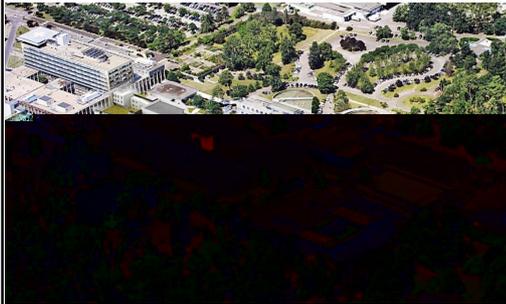


# Interactions médicamenteuses avec les antipaludiques : Focus sur les NACO



Pr Dominique Breilh

Groupe PK/PD laboratoire de Pharmacocinétique et de Pharmacie clinique Université de Bordeaux et Pôle des Produits de santé C U de Bordeaux

Journée d'automne de la Faculté de Médecine de Bordeaux le 11 septembre 2014

1

## Pré-requis

- # Définition « interaction médicamenteuse & drug-drug »
  - ' (Pour être retenue\* une interaction doit avoir une traduction clinique significative\* décrite et potentiellement grave\* c'est-à-dire susceptible de provoquer ou majorer des effets indésirables\* ou d'entraîner\* par réduction de l'activité\* une moindre efficacité des traitements (12345)
- # Une interaction n'est pas toujours délétère\* elle peut être recherchée - des fins thérapeutiques  
Exemple : l'association d'un inhibiteur de protéase du VIH et du ritonavir
- # Interactions médicamenteuses responsables de l'iatrogénie médicamenteuse;

!

## Pré-requis 015

---

### # Peuvent être divisées en deux groupes

- ' 84 pharmacocinétiques %interaction au cours de laquelle un médicament va modifier la pharmacocinétique d'un autre médicament;
  - # 4 médicaments - marge thérapeutique étroite;
- ' 84 pharmacodynamiques %interaction au cours de laquelle un médicament va amplifier l'effet additive ou potentialisatrice ou s'opposer l'antagonisme - l'activité pharmacodynamique d'un autre médicament;
  - # 4) même effet pharmacologique;
  - # >effet pharmacologique différent;
  - # >effet indésirable;

<

## Classification des interactions

---

### # Contre-indication

- ' >Il revêt un caractère absolu et ne doit pas être transgressée;

### # Association déconseillée

- ' >Il doit être le plus souvent évitée\* sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque\* et impose une surveillance étroite du patient;

### # Précaution d'emploi

- ' C'est le cas le plus fréquent; Association est possible dès lors que sont respectées\* notamment en début de traitement\* les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique\* renforcement de la surveillance clinique\* biologique\* >CG\* etc.);

### # A prendre en compte

- ' Le risque d'interaction médicamenteuse existe\* et correspond le plus souvent - une addition d'effets indésirables ( aucune recommandation pratique ne peut être proposée; Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association

?

## 1nal=se et prise en charge des 84

- # Connaître les principales 84 ;
- # Rechercher les 84 ;
- # Apprendre - les hiérarchiser ;
- # Comprendre les mécanismes impliqués dans les 84 ;
- # Évaluer le risque avec les traitements utilisés ;
  
- # Connaître les caractéristiques physiopathologiques des patients ;
- # Connaître les modifications pharmacocinétiques attendues chez les patients ;

D

## Pharmacocinétique des antipaludiques

	Quinine	Chloroquine	Proguanil
Ésorption	Epidement résorbée GI J : Kmax entre 1 et 2h	Epidement résorbée GHL9M9: Administration orale préférable - effets cardiovasculaires	Epidement résorbé GI J9: Kmax entre 1 et 2h
Distribution	Gixation t=pe ! et GE 0ratio - 1 735 concentration dépendante Gu J*! 9: 7dss H 1L A/N+	GE 0ration ! D début ttt puis D - l'équilibre Gp D9*JD: 7dss H 1999 A/N+	Gp ID: 7dss H 1999 A
! éta' olisation	C1P2A3 456	Déséth*lation 7épatique méta' olite act8	C1P5C)9 +c*clo0uanil méta' olite act8,
>xcrétion	épatobiliaire Demi"vie H 1! h	Urinaire forme inchan+ée Demi"vie H 1"! mois	Urinaire sous forme métabolisée Demi"vie H 19"! 9h
Emarques	PK modifiée au cours du paludisme 0exposition 0 chef 735; Diminution de CA er de 7d;	PK patients atteints de paludisme mal connue	Pol=morphisme +énétique sur CPP! C1M PK non modifiée si infection non compliquée PK enfant 0 adultes CA et 7d doublent chef la semme enceinte J

