
DES CAS SIMPLES
UN PROBLÈME, UNE SOLUTION



CAS 1, PATIENT DE 72 ANS, URG. NEUROVASCULAIRE

Vous contactez le neurologue, le passage de l'IDE n'est peut-être pas la priorité.

- IM rivaroxaban/phenobarbital, carbamazepine → Diminution des concentrations plasmatiques rivaroxaban

VIDAL
Hospital
version 3

Inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante de rivaroxaban et de rifampicine, un puissant inducteur du CYP 3A4, a entraîné une diminution d'environ 50 % de l'ASC moyenne du rivaroxaban, associée à une réduction de ses effets pharmacodynamiques. L'utilisation concomitante de rivaroxaban et d'autres inducteurs puissants du CYP 3A4 (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis (*Hypericum perforatum*), par ex.) peut également entraîner une réduction des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. En conséquence, l'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée à moins que le patient ne bénéficie d'une surveillance étroite des signes et symptômes de thrombose.

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2C8	2E1	3A4/5	Pgp
bocestan									
carbamazépine									
cyclophosphamide									
dexaméthasone									
efavirenz									
éfavirenz									
éthanol									
étravirine									
felbamate									
ifosfamide									
isoniazide									
lansoprazole									
legumes (chou, brocoli)									
méprobamate									
métazole									
millepertuis									
modafinil									
névirapine									
oméprazole									
oxcarbazépine									
phénobarbital									
phénytoïne									
primidone									
rifabutine									
rifampicine									
ritonavir									
tabac (goudrons)									
vinblastine									

INDUCTEURS ENZYMATIQUES PUISSANTS

(apalutamide, carbamazépine, enzalutamide, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone)

+ RIVAROXABAN

Diminution des concentrations plasmatiques de rivaroxaban, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.

Association **DECONSEILLÉE**

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2C8	2E1	3A4/5	Pgp
paroxétine									
phénobarbital									
phenprocoumon									
phénytoïne									
pioglitazone									
proxicam									
posaconazole									
prasugrel									
prednisolone									
primidone									
praguanil									
prométhazine									
propafénone									
propofol									
propranolol									
quetiapine									
quinidine									
quinine									
ranitidine									
rabiprazole									
réboxétine									
répaglinate									
réfabutine									
ripivrine									
risperidone									
ritonavir									
rivaroxaban									

DDI IMPACT OF DRUG-DRUG INTERACTIONS ON DRUG EXPOSURE

AGE
ADULT

SUBSTRATE RIVAROXABAN	Fraction metabolized by each CYP				
	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
	0.35	0	0	0	0

INTERACTOR CARBAMAZEPINE 200-600 MG/D	Induction or inhibition potency with respect to each CYP				
	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
	3.5	0	0.63	0.4	1

AUC RATIO	AUC ^{IM} / AUC ^{EM}	0.45
-----------	---------------------------------------	------

DDI IMPACT OF DRUG-DRUG INTERACTIONS ON DRUG EXPOSURE

AGE
ADULT

SUBSTRATE RIVAROXABAN	Fraction metabolized by each CYP				
	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
	0.35	0	0	0	0

INTERACTOR PHENOBARBITAL 100 MG/D	Induction or inhibition potency with respect to each CYP				
	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
	3.13	0	0	0	0

AUC RATIO	AUC ^{IM} / AUC ^{EM}	0.48
-----------	---------------------------------------	------



Major carBAMazepine ⇌ rivaroxaban
Applies to: carbamazepine, rivaroxaban

GENERALLY AVOID: Coadministration with potent inducers of CYP450 3A4 may significantly decrease the plasma concentrations of rivaroxaban, which is a substrate of the isoenzyme. In a pharmacokinetic study, administration of a single 20 mg dose of rivaroxaban with the potent CYP450 3A4 inducer rifampin (titrated up to 600 mg once daily) resulted in approximately 22% and 50% decreases in mean rivaroxaban peak plasma concentration (C_{max}) and system exposure (AUC), respectively, with parallel decreases in its pharmacodynamic effects.

MANAGEMENT: Concomitant use of rivaroxaban with potent CYP450 3A4 inducers should generally be avoided.

References

1. Cerner Multum, Inc. UK Summary of Product Characteristics.
2. Canadian Pharmacists Association. e-CPS. http://www.pharmacists.ca/function/Subscriptions/ecps.cfm?link=eCPS_quikLink2006.
3. Cerner Multum, Inc. Australian Product Information.



Drug Interaction Checker

Enter a drug, OTC or herbal supplement:
 Print
3 Interactions Found

- Patient Regimen Clear All
- rivaroxaban ✕
 - carbamazepine ✕
 - phenobarbital ✕

Serious - Use Alternative

phenobarbital + rivaroxaban
phenobarbital will decrease the level or effect of rivaroxaban by affecting hepatic/intestinal enzyme CYP3A4 metabolism. Contraindicated.

Monitor Closely

phenobarbital + carbamazepine
phenobarbital will decrease the level or effect of carbamazepine by affecting hepatic/intestinal enzyme CYP3A4 metabolism. Use Caution/Monitor.

carbamazepine + rivaroxaban
carbamazepine decreases levels of rivaroxaban by affecting hepatic/intestinal enzyme CYP3A4 metabolism. Use Caution/Monitor. Avoid concomitant use of rivaroxaban with drugs that are combined P-gp and strong CYP3A4 inducers. Consider increasing the rivaroxaban dose if these drugs must be coadministered.

Major PHENobarbital ⇌ rivaroxaban
Applies to: phenobarbital, rivaroxaban

GENERALLY AVOID: Coadministration with potent inducers of CYP450 3A4 may significantly decrease the plasma concentrations of rivaroxaban, which is a substrate of the isoenzyme. In a pharmacokinetic study, administration of a single 20 mg dose of rivaroxaban with the potent CYP450 3A4 inducer rifampin (titrated up to 600 mg once daily) resulted in approximately 22% and 50% decreases in mean rivaroxaban peak plasma concentration (C_{max}) and system exposure (AUC), respectively, with parallel decreases in its pharmacodynamic effects.

