

Réseau des soins palliatifs du Québec

Congrès annuel 2009



Les interactions médicamenteuses en soins palliatifs

Diane Lamarre, pharmacienne
B.Pharm. M.Sc.,
Professeure agrégée de clinique
Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Plan de la présentation

- ❑ Interactions pharmacocinétiques bref rappel des principes généraux
 - Inducteur, inhibiteur et substrat
- ❑ Principaux médicaments utilisés en soins palliatifs et mises en situation

Principaux médicaments utilisés en soins palliatifs

- Analgésiques
 - Opioïdes
 - Non opioïdes
 - AINS
 - Co-analgésiques

- Médicaments du TGI
- Médicaments du SNC
 - antidépresseurs, anxiolytiques
- Antibiotiques
- Antifongiques

1. Interactions médicamenteuses

a) Interactions pharmacodynamiques:
effets additifs, synergiques ou antagonistes de ceux d'un autre médicament.

« **Ce que les médicaments font au corps** »

b) Interactions pharmacocinétiques:
peuvent modifier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination de certains médicaments.

« **Ce que le corps fait aux médicaments** »

2. Interactions

pharmacodynamiques

1. Effets additifs ou synergiques causant des bénéfices supplémentaires ou des effets toxiques potentiels

- Deux médicaments qui diminuent le potassium en même temps:

furosémide + dexaméthasone

- **Risque accru d'hypokaliémie**

2. Effets antagonistes

AINS et antihypertenseur

oxybutynine ou dimenhydrinate (effet anticholinergique) +

inhibiteurs de la cholinestérase

3. Interactions pharmacocinétiques

ADME

1. Absorption
2. Distribution
3. Métabolisme
4. Élimination

Interactions pharmacocinétiques

Métabolisme hépatique surtout

- Induction enzymatique
- Inhibition enzymatique
- Substrat
 - mineur,
 - intermédiaire,
 - majeur
- Cytochrome P 450

Le cytochrome P450

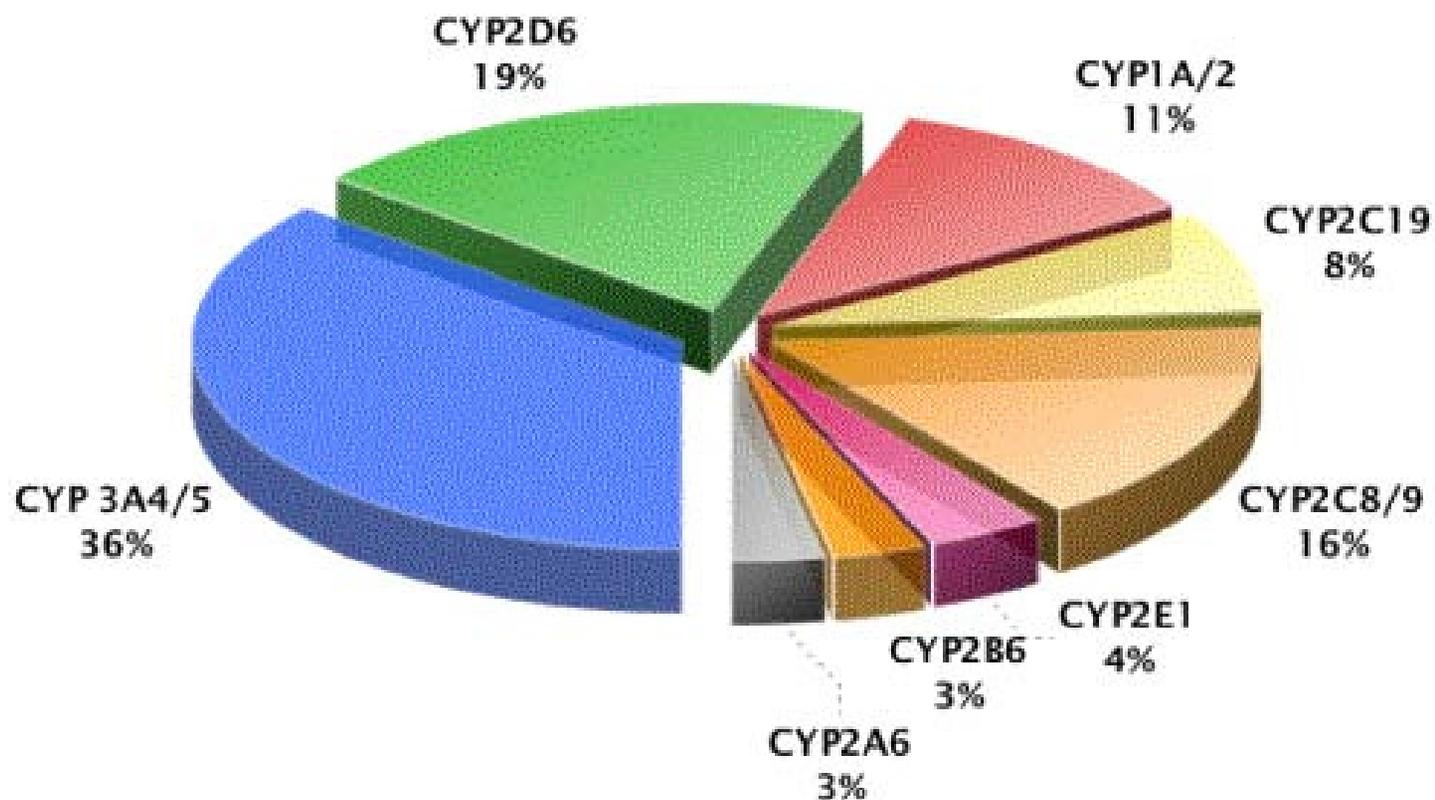
- ▣ Famille d'enzymes
(une centaine d'enzymes connus à date)