## Pharmacocinétique des antipaludiques +\$,

	Atovaquone	Amodiaquine	! ébloquine
Eésorption	Kr6s lipophile faible soluble dans le tractus di+estis Eésorption faible G H ! <: avec repas 0variabilité RRR5	Eésorption rapide Considérée comme une PESDESGU> de la déséth=lamodiaquine	Kr6s lipophile Eésorption améliorée par prise concomitante d'un repas riche en lipides
Distribution	Gp MM: 7dss H M A/N+	Gp OM9:	Gp OML: 7dss H ! 9 A/N+
! éta' olisation		C1P\$C: +déséth*lamodiaquine, méta' olite actif	C1P2A3 méta' olites inactifs
>xcrétion	Gorme inchan+ée dans les séc6s Demi vie ! " < .ours	Demi"vie amodiaquine <"Lh Demi"vie métabolite L .ours	Demi"vie < semaines
Eemarques	Di\$\$érences liées - l,ethnie CA ! x plus faible et demi"vie ! x plus lon+ue cheF les su.ets d,ethnie noire que cheF les individus orientaux et malaisiens Di\$\$érences liées - l,T+e >xposition U cheF la femme enceinte	CPP! CL soumis - un pol=morphisme +énéétique PK non modifié par l,infection et la +rossesse PK corrélée au poids cheF l,enfant	Eésorption non modifiée par l,infection mais 7dss et CA sont diminués >xposition U cheF la femme enceinte PK corrélée au poids ccheF l,enfant et comparable - celle de l,adulte I

## Pharmacocinétique des antipaludiques +2,

	Artésunate; artéméther et dih*droartémisinine
Eésorption	1rtésunate et artéméther sont di\$\$érentes mais le métabolisme aboutit - la \$ormation du m)me composé actif la D8 PDES1EK>4.838282> Eésorption rapide et Kmax U 1h pour artésunate et KmaxU! h pour artéméther 1rtésunate est très rapidement h=drol=se en D 1K d6s le tractus di+estis du \$ait de l,acidité des sécrétions +astriques soit par des estérases hépatiques 1rtéméther se transforme rapidement en D 1K par l,intermédiaire de CPP intestinaux
Distribution	1rtésunate %Gp ID: 7dss 0875 H 9"! A/N+ 0eau extracellulaire5 1rtéméther %Gp MD: et 7dss H I 99 A D 1K %Gp concentration dépendante L!"JJ: et 7dss H 9"D*1 A/N+ 0artésunate 875
! éta' olisation	Artéméther : C1P2A3 et C1P2A% D7A6 : 456 )A9 et 456 \$B<
>xcrétion	1rtésunate %demi"vie H 1D min 0875 et ! 9"! min 0vo5 1rtéméther %demi"vie H ! " <h D 1K %demi"vie H <9"J9 min 0875 pouvant aller .usqu,- <h 0vo5
Eemarques	D 1K concentrations 19x 0 artésunate D 1K concentrations <x 0 artéméther 0vo5 D 1K concentrations U artéméther si voies 84 ou intrarectale PK corrélée au poids cheF l,enfant pour artésunate et artéméther Gemmes enceintes %concentrations diminuées pour artésunate et D 1K 8nsection entraîne une diminution de CA et de 7d artésunate et D 1K surtout au moment de la phase ai+uV H concentrations plus élevées - l,instauration du traitement; UK883>E en association un antipaludique - demi"vie lon+ue 0éradiquer et prévenir les mutgnts résistants5