MANAGEMENT: Concomitant use of rivaroxaban with potent CYP450 3A4 inducers should generally be avoided.

References

1. Cerner Multum, Inc. UK Summary of Product Characteristics.
2. Canadian Pharmacists Association. e-CPS. http://www.pharmacists.ca/function/Subscriptions/ecps.cfm?link=eCPS_quikLink2006.
3. Cerner Multum, Inc. Australian Product Information.

CAS 1, PATIENT DE 72 ANS, URG. NEUROVASCULAIRE

Vous gérez l'IM entre **carbamazepine/phenobarbital et rivaroxaban** :



1. Vous proposez un switch pour un AVK (relais encadré par une HBPM) avec un suivi de l'INR.
2. Vous proposez un switch par une HBPM curative en 1 injection. Il n'y a alors plus de problème d'interaction.
3. Vous proposez au neurologue un switch pour un autre anti-épileptique moins pourvoyeur d'IM.
4. Vous avez une autre proposition.

1, S'intéresser au patient et à l'AOD

Nom de la molécule Nom de spécialité	Dabigatran 110mg ou 150mg PRADAXA® gélule	Rivaroxaban 15mg ou 20mg XARELTO® comprimé	Apixaban 2,5mg ou 5mg ELIQUIS® comprimé
Substrat des cytochromes P450 et de la Pgp	Pgp +++	3A4/4+ Pgp+++	3A4/4+ Pgp+++
Adaptation de posologie en fonction des indications	<p>Traitement des TVP et des EP Prévention des récidives chez l'adulte</p> <ul style="list-style-type: none"> Patient ≥ 80 ans ou traitement par Vérapamil : 110mgx2/jour Patient de 75 à 80 ans ou présence d'une gastrite, œsophagite, RGO ou ClCr = 30-50mL/min ou présence d'un risque augmenté de saignement : 150 ou 110mgx2/jour 	<ul style="list-style-type: none"> Si ClCr = 15-49mL/min et si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récidive sous forme d'EP et de TVP : 15mg 1-0-1 de J1 à 21, puis 15mg/jour pendant 6 mois Si dose devait être égale à 10mg : ne rien changer Si ClCr < 15 ml/min : non recommandé Cl : Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif 	<ul style="list-style-type: none"> Aucune d'adaptation de posologie. Cl : Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif
	<p>Prévention d'AVC et d'ES chez des patients atteints de FANV associés à un ou plusieurs facteurs de risques</p> <ul style="list-style-type: none"> Idem traitement des TVP et des EP et prévention des récidives chez l'adulte 	<ul style="list-style-type: none"> Si ClCr 15-49mL/min : 15mg/jour Si ClCr < 15 ml/min : non recommandé Cl : Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif 	<ul style="list-style-type: none"> Si ClCr 30 à 59mL/min : Si créat>133µmol/L + >80ans ou poids<60kg 2,5 mg : 1-0-1 Si ClCr 15-29mL/min : 2,5mg 1-0-1 Cl : Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif

AVC = accident vasculaire cérébral ; ClCr = clairance de la créatinine ; EP = embolie pulmonaire ; ES = Embolie systémique ; ETEV = événement thromboembolique veineux ; FANV = fibrillation atriale non valvulaire ; PTG = prothèse total de genou ; PTH = prothèse total de hanche ; RGO = reflux gastro-œsophagien ; TVP = thrombose veineuse profonde ; Cl = contre-indication

2, S'intéresser à l'inducteur ou l'inhibiteur enzymatique

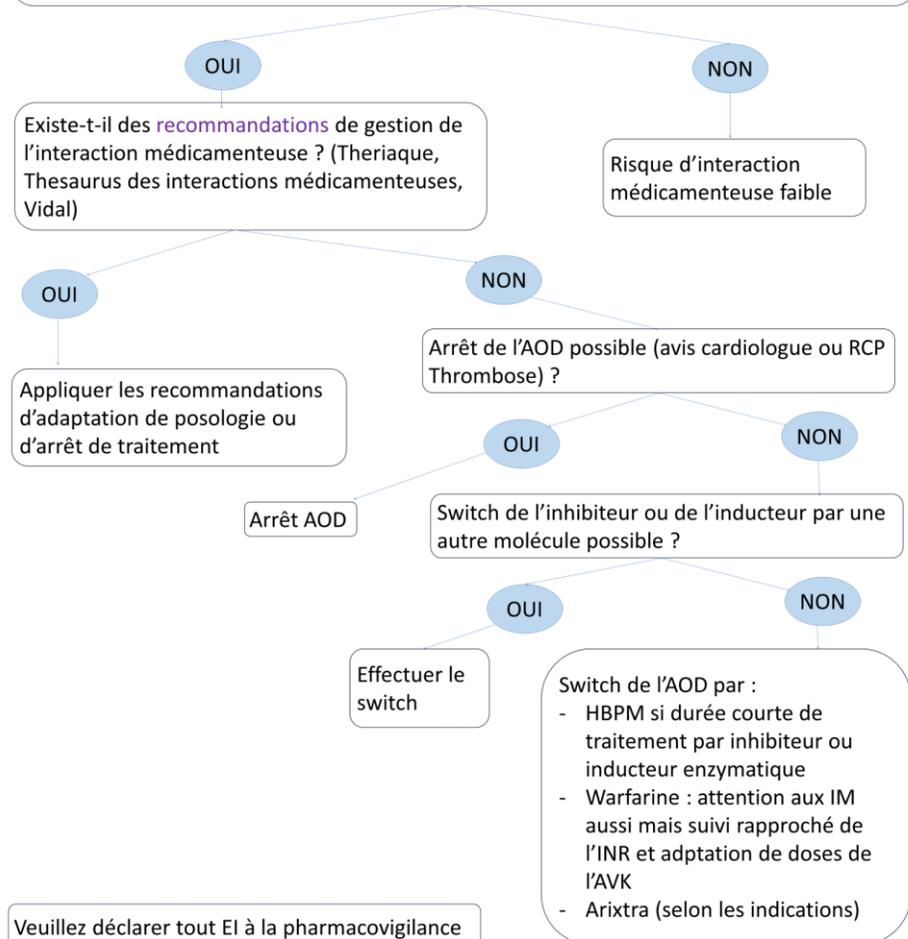
- Est-ce un **inducteur** ou un **inhibiteur puissant** de la **Pgp** et/ou du **CYT P450 3A/4** ?
https://www.hug.ch/sites/hde/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf
- Existe-t-il des **recommandations** de gestion de l'interaction médicamenteuse ? (Theriaque, Thesaurus des interactions médicamenteuses, Vidal)
- Chronologie** de l'interaction
→ inhibition enzymatique : effet immédiat
→ induction : effet complet 15 jours à 3 semaines après l'instauration de l'inducteur enzymatique