Superfamille Cytochrome	Famille	Sous- famille	Enzyme individuel
CYP450	3	A	4

. Les acteurs importants lors d'interactions médicamenteuses:

- - **inducteur**
accélère le métabolisme et l'élimination
- **inhibiteur**
retarde le métabolisme et l'élimination
- **substrat**
« victime »

Proportion of Drugs Metabolized by P450 Enzymes



Adapted from: Wrighton SA et al. Crit Review Toxicology 1992;22:1-22.

Kashuba and Bertino. Mechanisms of drug interaction. In Drug Interactions in Infections Diseases. Humana Press. 2001.



CYP3A4

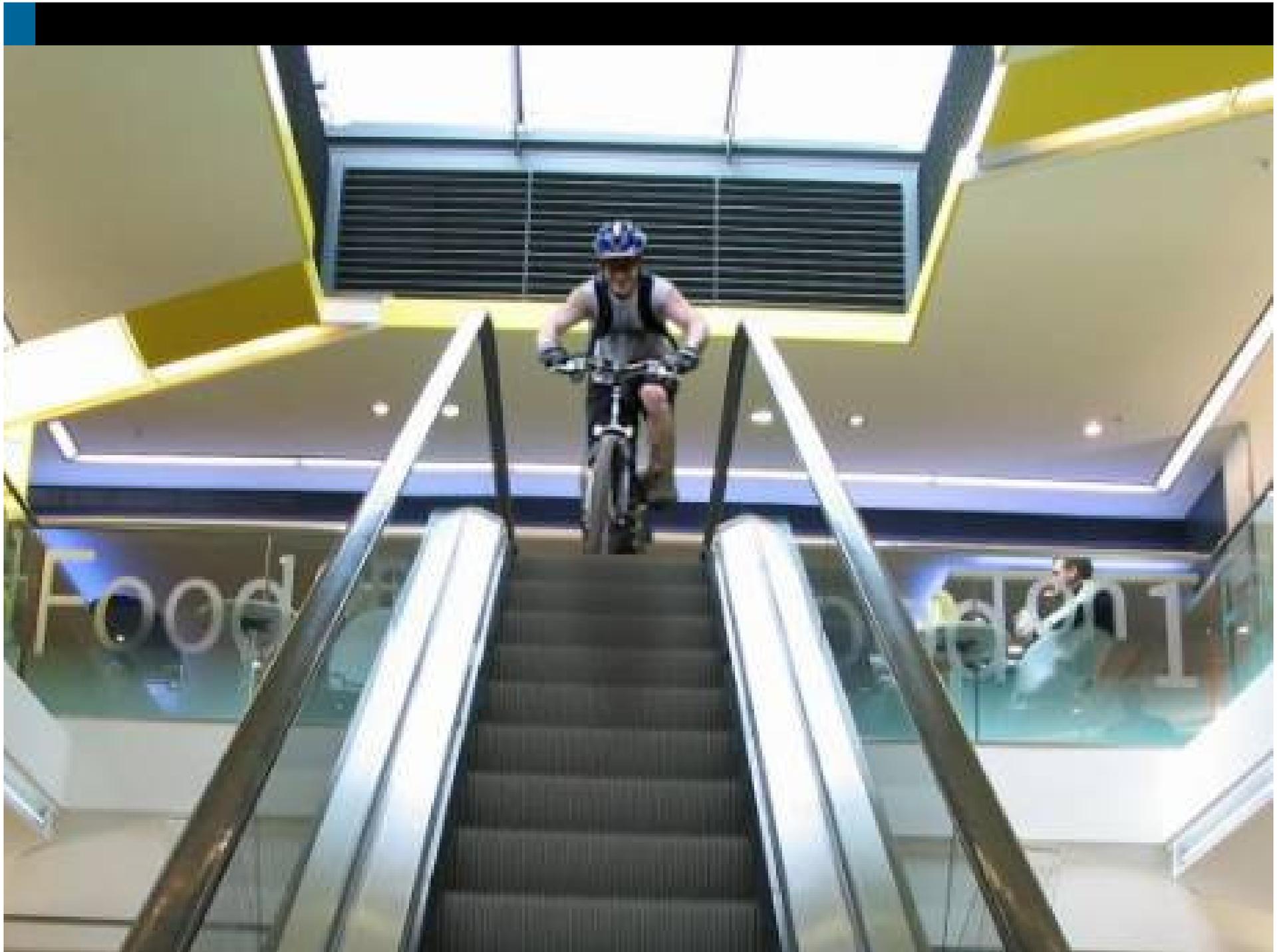
Inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4	Substrat de l'isoenzyme CYP3A4	Inducteur de l'isoenzyme CYP3A4
Clarithromycine Fluconazole Jus de pamplemousse	Diltiazem +++ Statines ++ Warfarine +++	Carbamazépine Phénytoin Rifampicine Dexaméthasone Efavirenz, Névirapine Millepertuis

Inducteurs enzymatiques

CYP3A4 tous

- ❑ Barbituriques (aussi 2C9)
- ❑ Carbamazépine (Tégréto)
- ❑ Dexaméthasone
- ❑ Phénytoïne (Dilantin)
- ❑ Rifampine (aussi 2C9, 2C19, 2D6)

*** En général, ces médicaments vont entraîner une **diminution** de l'effet des autres médicaments



Inhibiteurs enzymatiques 3A4

- Érythromycine
 - Clarithromycine (Biaxin)
 - Fluconazole (Diflucan)
 - Kétoconazole (Nizoral)
 - Itraconazole (Sporanox)
 - Métronidazole (Flagyl)
 - Miconazole (Monistat)
 - Jus de pamplemousse (jus de chadèque)
- ***En général, **augmentation** de l'effet et de la toxicité des autres médicaments

Inhibiteurs enzymatiques

Exemple:

Clarythromycine (Biaxin)

Inhibe le métabolisme de la warfarine
effet rapide

augmentation des concentrations de
warfarine

risque de saignement en moins de 48
heures.

↓ Diminuer dose de warfarine de 25-50%
RNI 3-7 jours plus tard

-
- ❑ **Inducteurs**: début plus **lent** de l'interaction mais durée plus longue même après le retrait du médicament responsable
 - ❑ **Inhibiteurs**: début plus **rapide** en quelques jours, parfois quelques heures.