## Pharmacocinétique des antipaludiques <sup>+3,</sup>

	luméthantrine	Pipéraqaine	primaquine
<b>Ésorption</b>	Ésorption améliorée d'un facteur 1J par la prise concomitante d'un repas riche en graisses (lait et lait de soja)	Ésorption doublée par la prise concomitante d'un repas riche en lipides	Ésorption rapide K <sub>max</sub> ?h
<b>Distribution</b>	Fortement liée aux lipoprotéines	7ds H J99 A/N+ CPP?D9 et autres monoamine ox-dases	Gp M9:
<b>Indication</b>	C1P2A3 +N-des' ut*-luméthantrine,		
<b>Excrétion</b>	Demi-vie H <sup>1/2</sup> < 24h (24h et 36h)	Demi-vie H <sup>1/2</sup> 9 jours voire 1 mois	Urinaire 3ul\$adoxine %demi"vie H L .ours P-riméthamine %demi"vie H ?"D .ours
<b>Remarques</b>	>xposition diminuée en cas de grossesse PK corrélée au poids chez l'enfant et expositions similaires chez l'enfant comparée - l'adulte	CA plus faible chez l'enfant; D'autant plus faible que l'enfant est jeune; PK non modifiée en cas de grossesse	>xposition diminuée en cas de grossesse ( < 9: 5 1 dose équivalente exposition plus faible chez l'enfant que chez l'adulte M

Tableau 8 : principales caractéristiques pharmacocinétiques des AOD

	Dabigatran Anti-IIa direct	Rivaroxaban Anti-Xa direct	Apixaban Anti-Xa direct
<b>Prodrogue</b>	Oui Dabigatran etexilate	Non	Non
<b>Absorption</b>	Faible	Importante Alimentation/dose dépendante	Modérée
<b>Biodisponibilité</b>	6,5 %	< 15 mg: 80-100 % ≥ 15 mg: 66 % à jeun 100 % avec nourriture	50 %
<b>Influence de la nourriture</b>	Pas d'effet sur biodisponibilité T <sub>max</sub> retardé de 2 heures Prise possible au cours ou en dehors des repas	≥ 15 mg: Biodisponibilité + 39 % Prise au cours des repas uniquement < 15 mg: Prise possible au cours ou en dehors des repas	Pas d'effet sur biodisponibilité Prise possible au cours ou en dehors des repas
<b>Influence de l'intégrité de la gélule ou du comprimé</b>	Si ouverture de la gélule: biodisponibilité + 75 % Ne pas ouvrir/croquer les gélules	Pas d'influence Peut être écrasé/mêlé à repas liquide (compote, eau) et administré par sonde gastrique	
<b>Variabilité intraindividuelle</b>			20 %
<b>Interindividuelle</b>		30-40 % 70 % après une prise post-opératoire	30 %

	Dabigatran Anti-IIa direct	Rivaroxaban Anti-Xa direct	Apixaban Anti-Xa direct
<b>Distribution</b>			
Volume Distribution	60-70 litres	50 litres	21 litres
Liaison protéines plasmatiques	34-35 %	92-95 %	87 %
<b>Métabolisme</b>	<b>Très faible</b>	<b>Important</b>	<b>Important</b>
Métabolites	Actifs	Inactifs	Voies multiples Inactifs
Principales voies	Conjugaison Substrat de la P-gp	CYP3A4 Substrat de la P-gp	CYP3A4/5 Substrat de la P-gp
Principales interactions médicamenteuses d'origine métabolique	<b>Inhibiteurs/inducteurs/substrats P-gp</b>	<b>Inhibiteurs/inducteurs CYP3A4 et P-gp</b>	<b>Inhibiteurs/inducteurs CYP3A4 et P-gp</b>

*Interactions médicamenteuses avec les AOD* Nom' reuses

11

Tableau II : interactions médicamenteuses avec les AOD

	Voie	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Amiodarone	Compétition P-gp	ASC + 60 % ETEUV : réduire posologie		Augmentation mineure ASC
Dronédarone	Compétition P-gp et inhibition CYP3A4	ASC + 70 à 140 %	Données limitées	
Quinidine	Compétition P-gp	ASC + 50 % ETEUV : réduire posologie		Augmentation mineure ASC
Nérapamil	Compétition P-gp (et faible inhibition CYP3A4)	ASC + 20 à 150 % ETEUV + FA : réduire posologie et prendre simultanément		Augmentation mineure ASC
AINS en traitement prolongé		Risque hémorragique + 50 %	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
Aspirine		Risque hémorragique + 12 à 24 %	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
<del>Clopidogrel</del>		<del>ASC + 28-34 %</del>	<del>Risque hémorragique augmenté</del>	<del>Risque hémorragique augmenté</del>
Prasugrel			Pas de donnée	
Ticagrelor		ASC + 46 à 36 %	Pas de donnée	