3, Décision thérapeutique

Intégration des données concernant le patient (indication d'utilisation de l'AOD, poids, fonction rénale, hépatique, adaptations de posologie décrites pour le Dabigatran)

Est-ce un **inducteur** ou un **inhibiteur puissant** de la **Pgp** et/ou du **CYT P450 3A/4** ?
https://www.hug.ch/sites/hde/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf

Dans le cas d'un **inducteur**, dosage de l'AOD possible 2 heures après la prise
→ Objectif : voir si AOD présent dans le plasma et évaluer l'impact de l'inducteur sur l'AOD



Veuillez déclarer tout EI à la pharmacovigilance

CAS 2, PATIENTE 61 ANS, DIABETOLOGIE

- Dénutrition sévère dans un contexte d'anorexie et hyponatrémie symptomatique avec confusion
 - IMC 15, 169cm, 35kg)
 - Mycose buccale → Décision médicale : **Fluconazole (susp buvable) 200mg puis 100mg par jour pendant 14 jours**

AMLODIPINE 5 mg (Labo ARROW), gélule
1 gel / jour pendant 30 jour(s), 1 gel à 08h

ATORVASTATINE 10 mg (Labo EG LABO), cpr
1 CPR / jour pendant 50 jour(s), 1 CPR à 18h

ENOXAPARINE 2 000 iu antiXa (LOVENOX), sol inj, srg 0.2 mL
2000 axa_iu / jour pendant 40 jour(s), 2000 axa_iu à 18h

ESCITALOPRAM 20 mg/mL (SEROPLEX), sol buv en gouttes, flac 15...
30 MG / jour pendant 30 jour(s), 30 MG à 08h

FRESUBIN ORIGINAL FIBRE 1000 ml Solution gastro-entérale
NE à 71,429 mL/h, 1000 mL sur 14h00 à 16h pendant 30 jour(s)

LEVOTHYROXINE 25 ug (LEVOTHYROX), cpr séc
1 CPR / jour pendant 50 jour(s), 1 CPR à 08h

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE 4 mg (PERINDOPRIL Labo ARRO...
1 CPR / jour pendant 30 jour(s), 1 CPR à 08h

RISPERIDONE 1 mg (Labo VIATRIS), cpr orodispersible
2 MG / jour pendant 10 jour(s), 1 MG à 08h, 1 MG à 18h



Ce choix vous paraît-il pertinent ? OUI /NON

CAS 2, PATIENTE 61 ANS, DIABETOLOGIE

- Dénutrition sévère dans un contexte d'anorexie et hyponatrémie symptomatique avec confusion (IMC 15, 169cm, 35kg)
 - Mycose buccale → Décision médicale : Fluconazole (susp buvable) 200 puis 100mg par jour pendant 14 jours

AMLODIPINE 5 mg (Labo ARROW), gélule
1 gel / jour pendant 30 jour(s), 1 gel à 08h

ATORVASTATINE 10 mg (Labo EG LABO), cpr
1 CPR / jour pendant 50 jour(s), 1 CPR à 18h

ENOXAPARINE 2 000 iu antiXa (LOVENOX), sol inj, srg 0.2 mL
2000 axa_iu / jour pendant 40 jour(s), 2000 axa_iu à 18h

ESCITALOPRAM 20 mg/mL (SEROPLEX), sol buv en gouttes, flac 15...
30 MG / jour pendant 30 jour(s), 30 MG à 08h

FRESUBIN ORIGINAL FIBRE 1000 ml Solution gastro-entérale
NE à 71,429 mL/h, 1000 mL sur 14h00 à 16h pendant 30 jour(s)

LEVOTHYROXINE 25 ug (LEVOTHYROX), cpr séc
1 CPR / jour pendant 50 jour(s), 1 CPR à 08h

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE 4 mg (PERINDOPRIL Labo ARRO...
1 CPR / jour pendant 30 jour(s), 1 CPR à 08h

RISPERIDONE 1 mg (Labo VIATRIS), cpr orodispersible
2 MG / jour pendant 10 jour(s), 1 MG à 08h, 1 MG à 18h

4 jours après la mise en place du Fluconazole, vous lisez dans le dossier que la patiente présente des douleurs musculaires. Que faites-vous ?



1. Vous demandez un dosage des CPK.
2. Vous proposez un arrêt de l'Atorvastatine et la poursuite pendant 10 jours du Fluconazole.
3. Vous proposez un switch du Fluconazole pour de la Fungizone buvable.

CAS 2, PATIENTE 61 ANS, DIABETOLOGIE



Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est augmenté en cas de prise concomitante de fluconazole et d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase métabolisés par le CYP3A4, tels que l'atorvastatine et la simvastatine, ou par le CYP2C9, tels que la fluvastatine. Si un traitement concomitant est nécessaire, les symptômes de myopathie et de rhabdomyolyse ainsi que les concentrations de créatine kinase doivent être surveillés. Le traitement par inhibiteurs de l'HMG- CoA réductase doit être interrompu si les concentrations de créatine kinase augmentent significativement ou en cas de diagnostic ou de suspicion de myopathie/rhabdomyolyse.