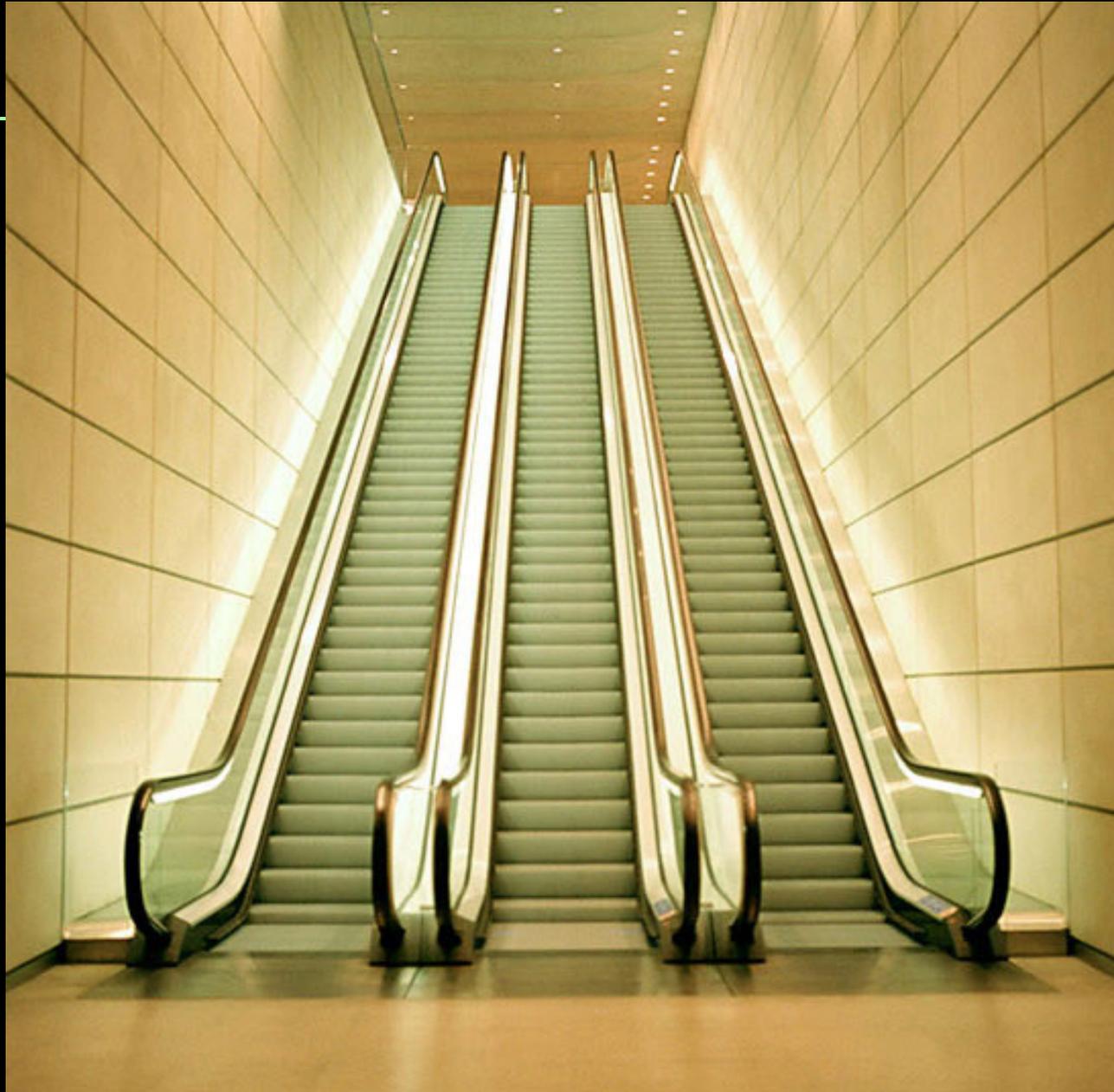
Inhibiteurs CYP 3A4	Substrats CYP 3A4	Inducteurs CYP 3A4
<p>Amiodarone BCC Clarythromycine Érythromycine Fluconazole Ketoconazole, « azoles » Métronidazole Fluoxétine ARV Jus de pamplemousse</p>	<p>Clarythromycine Érythromycine< Cyclosporine Alprazolam Midazolam Triazolam Simvastatine Lovastatine Atorvastatine Nifédipine (dipine) Diltiazem Sertraline Inhibiteurs protéase (IP) Nevirapine Efavirenz Delavirdine</p>	<p>Rifampine Phénytoin Phénobarbital Carbamazépine Dexaméthasone Ritonavir Efavirenz Névirapine Suppléments d'ail Millepertuis</p>

Un médicament peut être la fois
inhibiteur ou inducteur et substrat du
même isoenzyme