11

Tableau II : interactions médicamenteuses avec les AOD

	Voie	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Héparines de Bas Poids Moléculaire		Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
Héparine non fractionnée		Risque hémorragique augmenté <sup>III</sup>	Risque hémorragique augmenté <sup>III</sup>	Risque hémorragique augmenté <sup>III</sup>
Carbamazépine	Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2	ASC diminuée	ASC diminuée	ASC diminuée
Inhibiteurs de la protéase	Incidence sur P-gp et inhibition CYP3A4	Pas de donnée	ASC + 150 %	ASC + 100 %
Clarithromycine	Compétition P-gp et inhibition CYP3A4	ASC + 20 %	ASC + 50 % cliniquement non pertinent	
Itraconazole	Compétition P-gp et BCRP et inhibition CYP3A4	ASC augmentée	ASC augmentée	ASC augmentée
Kétoconazole	Compétition P-gp et BCRP et inhibition CYP3A4	ASC + 140 à 150 %	ASC + 160 %	ASC + 100 %
Posaconazole	Compétition P-gp et BCRP et inhibition CYP3A4	ASC augmentée	ASC augmentée	ASC augmentée

1<

Tableau II : interactions médicamenteuses avec les AOD

	Voie	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Rifampicine	Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2	ASC - 66 %	ASC - 50 %	ASC - 54 %
Ciclosporine	Compétition P-gp	Pas de donnée		
Tacrolimus	Compétition P-gp	Pas de donnée		
Millepertuis	Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2	ASC diminuée	ASC diminuée	ASC diminuée
IRNA		Risque hémorragique augmenté		
ISRS		Risque hémorragique augmenté		

1?

Tableau II : interactions médicamenteuses avec les AOD

	Voie	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Inhibiteurs pompe à protons		Pas d'effet	Pas d'effet	
Ranitidine		Pas d'effet		
Erithromycine	Compétition P-gp et inhibition CYP3A4		ASC + 30 % cliniquement non pertinent	
Fluconazole	Inhibition modérée CYP3A4		ASC + 40 % cliniquement non pertinent	
Diltiazem	Compétition P-gp (et faible inhibition CYP3A4)			Augmentation mineure ASC
Atorvastatine	Compétition P-gp et inhibition CYP3A4		Pas d'effet	

1D

	Dabigatran Anti-IIa direct	Rivaroxaban Anti-Xa direct	Apixaban Anti-Xa direct
Élimination	85 % rénale directe (sous forme inchangée)	2/3 après métabolisation 1/3 rénale directe	Surtout fécale Après métabolisation
Élimination rénale	+++ 85 % de la dose absorbée, soit 4 % de la dose administrée	++ 33 % sous forme inchangée 33 % sous forme de métabolites	+ 14 % de la dose administrée, soit 27 % de la dose absorbée
Élimination fécale	- 6 % de la dose absorbée	+ 33 % sous forme de métabolites	++ 25 % de la dose administrée sous forme de métabolites, soit 50 % de la dose absorbée
Principaux paramètres PK $t_{1/2}$ vie	12-14h Prolongée si insuffisance rénale	5-9h chez sujets jeunes 11-13h chez sujets âgés	12h
Tmax	0,5-2h après la prise 6h après une prise post-opératoire	2-4h après la prise	3-4h après la prise
Tmin	12-24h après la prise	16-24h après la prise	12-24h après la prise
Principaux facteurs d'augmentation de l'ASC*	Insuffisance rénale Age Petit poids Femmes	Insuffisance rénale Age Insuffisance hépatique	Insuffisance rénale Age Petit poids
Hémodialyse	Possible Diminution de l'ASC de 50-60 %	Non dialysable	Peu efficace Diminution de l'ASC de 50-60 %

1J

Tableau 9 : données pharmacocinétiques des AOD dans les populations particulières