- Le médecin ne veut pas arrêter la statine : MEP sur avis neurologue pendant l'hospitalisation.
- Prescription suivante



MICONAZOLE 2% (DAKTARIN), gel buccal, tube 40 g
7,5 mL / jour pendant 10 jour(s), 2,5 mL à 08h, 2,5 mL à 12h, 2,5 mL à 18h

ATORVASTATINE 10 mg (Labo EG LABO), cpr
1 CPR / jour pendant 50 jour(s), 1 CPR à 18h

- Vous rappelez le médecin qui vous répond
 - « Pas d'IM décrite dans le Vidal, je peux donc utiliser le miconazole avec l'atorvastatine ».

DC INTERACTIONS

Associations contre-indiquées (voir rubrique Contre-indications)

+ Anti-vitamines K (warfarine, acénocoumarol, fluidione)

Hémorragies imprévisibles, éventuellement graves. Des saignements, dont certains avec une issue fatale, ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante de miconazole en gel buccal et de warfarine.

+ Sulfamides hypoglycémiants

Augmentation de l'effet hypoglycémiant avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques, voire de coma.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne)

Augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne pouvant atteindre des valeurs toxiques. Mécanisme invoqué : inhibition du métabolisme hépatique de la phénytoïne.

Surveillance clinique étroite, dosage des concentrations plasmatiques de phénytoïne et adaptation éventuelle de sa posologie pendant le traitement par le miconazole et après son arrêt.

miconazole (6,25 g de gel buccal). Le miconazole est progressivement et modérément résorbé le long du tractus digestif. Il présente une biodisponibilité analogue, à dose équivalente, à celle de la forme orale (comprimé dosé à 125 mg).

MICONAZOLE

+ ANTIVITAMINES K

Hémorragies imprévisibles, éventuellement graves.

CONTRE-INDICATION

+ PHÉNYTOÏNE (ET, PAR EXTRAPOLATION, FOSPHÉNYTOÏNE)

Augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne pouvant atteindre des valeurs toxiques, par inhibition du métabolisme hépatique de la phénytoïne.

Précaution d'emploi

Surveillance clinique étroite, dosage des concentrations plasmatiques de phénytoïne et adaptation éventuelle de sa posologie pendant le traitement par le miconazole et après son arrêt.

+ SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS

Augmentation de l'effet hypoglycémiant avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques, voire de coma.

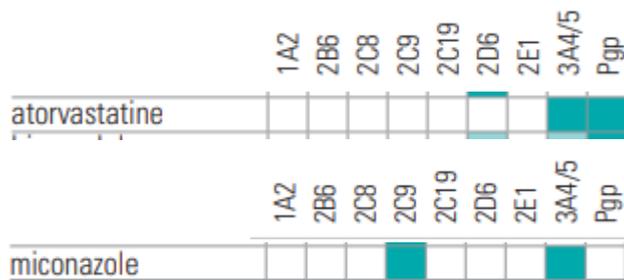
CONTRE-INDICATION

INHIBITEURS PUISSANTS DU CYP3A4

Certains médicaments possèdent la capacité d'inhiber fortement le CYP3A4, une enzyme qui intervient dans le métabolisme de nombreux médicaments. Lorsque l'activité de cette enzyme est inhibée, elle n'est plus en mesure de métaboliser le médicament qui va alors s'accumuler. Si la marge thérapeutique de ce médicament est étroite et qu'il n'y a pas d'autre voie métabolique efficace, le risque d'observer une interaction cliniquement significative devient élevé.

Les principaux inhibiteurs du CYP3A4 sont :

- les azolés antifongiques (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole),
- les inhibiteurs de protéase, représentés ici par le ritonavir, avec lequel ils sont boostés,
- certains macrolides (la clarithromycine, l'érythromycine, la télithromycine).



Rien dans Medscape, Epocrates

DDI

AUC RATIO

AUC^{EM*}/AUC^{EM}

1.53

Moderate

miconazole ⇔ atorvastatin

Applies to: miconazole, atorvastatin

clotrimazole troches or miconazole buccal tablets. Although systemic absorption following mucous membrane exposure is limited, the potential for interaction with drugs metabolized by CYP3A4 such as lovastatin, simvastatin, and atorvastatin cannot be ruled out.

Etes-vous d'accord avec cette décision médicale ? OUI / NON



TRAITEMENTS DE LA CANDIDOSE OROPHARYNGÉE DE L'ADULTE

 En complément des fiches techniques « **Bouche mycosique** » et « **Bouche douloureuse** » (réf. FT-00211 et FT-00209 disponibles sur GEDoc)

Rédacteur : C. ABOUT (Interne en pharmacie) | Révisé : F. MEYER (Pharmacien) | Approuvé : A. CHAMILLON (Infectiologue coordonnateur - Equipe Transversale en Infectiologie) P. SCHOEPPER (Médecin, Soins de suite et de réadaptation)

Candidose oropharyngée	Facteurs de risque d'acquisition	Champignons impliqués
Infection des muqueuses buccales par Candida Localisation : langue, bouche, lèvres Signes cliniques évocateurs : brûlure, goût métallique, dysgueusie, dysphagie, dépôts blancs, érythème...	Microtraumatismes (prothèse, dentier), âges extrêmes (prématurés, sujets âgés), asialie (radiothérapie), immunodépression (VIH, hémopathies), modification de la flore (ATB large spectre, corticoïdes)	1 <i>Candida albicans</i> (> 80% des cas) 2 Autres <i>Candida spp.</i> (20% des cas) <i>C.glabrata, C.krusei, C.lusitanae, C.parapsilosis, C.tropicalis</i>