- ▣ Il peut donc induire ou inhiber son propre métabolisme

Un même médicament peut posséder
plusieurs voies métaboliques

Plusieurs voies métaboliques



Inhibiteurs enzymatiques

Les plus connus

- Érythromycine, clarithromycine (3A4)
- Amiodarone (2C9, 2D6)
- Fluconazole, kétoconazole (2C9, 2C19, 3A4)
- Fluoxétine (2C19, 2D6)
- Ciprofloxacin (1A2)
- Cimétidine (1A2, 3A4) vs famotidine et ranitidine
- Jus de pamplemousse (3A4)

Inhibiteurs CYP2C9

- ❑ Fluconazole (Diflucan)
- ❑ Fluoxétine (Prozac)
- ❑ Métronidazole (Flagyl)
- ❑ Ginkgo

Substrat CYP2C9

- ❑ S-warfarine

Que risque-t-il d'arriver si on ajoute fluconazole à un patient anticoagulé?

- ▣ Que risque-t-il d'arriver si un patient prenait du ginkgo chez lui et le cesse en arrivant à la Maison de soins palliatifs par exemple?

Que risque-t-il d'arriver si on ajoute fluconazole à un patient anticoagulé?

- augmentation du risque de saignement
- ▣ Que risque-t-il d'arriver si un patient prenait du ginkgo chez lui et le cesse en arrivant à la Maison de soins palliatifs par exemple?
 - diminution du RNI et de l'effet anticoagulant

Les « victimes » les plus vulnérables:

- ❑ Anticoagulant: warfarine (Coumadin)
- ❑ Anti-arythmique: amiodarone (Cordarone)
- ❑ Anti-rétroviraux: médicaments du SIDA
- ❑ Antidépresseurs ISRS: fluoxétine (Prozac), paroxétine (Paxil), sertraline (Zoloft), etc.
- ❑ Dyslipidémie: statines (Zocor, Mevacor, Lipitor, etc.)

-
- ▣ Quelques-unes des interactions les plus cliniquement significatives pour nos patients.

Principaux médicaments utilisés en soins palliatifs

- Analgésiques
 - Opioïdes
 - Non opioïdes
 - AINS
 - Co-analgésiques

- Médicaments du TGI
- Médicaments du SNC
 - antidépresseurs, anxiolytiques
- Antibiotiques
- Antifongiques

Médicaments les plus utilisés en soins palliatifs: analgésiques opioïdes et autres

- ❑ Codéine
- ❑ Morphine
- ❑ Oxycodone
- ❑ Hydromorphone
- ❑ Méthadone
- ❑ Fentanyl
- ❑ Kétamine
- ❑ Tramacet
- ❑ Acétaminophène

Différences individuelles et codéine

- ❑ 10% des caucasiens ne produisent pas de CYP2D6.
- ❑ Cet enzyme active entre autres la codéine en la transformant en morphine.
- ❑ Il n'existe pas de voie alternative: donc codéine non efficace chez ces patients

Morphine

substrat mineur 2D6 et glycoprotéine-P

Morphine peu impliquée dans des interactions pharmacocinétiques

Oxycodone substrat important 2D6 + autre mécanisme inconnu

- Ex. paroxétine, citalopram, fluoxétine, fluvoxamine
- Inhibiteurs 2D6
- Rare mais surveiller syndrome sérotoninergique
 - Myoclonies
 - Rigidités
 - Tremblements
 - Désordre de la thermorégulation
 - Confusion, etc.

Hydromorphone

- pas d'interactions significatives

Méthadone

- ❑ Inducteur 3A4
- ❑ Inhibiteur 2D6, glycoprotéine-P
- ❑ Substrat 2B6, 2C9, 2C19, 2D6,
- ❑ Substrat important 3A4

- ❑ Induit son propre métabolisme

Méthadone

- ❑ Carbamazépine ?.....
- ❑ Phénobarbital,phénytoin?.....
- ❑ Fluconazole?.....
- ❑ Jus de pamplemousse?.....
- ❑ Millepertuis?.....
- ❑ ARV?.....

Méthadone

- Carbamazépine ? augmente M
- Phénobarbital,phénytoin? diminue M
- Fluconazole? augmente M
- Jus de pamplemousse? augmente M
- Millepertuis? diminue M

Plusieurs ARV en général, diminuent effet de méthadone mais comme ils sont introduits avant, besoin de doses plus élevées de méthadone possible

Fentanyl substrat 2D6, 3A4

- « azole »:

1. Un cas homme cancer et candidose oropharyngée grave

- fentanyl 50mcg

- Signes de toxicité: délirium avec agitation, myoclonie bilatérale des muscles de la main le lendemain du début d'un tx avec itraconazole 200mg/jour.