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
<b>Sujets âgés (≥ 75-80 ans)</b>			
ASC	ASC + 40-60 %	ASC + 50 %	ASC + 32 %
Cmax	C max + 25 %		Pas d'augmentation Cmax
Cmin	C min + 31 %		
<b>Femmes</b>	Augmentation	Augmentation mineure	Augmentation mineure
ASC	ASC + 40-50 %		ASC + 18 %
Cmin	Cmin + 30-50 %		
<b>Poids extrêmes</b>		Incidence mineure	
> 100-120 kg	Cmin - 20 %		ASC - 30 %
< 50 kg	Augmentation ASC		ASC + 30 %

Code couleur : Rouge : contre-indiqué ; Orange : non recommandé ou déconseillé ; Jaune : Prudence / surveillance / adaptation posologique

11

Tableau 10 : populations particulières des AOD et conduites à tenir recommandées

Populations particulières	Dabigatran		Rivaroxaban			Apixaban		
	E/TEU	FA	E/TEU	FA	TNP/EP	E/TEU	FA	
Personnes âgées	Entre 75 et 80 ans	Prudence ↘ posologie	Prudence ↘ posologie si besoin	Prudence	Prudence	Prudence	Prudence si + AAS	Prudence si + AAS
	> 80 ans		Prudence ↘ posologie	Prudence	Prudence	Prudence	Prudence si + aspirine	Prudence si + aspirine
	≥ 80 ans + Cr <sub>sérique</sub> ≥ 133 uM/L							Prudence ↘ posologie
Poids	< 50 kg	Prudence	Prudence					
	≤ 60 kg + Cr <sub>sérique</sub> ≥ 133 uM/L							Prudence ↘ posologie
	> 110 kg	Prudence						
Gastrite, oesophagite, reflux gastro-intestinal	Prudence	Prudence ↘ posologie si besoin						

Code couleur : Rouge : contre-indiqué ; Orange : non recommandé ou déconseillé ; Jaune : Prudence / surveillance / adaptation posologique

1L

Tableau 9 : données pharmacocinétiques des AOD dans les populations particulières

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
<b>Insuffisance rénale</b>			
CICr normale (CICr ≥ 80 mL/min)	$t_{1/2\text{obs}}$ 13,4h (11,0-21,6)		
Légère (50 ≤ CICr < 80 mL/min)	$t_{1/2\text{obs}}$ 15,3h (11,7-34,1)	ASC + 40 %	ASC + 16 %
Modérée (30 ≤ CICr < 50 mL/min)	ASC + 80-130 % $t_{1/2\text{obs}}$ 18,4h (13,3-23,0)	ASC + 50 %	ASC + 29 %
Sévère (15 ≤ CICr < 30 mL/min)	ASC + 500 % $t_{1/2\text{obs}}$ 27,2h (21,6-35,0)	ASC + 60 %	ASC + 44 %

Tableau 10 : populations particulières des AOD et conduites à tenir recommandées

Populations particulières	Dabigatran		Rivaroxaban			Apixaban		
	E/TEU	FA	E/TEU	FA	TVP/EP	E/TEU	FA	
Insuffisance rénale CICr (Cockcroft) en mL/min	CICr < 15	Contre Indiqué	Contre Indiqué	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé
	15 < CICr < 30	Contre Indiqué	Contre Indiqué	Prudence	Prudence ↘ posologie	Prudence > J21 si besoin	Prudence	Prudence ↘ posologie
	30 < CICr < 50	Prudence ↘ posologie	Prudence ↘ posologie si besoin		Prudence ↘ posologie	Prudence ↘ posologie > J21 si besoin		
	Cr <sub>sérique</sub> ≥ 133 uM/L + ≥ 80 ans ou ≤ 60 kg							Prudence ↘ posologie

Code couleur : Rouge : contre-indiqué ; Orange : non recommandé ou déconseillé ; Jaune : Prudence / surveillance / adaptation posologique

1M

Tableau 9 : données pharmacocinétiques des AOD dans les populations particulières

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
<b>Insuffisance hépatique</b>			
Légère (stade A de Child et Pugh)	Pas d'influence. Non recommandé	ASC + 20 %	Prudence
Modérée (stade B de Child et Pugh)	Pas d'influence. Non recommandé	ASC + 130 %	Prudence
Sévère (stade C du Child et Pugh)	Contre-indiqué	Contre-indiqué si coagulopathie associée, y compris Child B et C	Non recommandé sauf si coagulopathie : contre-indiqué