TRAITEMENTS DE 1^{ère} INTENTION : ANTIFONGIQUE LOCAL (choix à adapter selon le patient)
1. FUNGIZONE® - Amphotéricine B *Suspension buvable à 10%, flacon de 40 mL (≈ 13 € pour 7j de ttt)


1 cuillère à café 4x/j, à distance des repas (minimum 1 heure)
 Utilisation en bain de bouche à **garder 1 minute** en bouche (peut être avalée) ou en application avec un bâtonnet
 Action locale anticandidosique → pas de risque néphrotoxique
 → 7 à 14 j (voir 21 j si persistant)

2. LORAMYC® - Miconazole *Comprimé buccogingival muco-adhésif de 50 mg (≈ 4 € pour 7j de ttt)


1cp 1x/j à placer sur la gencive / au-dessus (ou dessous) d'une incisive
 Appliquer la face bombée contre la gencive avec une légère pression du doigt pendant 30 secondes. Chq jour : alterner le côté incisive G/incisive D.
 → 7 à 14 j

3. DAKTARIN 2%® - Miconazole *Gel buccal, tube de 40g (≈ 10 € pour 7j de ttt)


Gel buccal à appliquer avec un bâtonnet ou avec le doigt propre.
 Garder le gel le plus longtemps possible en bouche (2-3 minutes)
 1 cuillère mesure (2,5 mL) 4x/j, à distance des repas (minimum 1 heure)
 → 7 à 14 j

Ne pas utiliser chez les patients sous oxygénothérapie

VIGILANCE

NOMBREUSES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Miconazole = inhibiteur enzymatique CYP2C9 et CYP3A4

Contre-indications : AVK, sulfamides hypoglycémiants, ergotamine...

Précautions d'emploi : Phénytoïne, immunosuppresseurs...

MESURES ASSOCIÉES
 Soins de bouche au bicarbonate de sodium à 1,4% :

3 à 6x/j, à distance des repas (minimum 1h). A utiliser soit en gargarisme (ne pas avaler), soit en imbibant un bâtonnet et en nettoyant la cavité buccale (voir réf. FT-00211 sur GEDoc)

 Hygiène bucco-dentaire : Brossage des dents de préférence avec un dentifrice fluoré

 Humidification fréquente de la cavité buccale : Vaporisation d'eau avec possibilité d'utiliser un substitut salivaire 6x/j

(Ex: Gum Hydral®, Artisial®...)

TRAITEMENTS DE 2^{ème} INTENTION : ANTIFONGIQUE A USAGE SYSTÉMIQUE

Si Intolérance au traitement antifongique local *et/ou* inefficacité du traitement antifongique local *et/ou* formes sévères *et/ou* atteintes œsophagiennes associées *et/ou* patient immunodéprimé profond

TRIFLUCAN® - Fluconazole

*Gélules de 50 ou 100 mg (≈ 7 € pour 7j de ttt)

*Suspension buvable de 10 mg/mL ou 40 mg/mL, flacon de 35mL (≈ 8 € pour 7j de ttt)



Dose de charge à J1 : 200 à 400 mg, puis : 100 à 200 mg/j,
 à partir de J2 en 1 prise journalière
 → 7 à 14 j (voir 21 j si candidose œsophagienne associée)



Recours à la **voie IV si per os impossible**



Clairance de la créatinine < 50 mL/min : 50 % de la dose journalière par jour, ou bien, même dose journalière, mais 1x/48h.

VIGILANCE

NOMBREUSES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

(→ voir Fiche n°5 ATF et INTERACTIONS MED.)

Fluconazole = inhibiteur enzymatique CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4

Contre-indications : Cisapride, Pimozide, Quinidine, Erythromycine

Précautions d'emploi : anticoagulants, amiodarone, benzodiazépines, rifampicine, voriconazole, phénytoïne, immunosuppresseurs...

- Risque moindre avec Miconazole
 - IM potentielle existant
 - quel impact clinique chez une patiente ayant déjà des douleurs musculaires ?

- Pas de fungizone utilisée auparavant

- Possible utilisation de Fungizone associée aux soins de bouche au bicarbonate de sodium 1,4%

CAS 3, PATIENT EN SOINS PALLIATIFS

- Levetiracetam 100mg/mL : 500 mg 2x/iour **en SC** sur 15 min. à diluer dans 100mL de NaCl 0,9%

Toutes les indications :

Adulte (≥ 18 ans) et adolescent (12 à 17 ans) pesant 50 kg ou plus

La dose thérapeutique initiale est de 500 mg deux fois par jour. Cette do

Mode d'administration

Kepra solution à diluer doit être utilisée par voie intraveineuse uniquement et la dose recommandée doit être diluée dans au moins 100 ml d'un solvant compatible et administrée par voie intraveineuse en perfusion intraveineuse de 15 minutes (voir rubrique Elimination/Manipulation).

- Glucose 5% : 1 litre/jour **en SC** Mode d'administration Voie parentérale en perfusion intraveineuse.

- Que faites-vous ?

VOTE



1. Vous ne validez pas cette ordonnance : Glucose 5% et Levetiracetam doivent être administrés en IV.
2. Vous effectuez une recherche pour l'administration SC du Levetiracetam et proposez de modifier le Glucose pour du NaCl 0,9%.
3. Vous effectuez une recherche pour l'administration SC du Levetiracetam et du Glucose 5%.
4. Vous proposez une autre option.



