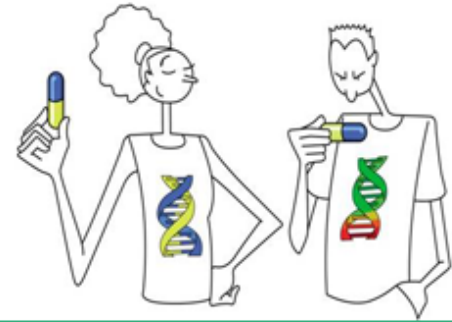
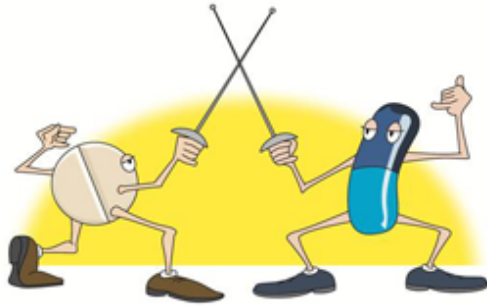
Based on an ongoing and systematic analysis of all available evidence by our Scientific Review Board, CredibleMeds® places drugs into broad categories based on whether each can cause QT prolongation or TdP. Because these actions are highly dependent on the circumstances of each drug's use AND each patient's clinical characteristics, we do not attempt to rank-order the drugs within each category. Therefore, we do not recommend that these lists be used to rank-order the drugs for their relative toxicity.

Select Risk Category - or - Search for Drug of Interest:

AVAILABLE <small>You can filter by</small>	Generic Name(s)	Methadone	CATEGORIES
 Known Risk of TdP	Brand Names (Partial List)	Dolophine, Symoron, Amidone, Methadose, Physeptone, Heptadon	
 Possible Risk of TdP	Current TdP risk category	 Drugs with known TdP risk  Drugs to be avoided by congenital Long QT	
 Conditional Risk of TdP	Conditions for TdP if Conditional Risk Drug	N/A	
 Drugs to Avoid in cLQTS	Main Therapeutic Use(s)	Narcotic dependence, pain	
	Route(s) administered	oral, injection	
	Market Status	On US and non US Market	
	Drug Label	<input checked="" type="checkbox"/> QT increase mentioned <input checked="" type="checkbox"/> TdP cases mentioned	
	<i>ECG Recommendations</i>	No ECG recommendation	
	<i>Warning for cLQTS</i>	None	

Conclusions

- Les logiciels sont une aide appréciable pour la prescription en gardant un œil critique
- Fonctionnent par paires
 - Synthèse difficile en cas de traitement complexe
- Médecine complémentaire, environnement peu pris en compte



PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE CLINIQUES

022/372 99 36

ou

(079/55) 32747

Merci pour votre attention