Tableau 10 : populations particulières des AOD et conduites à tenir recommandées

Populations particulières	Dabigatran		Rivaroxaban			Apixaban	
	E/TEU	FA	E/TEU	FA	TVP/EP	E/TEU	FA
Atteinte hépatique (AT)	IH ou MH	Contre Indiqué	Contre Indiqué				
	AT + coagulopathie et RSCS			Contre Indiqué	Contre Indiqué	Contre Indiqué	Contre Indiqué
	ASAT/ALAT > 2 x LSN	Déconseillé	Déconseillé				Prudence
	IH sévère						Déconseillé
	IH légère/modérée						Prudence

Code couleur : Rouge : contre-indiqué ; Orange : non recommandé ou déconseillé ; Jaune : Prudence / surveillance / adaptation posologique

!9

## ?>périence de conciliation pharmaceutique au C74 de Bordeaux>

?valuation des connaissances des patients vis-@-vis de  
leur traitement par nouveau> anticoa0ulants orau> :  
da' i0atran et rivaro>a' an

Rey A., Martin-Latry K., Deppenweiler M., Berroneau A., Breilh D

! ?67OD?

- # Patients inclus %
  - ' W 1Lans
  - ' 3ous 21CS depuis au moins 1 .ours
  - ' ospitalisés au C U entre .uillet et octobre !91<
- # Utilisation d'un questionnaire d'évaluation sur %
  - ' 3avoir % connaissances du médicament\* des modalités d'administrationB
  - ' 3avoir")tre % adapter son h=+i6ne de vie\* prévenir les professionnels de santéB
  - ' 3avoir \$aire % contrôler son traitement\* réa+ir en cas de sai+nements B
- # Ééponses %
  - ' Cotées par mots cle\$s
  - ' Comparaison des patients mis & directement X sous 21CS ou avec antécédent de traitement par 17K

A? 4=6A6

- # D9 patients inclus %1J \$emmes et <? hommes
  - ' YareltoZ %?L: / PradaxaZ %D! : \* ma.oritairement pour \$ibrillation atriale
  - ' Ééponses %
  - ' Nom du médicament anticoa0ulant : &: B
  - ' E6le du médicament %L! :
  - ' \$ndication %DL :
  - ' 4odalités de prises %LJ :
  - ' Eisque de sous dosa+e %D! :
  - ' Aisque de sur dosa0e : 3\$ B
  - ' Gérer un oubli %D? :
  - ' 5érer un sai0nement : %& B
  - ' Ne pas prendre de médicament sans avis médical : 9\$ B
  - ' Prévenir les professionnels de santé %19 :
  - ' Carte de surveillance %!! :
  - ' E6le de la carte de surveillance %?9 :

Rey A., Martin-Latry K., Deppenweiler M., Berroneau A., Breilh D

**Le Pradaxa® est un anticoagulant oral.**

Votre médecin vous a prescrit ce médicament pour :

- Prévenir l'obstruction des veines lors de la pose d'une prothèse de hanche ou de genou.
- Prévenir l'accident vasculaire cérébral (AVC) et la survenue de caillots dans la circulation sanguine en cas de fibrillation atriale (= trouble du rythme cardiaque).

**Comment agit mon médicament ?**

Le Pradaxa® fluidifie le sang et évite la formation de caillots.

**Comment dois-je prendre mon médicament ?**

La posologie est adaptée à votre maladie et les doses prescrites doivent être respectées.

Il est très important de prendre votre médicament au même moment de la journée.

Il peut être pris au cours ou en dehors des repas.  
(Il n'y a pas d'aliments interdits)

*Pour éviter les oublis, la prise peut être associée à une activité quotidienne.*

Les gélules ne doivent être ni ouvertes ni mâchées.

**Que dois-je faire en cas d'oubli ?**

- Vous prenez 1 gélule par jour :
  - Prenez la gélule oubliée sauf s'il reste moins de 8 heures avant la prochaine prise.
  - Si ce délai est dépassé, prenez la prise suivante à l'heure prévue, sans doubler la dose.
- Vous prenez 1 gélule 2 fois par jour :
  - Prenez la gélule oubliée sauf s'il reste moins de 4 heures avant la prochaine prise.
  - Si ce délai est dépassé, prenez la prise suivante à l'heure prévue, sans doubler la dose.