Lettre à l'éditeur

Administration de lévétiracétam par voie sous-cutanée en gériatrie Subcutaneous administration of levetiracetam in geriatrics

O. Maison^a, B. De la Gastine^b, L. Peter-Derex^c, C. Berger^c, S. Goutelle^{a,d}

Show more

+ Add to Mendeley Share Cite

<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.01.567>

Get rights and content

Après dilution de 500 mg de lévétiracétam en solution concentrée dans 100 ml de NaCl 0,9 %, la solution diluée a un pH voisin de 5,5 et une osmolalité d'environ 430 mOsm/kg [4]. Ces propriétés sont compatibles avec une administration par voie SC (pharmacie des hôpitaux universitaires de Genève, administration de médicaments par voie sous-cutanée,

López-Saca JM, Vaquero J, Larumbe A, Urdíroz J, Centeno C. Repeated use of subcutaneous levetiracetam in a palliative care patient. Journal of pain and symptom management. 2013;45(5):e7-e8

ADMINISTRATION DE MEDICAMENTS PAR VOIE SOUS-CUTANEE

Levetiracetam	Keppra®	amp 500mg/5mL	<ul style="list-style-type: none"> administration en perfusion SC sur 30 min (500 mg dans 100 mL NaCl 0.9%) administration en SC continue (2g dans 100 mL NaCl 0.9%)
---------------	---------	---------------	--

In this single case, repeated use (36 administrations) of subcutaneous levetiracetam was feasible, resulting in normal serum levels and seizure control. In exceptional situations when other routes cannot be used, this route should be considered. Future pharmacokinetic and pharmacodynamic studies must be done.

Bon usage des solutions pour perfusion de glucose à 5 %

Le G5 % est à utiliser avec des électrolytes

L'ESSENTIEL

- Les solutions de glucose à 5 % (G5 %) en perfusion doivent être associées à des électrolytes.
- Sans apport d'électrolytes, leur administration en perfusion peut entraîner une **hyponatrémie** et une **hypokaliémie** sévères.
 - L'hyponatrémie peut provoquer une encéphalopathie, des convulsions, voire un décès.
 - L'hypokaliémie peut conduire à des troubles du rythme cardiaque, voire provoquer un décès.
- Le risque d'hyponatrémie et d'hypokaliémie liée à l'administration seule des solutions de G5% est particulièrement élevé chez les **enfants**.
- Les solutions de G5 % n'ont pas d'intérêt en dehors de leur utilisation comme **véhicule pour l'apport de médicaments**. Il convient de veiller à ce que les apports de G5 % utilisés pour l'apport de médicaments ne soient pas excessifs et soient surveillés par des bilans électrolytiques réguliers, en particulier chez le nourrisson et le nouveau-né.
- L'utilisation du G5 % en « débit libre » (non quantifié) comme « garde-veine » doit être proscrite.

QUELS USAGES ?

- Dans la prise en charge de la **déshydratation**, les solutions de G5 % ne doivent être utilisées qu'en association à un apport de chlorure de sodium afin d'éviter l'hyponatrémie. Il existe différentes solutions polyioniques isotoniques prêtes à l'emploi.
- En prévention et traitement de la **cétose**, notamment chez l'enfant, le G5 % occupe une place limitée dans la stratégie thérapeutique. Dans tous les cas, le G5 % doit être associé à des électrolytes. L'alimentation orale, à défaut la nutrition entérale à débit constant, est privilégiée car elle apporte davantage de calories. La nutrition parentérale est utilisée en dernière intention.
- Dans l'**apport calorique glucidique**, les solutions de G5 % seules n'ont pas de place.
- Chez l'adulte, comme chez l'enfant, les solutions de G5 % gardent une place importante en tant que **véhicule pour l'apport de médicaments** administrés par voie parentérale. Les solutions à base de chlorure de sodium sont également utilisées dans cette indication.

QUELS RISQUES ?

- En cas de perfusion prolongée et/ou abondante de G5 % seul, le métabolisme rapide du glucose aboutit à un apport parentéral en eau qui expose à une hyperhydratation cellulaire avec un risque d'hyponatrémie et d'hypokaliémie.
- Si les solutions de G5 % sont utilisées seules comme apport liquidien sans apport d'électrolytes, leur administration peut entraîner une hyponatrémie et une hypokaliémie sévères.
 - L'hyponatrémie peut provoquer une encéphalopathie, des convulsions, voire le décès. La reconnaissance des encéphalopathies hyponatrémiques est difficile car les symptômes ne sont pas spécifiques. Il s'agit du trouble électrolytique le plus fréquent chez les patients hospitalisés, en particulier chez l'enfant.
 - L'hypokaliémie peut conduire à des troubles du rythme cardiaque, voire provoquer un décès.

QUELS SONT LES PATIENTS LES PLUS À RISQUE ?

- Les nouveau-nés et les enfants**
Les enfants, les nourrissons et les nouveau-nés ont un risque accru de développer une hyponatrémie voire une encéphalopathie hyponatrémique. Il est donc important :
 - de peser régulièrement les enfants perfusés et de surveiller étroitement les concentrations d'électrolytes plasmatiques ;
 - d'éviter de corriger trop rapidement l'hyponatrémie (> 0,5 mmol/L par heure) qui exposerait également les enfants à un risque neurologique.
- Les personnes âgées**
 - Les personnes âgées sont, comme les enfants, à risque de développer une hyponatrémie et des troubles neurologiques, d'autant plus si elles présentent une insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique.
 - Les traitements médicamenteux concomitants peuvent modifier l'équilibre électrolytique, en particulier la natrémie et la kaliémie.
- Patients à risque d'hyponatrémie**
 - En cas de stress postopératoire, d'infections graves, de méningite, d'encéphalite, de bronchiolite ou de gastroentérite aiguës, de brûlures importantes, de pathologies rénales notamment (voire de traitement par des agonistes de la vasopressine), les patients sont à risque de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique et donc d'hyponatrémie aiguë qui peut être favorisée par la perfusion de solutés hypotoniques, comme le G5 % seul.
 - Les patients présentant une pression intracrânienne élevée (par exemple à la suite d'une méningite, de saignements intracrâniens ou d'une contusion cérébrale) sont particulièrement à risque d'œdème cérébral sévère.