2. Duragesic 150mcg depuis 3 semaines.

Fluconazole 50mg par jour. 3 jours plus tard, décès dans son sommeil. Évaluation post-mortem a montré concentrations anormalement élevées de fentanyl

Kétamine : substrat 2B6, 3A4, 2c9+ antagoniste des récepteurs NMDA

□ Lévothyroxine :

- 2 cas d'hypertension (240/140 et 210/130) et tachycardie (190 et 150). Propranolol iv

Interaction ou effet exagéré de la kétamine?

□ Mémantine (Ébixa)

- Toxicité SNC
- Psychose rapportée

Tramacet- tramadol+acétaminophène

- Tramadol: substrat important 2D6
- substrat mineur 3A4
- Carbamazépine entraîne une
 -
de l'efficacité du tramadol

Tramacet- tramadol+acétaminophène

- Tramadol: substrat important 2D6
- substrat mineur 3A4
- Carbamazépine entraîne une
 -**diminution**
de l'efficacité du tramadol

Dose totale d'acétaminophène:
4 grammes par jour si fonction hépatique
intacte

La carbamazépine est

- ❑ Inducteur 2D6
- ❑ Inducteur 3A4
- ❑ Donc, augmente le métabolisme du tramadol et diminue ses concentrations et son effet

Acétaminophène

- ❑ Interaction avec warfarine mais meilleur choix tout de même
 - 2,6 grammes en une semaine
 - 1,5 grammes en 24 heures
- ❑ Augmente le RNI et le risque de saignement
- ❑ Usage régulier vs prn

Co-analgésiques

- ❑ Prégabaline (Lyrica)
- ❑ Gabapentine (Neurontin)
- ❑ Carbamazépine (Tégrétol)
- ❑ Amitriptyline (Élavil)
- ❑ Acide valproïque (Épival, Divalproex)

Lyrica-prégabaline

- ❑ Élimination surtout rénale
- ❑ Ajustements requis en insuffisance rénale
- ❑ Pas d'interactions pharmacocinétiques avec:
 - carbamazépine
 - gabapentin
 - lamotrigine
 - phénobarbital, phénytoin
 - topiramate
 - valproate

Effets SNC augmentés avec
lorazepam, alcool et oxycodone

Gabapentin (Neurontin)

- ❑ Pourrait augmenter phénytoin
- ❑ Élimination surtout rénale donc peu affectée par interactions impliquant isoenzymes hépatiques
- ❑ Surveiller fonction rénale surtout

carbamazépine

- ▣ Inducteur enzymatique puissant
- ▣ Attention lors de l'arrêt de ce médicament si arrêt de la médication par voie orale par exemple

amitriptyline

- ▣ Substrat important du CYP2D6
- ▣ Inhibiteur mineur de plusieurs cytochromes

Interactions davantage
pharmacodynamiques par accumulation
d'effets anticholinergiques

Acide valproïque et valproate sodique

- ❑ Inhibiteur ou substrat mineurs.
- ❑ Presque tous les CYP et la glycoprotéine P
- ❑ Le moins impliqué dans les interactions parmi les anticonvulsivants

Anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens

Dexaméthasone	Inducteur mineur 3A4 et plusieurs autres CYP		
naproxen diclofénac	↑ risque de saignement avec warfarine	↑ lithémie	↑risque ulcère avec alendronate
célécoxib	↑ risque de saignement warfarine	↑ lithémie	Fluconazole ↑ célecoxib

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

- **Anticoagulants**
- Augmentation du risque de saignement à cause de l'effet d'irritation gastrique +
effet antiplaquettaire
- Interaction pharmacocinétique possible aussi