**Que se passe-t-il si j'oublie mon traitement anticoagulant ?**

Il y a un risque de formation d'un caillot et de survenue d'un AVC.

N'arrêtez ou ne modifiez pas votre traitement sans l'accord de votre médecin, cela pourrait être dangereux.

**Quel est le principal risque lors de la prise d'un traitement anticoagulant ?**

- Les anticoagulants fluidifient le sang, il y a donc un risque de saignements.

→ Informer votre médecin en cas de saignement inhabituel et en cas de modification de votre état général (fatigue, pâleur, malaise, essoufflement...).

**En cas de saignement**, important, appelez le 15 : précisez le traitement anticoagulant que vous prenez et les raisons de votre appel.

**Que dois-je faire pour éviter les saignements ?**

- Je prends des précautions pour éviter les chutes et les coupures.
  - Évitez l'encastrement au sol, j'essuie tout ce qui pourrait rendre le sol glissant, je fais attention quand je jardine ou je cuisine.
- Je choisis bien mes activités sportives.
  - Évitez les sports violents (boxe, rugby...) et à risques (VTT, ski...)
  - Je privilégie la natation, la marche, le fitness.

**Puis-je prendre d'autres médicaments ?**

Ne prenez pas un autre médicament sans interroger votre médecin ou votre pharmacien (même ceux obtenus sans ordonnance).

Certains médicaments peuvent modifier l'action de votre anticoagulant soit en augmentant son effet (risque de saignement avec l'aspirine par exemple), soit en le diminuant (risque de caillot).

!<

**Que dois-je faire en cas de déplacement ou de voyage ?**

- Pensez à prendre avec vous votre traitement en quantité suffisante, ainsi que votre ordonnance en cours pour un éventuel renouvellement et votre carte « je suis sous traitement anticoagulant ».
- En cas de décalage horaire, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

**Une surveillance est-elle nécessaire ?**

- Tous les anticoagulants nécessitent une surveillance clinique pendant toute la durée du traitement.
- Un bilan rénal et une Numération de la Formule Sanguine peuvent être réalisés une fois par an ou plus selon l'avis du médecin.

**A qui dois-je parler de mon traitement anticoagulant ?**

- A votre entourage.
- Au corps médical (médecin traitant, cardiologue, dentiste, infirmière, biologiste), notamment en cas de problèmes, d'intervention chirurgicale ou de situation d'urgence.

**A quoi sert ma carte « Je suis sous traitement anticoagulant » ?**

Cette carte doit être portée sur vous avec vos papiers d'identité ainsi que votre carte de groupe sanguin.

Elle sert à informer les professionnels de santé :

- En cas d'intervention chirurgicale, pour soins dentaires, pour infiltration, coloscopie et tous gestes invasifs.
- En cas d'accident, pour en informer les secours.

Elle vous est remise lors de la prescription de votre traitement par votre médecin ou lors de sa dispensation par le pharmacien. N'hésitez pas à la demander aux professionnels de santé.

**Puis-je envisager une grossesse ou allaiter sous traitement anticoagulant ?**

L'allaitement est contre-indiqué lors d'un traitement par Pradaxa®.

Le Pradaxa® ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf nécessité absolue.

**Informations complémentaires**

- Ne pas laisser les gélules à la portée des enfants.
- Ne pas jeter les gélules dans votre poubelle, rappez-les à votre pharmacien.

**CHU** CLU PRODUITS DE SANTÉ PHARMACIE  
Hospices de Bordeaux

**PRADAXA®, Dabigatran etexilate**  
75 mg, 110 mg, 150 mg

**Information à l'attention des patients**

Document élaboré par les pharmaciens  
GROUPE HOSPITALIER SUD - Hôpital Henri-Lafitte  
Avenue de Nègres 33069 PESSAC Cedex  
Tél : 05 57 65 84 95 Fax : 05 57 65 84 50

!?

**Indications du Pradaxa®**

- Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux (ETE-V) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.
- Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risques.

**Pharmacodynamie**

- Le Pradaxa® (Dabigatran etexilate) est un inhibiteur direct de la thrombine (facteur IIa).
- Le Pradaxa® est principalement éliminé par voie rénale (85%) → il est donc contre-indiqué en cas de...