RÉHYDRATATION PAR VOIE SOUS-CUTANÉE
(HYPODERMOCLYSE)

B. Solutions de perfusion et modalités d'administration

	Solutions de perfusion
Caractéristiques	Devraient contenir des électrolytes et être isotoniques. En l'absence d'électrolytes, risque d'œdèmes et de choc.
Soluté de choix	NaCl 0.9% (308 mOsm/L)
Autres (selon les ref.)	Glucosalin 2:1 (2/3 Glucose 5% + 1/3 NaCl 0.9%; 287 mOsm/L) Glucose 5% + 4g/L de NaCl (415 mOsm/L) Glucose 5% + 2g/L de NaCl (345 mOsm/L) Glucose 2.5% + 4g/L de NaCl (276 mOsm/L) Ringer lactate (278 mOsm/L) / Ringer acétate (291 mOsm/L) NaCl 0.45% (154 mOsm/L) Solution d'acides aminés d'osmolarité < 700 mOsm/L (débit de 1 mL/min et volume max de 500 mL/24h)
Additifs	➤ KCl (conc. max 30 mmol/L) si hypokaliémie Alternative: Glucolyte® contient 20 mmol/L de K ⁺ (420 mOsm/L) Ne pas ajouter de médicaments au soluté de réhydratation en raison du risque d'incompatibilités! L'administration séparée des médicaments permet une meilleure flexibilité de la posologie. Pour plus d'infos sur l'administration de médicaments par voie SC: http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/medic_voieSC.pdf

	Modalités d'administration
Matériel	Utilisation d'une pompe à perfusion permettant une précision dans le débit
Procédure de soins	Règles d'asepsie comme pour injection IV Procédure de soins GRESI HUG « Les injections chez l'adulte » (https://www.hug-ge.ch/procedures-de-soins/les-injections-chez-ladulte)
Durée de perfusion et débit	<ul style="list-style-type: none"> Perfusion continue sur 24h (40-80 ml/h) Perfusion nocturne sur 8 à 12h (70-120 ml/h) ou en discontinu sur la journée. Débit max : perfusion de 500 ml sur 2 heures 2-3x/jour Les débits de perfusion trop rapides entraînent un œdème local par résorption
Volume de perfusion	<ul style="list-style-type: none"> Volume maximal par site d'injection : 1000 à 1500 ml/24h/site d'injection Possibilité d'administrer 3000 ml/24h sur 2 sites d'injection
Additifs	<ul style="list-style-type: none"> En cas de troubles de la résorption : ajout de hyaluronidase possible à la posologie de 150-175 UI/L (décrit dans la littérature). Le Hylase® peut être commandé en Allemagne (n° art. HUG 430684)

CAS 4, PATIENTE 78 ANS, DYSPNÉE FEBRILE

- ATCD médicaux
 - Insuffisance cardiaque, fibrillation auriculaire
- Covid + avec symptômes (depuis 2 jours) nécessitant une hospitalisation, CKD-EPI > 90 mL/min
- Son traitement

PANTOPRAZOLE 20 mg (Labo ARROW GENERIQUES), cpr gastro-rési...
1 CPR / jour pendant 30 jour(s), 1 CPR à 18h

DAPAGLIFLOZINE 10 mg (FORXIGA), cpr
1 CPR / jour pendant 30 jour(s), 1 CPR à 08h

RIVAROXABAN 20 mg (XARELTO), cpr
1 CPR / jour pendant 30 jour(s), 1 CPR à 18h

BISOPROLOL 5 mg (Labo VIATRIS), cpr séc
1 CPR / jour pendant 30 jour(s), 1 CPR à 08h

SACUBITRIL+VALSARTAN 24 mg+26 mg (ENTRESTO), cpr
2 CPR / jour pendant 30 jour(s), 1 CPR à 08h, 1 CPR à 18h

ATORVASTATINE 10 mg (Labo EG LABO), cpr
1 CPR / jour pendant 30 jour(s), 1 CPR à 18h

CAS 4, PATIENTE 78 ANS, DYSPNÉE FEBRILE

- Le médecin souhaite prescrire du Paxlovid. Qu'en pensez-vous ?

VOTE La patiente est-elle à risque d'évolution vers une forme grave de Covid-19 ? OUI / NON



Haut Conseil de la santé publique

AVIS

relatif à l'actualisation de la liste des facteurs de risque de forme grave de Covid-19

29 octobre 2020



FICHE

Réponse rapide dans le cadre de la COVID-19
Traitement par Paxlovid® des patients à risque de forme grave de Covid-19

Validée par le Collège le 20 janvier 2022
Mise à jour le 18 mai 2022

- > 65 ans, insuffisance cardiaque, fibrillation atriale
- Prescription médicale
 - Paxlovid : 3 cp matin et soir pendant 5 jours
- Vous effectuez une analyse pharmaceutique de l'ordonnance.

PANTOPRAZOLE 20 mg (Labo ARROW GENERIQUES), cpr gastro-rési...
1 CPR / jour pendant 30 jour(s), 1 CPR à 18h

DAPAGLIFLOZINE 10 mg (FORXIGA), cpr
1 CPR / jour pendant 30 jour(s), 1 CPR à 08h

RIVAROXABAN 20 mg (XARELTO), cpr
1 CPR / jour pendant 30 jour(s), 1 CPR à 18h

BISOPROLOL 5 mg (Labo VIATRIS), cpr séc
1 CPR / jour pendant 30 jour(s), 1 CPR à 08h

SACUBITRIL+VALSARTAN 24 mg+26 mg (ENTRESTO), cpr
2 CPR / jour pendant 30 jour(s), 1 CPR à 08h, 1 CPR à 18h

ATORVASTATINE 10 mg (Labo EG LABO), cpr
1 CPR / jour pendant 30 jour(s), 1 CPR à 18h



Publié dans Recommandations et publications.