Systeme gastro-intestinal

- ❑ Oméprazole
- ❑ Prévacid
- ❑ Pantoloc
- ❑ Pariet
- ❑ Nexium
- ❑ Famotidine, ranitidine (pas d'interactions significatives)
- ❑ Antiacides (+++)
- ❑ Métoclopramide (accélérateur du transit GI)
- ❑ Dompéridone (accélérateur du transit GI)

inducteur- substrat- inhibiteur

oméprazole	↑ benzo. dont mida zolam	Mille pertuis ↓ omépra zole	↓ « azoles », ↓ ARV Inhibe 2C19 qui transforme clopidogrel en sa forme active
lansoprazole (Prevacid) rabéprazole (Pariet) ésoméprazole (Nexium)			↓ « azoles », ↓ ARV Inhibe 2C19 qui transforme clopidogrel en sa forme active
pantoprazole	Pas d'effet sur 2C19 donc sur clopidogrel		↓ « azoles », ↓ ARV

Anti-acides-calcium

- Ciprofloxacin

Si AA nécessaires, prendre Cipro

- 2 heures avant AA ou
- 6 heures après AA

Anti-nauséeux

- Dimenhhydrinate: pas d'interactions majeures
- Halopéridol: inh. important 2D6 + augmentation:
 - risperidone
 - olanzapine
 - quétiapine
 - paroxétine
 - Etc.

Laxatifs

- ❑ Docusate sodique ou calcique: 0
- ❑ Sennosides: 0
- ❑ Lactulose: 0
- ❑ Bisacodyl voie orale: Antiacides
- ❑ PEG laxatifs: 0
- ❑ Méthylnaltrexone (Relistor) Inhm2D6

Anti-dépresseurs

- ❑ Paroxétine (Paxil): inhibiteur 1A2, 2B6, 2C19, 2C8, 2C9, 2D6, 3A4, substrat 2D6, 3A4
- ❑ Fluoxétine " " "
- ❑ Citalopram (Celexa): inh. 1A2, 2B6, 2C19, 2D6, substrat 2C19, 2D6, 3A4
- ❑ Venlafaxine (Effexor): inh. 2B6, 2D6, 3A4, Substrat 2C19, 2D6, 3A4 induction glycoprotéine-P
- ❑ Bupropion Wellbutrin: inh. 2D6, substrat 1A2, 2A6, 2B6, 2E1, 3A4
- ❑ Mirtazapine (Remeron): inh. 1A2, 3A4, substrat 1A2, 2D6, 3A4

	Inhibiteur	Substrat (variable)	Induc- teur
paroxétine	1A2, 2B6, 2C19, 2C8, 2C0 2D6, 3A4	2D6, 3A4	
fluoxétine	1A2, 2B6, 2C19, 2C8, 2C0 2D6, 3A4	2D6, 3A4	
citalopram	1A2, 2B6, 2C19, 2D6	2C19, 2D6, 3A4	
venlafaxine	2B6, 2D6, 3A4	2C19, 2D6, 3A4	Glyc. P
bupropion	2D6	1A2, 2A6, 2B6, 2E1, 3A4	
mirtazapine	1A2, 3A4	1A2, 2D6, 3A4	

Surtout des inhibiteurs donc augmentent l'effet des autres médicaments impliqués

- ▣ Paroxétine, fluoxétine +DM
 - Syndrome sérotoninergique

Surveiller signes et symptômes de sevrage si arrêt rapide de médication par voie orale requis

Et diminution d'efficacité possible de certains médicaments par exemple fentanyl (voir inhibiteur et substrat CYP2D6)

Antibiotiques

- ❑ Amoxicilline: peu d'interactions
- ❑ Cloxacilline: peu d'interactions
- ❑ **Tétracyclines (doxycycline), quinolones**
 - + aluminium, magnésium, calcium, zinc
 - formation d'un complexe insoluble
 - éviter ou espacer d'au moins 2 heures
 - **Ciprofloxacin**: donner cipro 2 heures avant ou 6 heures après.

Érythromycine et clarithromycine sont des inhibiteurs enzymatiques du CYP3A4.

Ils peuvent augmenter l'effet et la toxicité de:

- ❑ Benzodiazépines: diazépam, alprazolam
- ❑ Anticoagulant
- ❑ Statines (sauf pravastatine)
- ❑ Carbamazépine
- ❑ Fentanyl
- ❑ Sildenafil
- ❑ Théophylline
- ❑ Etc.

Métronidazole

Inhibiteur important 2C9, 3A4

Augmente l'effet de	Voit son effet diminué par
Anticoagulant (risque de saignement, d'hémorragie)	barbituriques
carbamazépine	

-
- Un patient reçoit une benzodiazépine alprazolam. Il présente une candidose oro-pharyngée qui doit être traitée avec fluconazole.

Fluconazole?

- ❑ Interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique?
- ❑ Inhibiteur ou inducteur enzymatique?
- ❑ Conséquence clinique prévisible?
- ❑ Diminution ou augmentation de l'effet de la benzodiazépine?

Comment gérer l'interaction?

- ❑ Diminuer dose d'alprazolam
- ❑ Modifier alprazolam par:
lorazépam, témazépam ou oxazépam
(glucuronidation vs oxydation)
- ❑ Informer le patient que somnolence plus grande possible lors du début du traitement et si augmentation de dose.
- ❑ Prévoir ajustements à la hausse à la fin du traitement au fluconazole.

Quel effet peut être anticipé?

Le patient reçoit halopéridol contre nausées

- Infection urinaire traitée avec ciprofloxacine----Inhibiteur CYP 1A2

Quel effet peut être anticipé?

Le patient reçoit halopéridol contre nausées

- ❑ Infection urinaire traitée avec ciprofloxacine----Inhibiteur CYP 1A2
- ❑ Augmentation des concentrations de halopéridol.
- ❑ Patient plus somnolent
- ❑ Diminuer la dose de halopéridol pendant tx au Cipro

À la fin du traitement avec Cipro...

Quel effet peut être anticipé?

Si dose diminuée, ne pas oublier d'augmenter à nouveau la dose de halopéridol sinon les nausées vont réapparaître.

Un de vos patient reçoit entre autres méthadone et sertraline

- ❑ Ses douleurs sont contrôlées adéquatement.
- ❑ Sa famille lui apporte du millepertuis pour diminuer ses symptômes de dépression.
- ❑ Qu'est-ce qui risque de se produire?

Un de vos patient reçoit entre autres méthadone et sertraline

- ❑ Ses douleurs sont contrôlées adéquatement.
- ❑ Sa famille lui apporte du millepertuis pour diminuer ses symptômes de dépression.
- ❑ Qu'est-ce qui risque de se produire?

-
- ❑ Méthadone et sertraline sont des substrats du CYP3A4
 - ❑ Millepertuis est un inducteur puissant (annexe II demandée)

Diminution de l'effet des 2 médicaments

Un patient est anticoagulé

- ▣ Il présente une infection urinaire traitée par triméthoprim-sulfaméthoxazole (co-trimoxazole).
- ▣ Que pouvez-vous faire?

Comment traiter un patient anticoagulé qui présente une infection urinaire?

- Amoxicilline
 - MacroBID
 - Si on doit utiliser cipro ou sulfa:
diminuer la dose d'anticoagulant de 50%
d'emblée et faire RNI 3-7 jours plus tard
- Effet rapide

Cations bivalents-trivalents calcium, fer, zinc, etc.)

- ▣ Quinolones, lévothyroxine, phénytoïne, levodopa:
diminution de l'absorption des médicaments

Attention aux multivitamines avec zinc et calcium.

Autre inducteur enzymatique qui a un impact significatif sur les médicaments

Fumée de cigarettes

- inducteur puissant 1A2

Arrêt de tabagisme risque d'augmenter l'effet de

- halopéridol
- méthadone
- etc.

Références

- Hansten PD, Horn JR
Drug Interactions Analysis and Management 2008
Facts & Comparisons
- Evaluation of Drug interactions
Zuccherro FJ, Hogan MJ, Sommer CD
5th edition, APhA 2007
- Stockley's Drug Interactions
8th edition 2008
Pharmaceutical Press

Logiciels d'aide à la décision

- ▣ Vigilance santé
- ▣ Analyse de profils

Comment gérer les interactions en soins palliatifs?

- ❑ Anticiper ajout ou arrêt de certains médicaments par une simulation préliminaire du profil avec ou sans certains médicaments
- ❑ Demander au pharmacien-consultant qui dispose de ces logiciels et qui pourra surtout les interpréter avec le reste de l'équipe.

-
- ❑ Même si les interactions sont possibles, tous les patients ne les présentent pas.
 - ❑ Si un médicament en interaction est requis, il doit souvent être donné mais ses effets monitorés plus étroitement.
 - ❑ Plusieurs interactions sont toutefois évitables.