RECOMMANDATIONS THÉRAPEUTIQUES DANS LE CADRE D'ASSOCIATIONS DE MÉDICAMENTS AVEC LE NIRMATRELVIR/RITONAVIR (PAXLOVID)

Substrat	Nature et amplitude de l'effet	Proposition thérapeutique pour le substrat	Commentaires
Béta-bloquants -(Atenolol, Propranolol, Nebivolol, Carvedilol, Timolol - sauf Bisoprolol)	L'amplitude attendue est faible pour : Propranolol, Nebivolol, Carvedilol, Timolol ainsi que pour Aténolol (élimination rénale)	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Bisoprolol		Paxlovid possible mais uniquement avec avis spécialisé concerté entre clinicien et pharmacologue	

Pas d'information dans le Vidal, DDI Predictor, drugs.com, medscape



bisoprolol + ritonavir

monitor HR, consider monitoring ECG: combo may incr. risk of PR interval prolongation, AV block, bradycardia (additive effects)



COVID-19 Drug Interactions

No Interaction Expected

Nirmatrelvir/ritonavir (5 days)

Bisoprolol

Potential Weak Interaction

Ritonavir (RTV)

Bisoprolol

More Info

Quality of evidence: Very Low ⓘ

Summary:

Coadministration has not been studied. Bisoprolol is partly metabolized by CYP3A4 and CYP2D6 and partly eliminated unchanged in the urine. Coadministration could potentially increase bisoprolol concentrations, although to a moderate extent. Pharmacokinetic studies between ritonavir and drugs that prolong the PR interval, including beta blockers, have not been performed. An additive effect of ritonavir and these drugs cannot be excluded. Note, PR interval monitoring may be warranted in patients with underlying block or those with atrioventricular nodal blocking agents.

Substrat	Nature et amplitude de l'effet	Proposition thérapeutique pour le substrat	Commentaires
Rivaroxaban	Augmentation des concentrations plasmatiques du rivaroxaban par l'inhibiteur (augmentation AUC et Cmax de 153% et 53%) avec majoration du risque de saignement.	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts) : en cas de nécessité de maintien d'une anticoagulation une réévaluation de l'association avec le Paxlovid doit être menée entre clinicien et pharmacologue .	

CAS 4, PATIENTE 78 ANS, DYSPNÉE FEBRILE



1. Vous proposez au médecin de ne pas prescrire Paxlovid au vu des IM.
2. Vous validez le Paxlovid en proposant un relais par HBPM en curatif et un suivi tensionnel et ECG.
3. Vous proposez la prescription de Remdesivir sur 3 jours (pas oxygénorequérante) à la place du Paxlovid.
4. Vous proposez la prescription de Dexaméthasone per os 6 mg par jour pendant 10 jours à la place du Paxlovid.
5. Vous effectuez une autre proposition.

CAS 4, PATIENTE 78 ANS, DYSPNÉE FEBRILE

1. Vous proposez au médecin de ne pas prescrire Paxlovid au vu des IM.
2. Vous validez le Paxlovid en proposant un relais par HBPM en curatif et un suivi tensionnel et ECG. Choix du pharmacien
3. Vous proposez la prescription de Remdesivir sur 3 jours (pas oxygénorequérante) à la place du Paxlovid. Avis Infectiologue
4. Vous proposez la prescription de Dexaméthasone per os 6 mg par jour pendant 10 jours à la place du Paxlovid. Pas oxygénorequérante, avis infectiologue
5. Vous effectuez une autre proposition.

CAS 5, PATIENTE DE 24 ANS

- Patiente adressée par médecin traitant aux urgences
 - Anorexie et vomissements depuis 72h
- Traitement **AE habituel** (depuis de très nombreuses années sans crise d'épilepsie)
 - Urbanyl 10mg cp (clobazam) : 10 mg matin et soir
 - Micropakine LP 500 (valproate de sodium) : 500 mg matin et soir
- Urgentiste vous appelle
 - Neurologue
 - diazepam inj 10mg matin et soir
 - Mais revoir avec Pharmacie pour la posologie de valproate de sodium injectable

Dans une situation de relais simple (par exemple en prévision d'une intervention chirurgicale) : entre 4 et 6 heures après la dernière prise orale, administration intra-veineuse de valproate de sodium dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 pour mille,

- soit en perfusion continue sur 24 heures
- soit de manière fractionnée en 4 perfusions d'une heure par jour, à la posologie antérieure (posologie habituelle moyenne de 20 à 30 mg/kg/jour).

Dans une situation qui nécessite d'atteindre rapidement et de maintenir une concentration plasmatique efficace : injection intra-veineuse en 5 minutes d'un bolus de 15 mg/kg, pratiquer ensuite un relais par une perfusion continue, avec un débit de 1 mg/kg/heure à adapter progressivement pour atteindre un taux sanguin d'acide valproïque autour de 75 mg/l. Ajuster ensuite le débit en fonction de l'évolution de la situation clinique.

Dès l'arrêt de la perfusion, la reprise du traitement par la forme orale permettra d'assurer une compensation immédiate des quantités éliminées. Elle sera faite soit à la posologie antérieure, soit après ajustement posologique.

- Urgentiste spécifie que vomissements depuis plusieurs jours → risque de crises d'épilepsie



- Que proposez-vous ?
 1. Situation « relais simple »
 2. Situation « nécessite d'atteindre rapidement... efficace »
 3. 15 mg/kg puis 1g/jour en IV
 4. Autre option

CAS 5, PATIENTE DE 24 ANS

- J1 après instauration : 74 mg/L (N = 50 à 100 mg/L)
- J4 : 46
- J13 : 27



- Que faites-vous ?
 - Augmentez-vous la posologie ? OUI / NON



CAS 5, PATIENTE DE 24 ANS



- A good correlation has not been established between daily dose, serum concentrations, and therapeutic effect, however, a serum level between 50 and 100 mcg/mL is therapeutic for most patients; some patients may be controlled with higher or lower serum concentrations.



La Société Française

de Pharmacologie et de Thérapeutique recommande le suivi thérapeutique pharmacologique de l'acide valproïque (valproate) dans des conditions physiologiques particulières (grossesse, enfance), en multithérapie, en cas d'inefficacité, de suspicion d'effets indésirables ou en cas de défaut d'observance [Bentué-Ferrer *et al.*, 2010]. Cependant, le suivi systématique n'est pas encouragé.