Adaptation de la posologie dans les situations à risque :

Dans l'indication des événements thromboemboliques veineux	
Situations à risque	Dose recommandée
- Age > 75 ans - Insuffisance rénale modérée - Patients traités de façon concomitante par le verapamil, l'amiodarone et la quinidine	150 mg par jour soit 2 gélules de 75 mg en une prise

Dans l'indication de la fibrillation atriale	
Situations à risque	Dose recommandée

**Interactions médicamenteuses**

Il n'y a pas d'interactions avec les aliments mais il existe des interactions médicamenteuses :

Efficacité	↑	↓
Communes à tous les anticoagulants	- Agents antiplaquettaires - AINS, aspirine - Antifongiques azolés (kétocazole) - Clarithromycine	- Anticoagulants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital) - Rifampicine - Mifepristone

!D

**Prise en charge en cas de chirurgie ou de geste interventionnel**

- Chirurgies ou actes interventionnels programmés

Risque hémorragique faible → arrêt 24 heures avant le geste, reprise 24 heures après.

**Conseils au patient**

- Informez le patient sur :
  - l'indication, la posologie, les effets indésirables potentiels
  - les risques d'interactions médicamenteuses

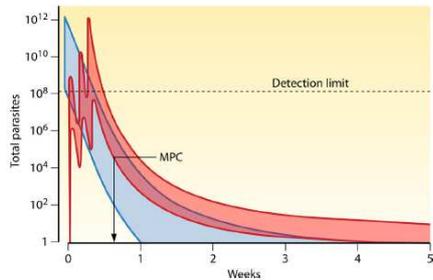
!J

# Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in Antimalarial Dose Optimization

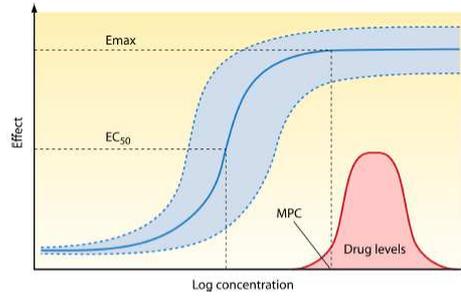
Antimicrobial Agents and Chemotherapy p. 5792-5807

December 2013 Volume 57 Number 12

Nicholas J. White



**FIG 1** Population PK-PD responses following a 3-day treatment with a hypothetical slowly eliminated antimalarial drug. The total numbers of malaria parasites in the body over time are depicted in blue in a range of patients presenting with parasite densities between approximately 50 and 200,000/ $\mu\text{L}$ . The ranges of drug concentration profiles are shown in red, with the corresponding ranges of parasitological responses in blue. Parasitemia levels cannot be counted reliably by microscopy below 50/ $\mu\text{L}$  (corresponding to  $\sim 100,000,000$  parasites in the body of an adult). The MPC is the lowest blood, plasma, or free plasma concentration which produces the maximum parasiticide effect (i.e., the maximum parasite reduction ratio). This corresponds to the concentration associated with first slowing of the first-order (log-linear) decline in parasitemia.



**FIG 2** The concentration-effect relationship; for antimalarial drugs, the effect is parasite killing, which can be measured in different ways. The  $E_{\text{max}}$  is the maximum parasite killing that a drug can produce, which translates *in vivo* into the maximum parasite reduction ratio. The  $EC_{50}$  is the blood or plasma concentration providing 50% of maximum killing. The median and range values for a hypothetical population of malaria parasites are shown in blue, and the distribution of average drug levels in patients is shown as a red bell-shaped curve (i.e., concentrations are log-normally distributed). Clearly, some of the patients have average drug levels below the MPC and would not have maximum responses with this dose regimen.

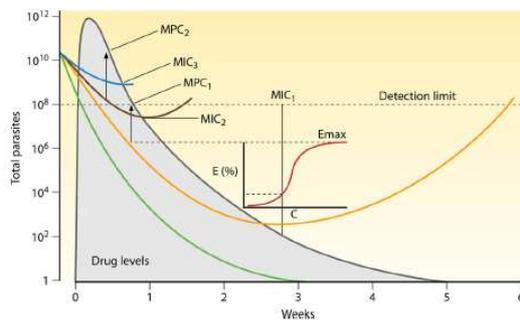
! !

# Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in Antimalarial Dose Optimization

Antimicrobial Agents and Chemotherapy p. 5792-5807

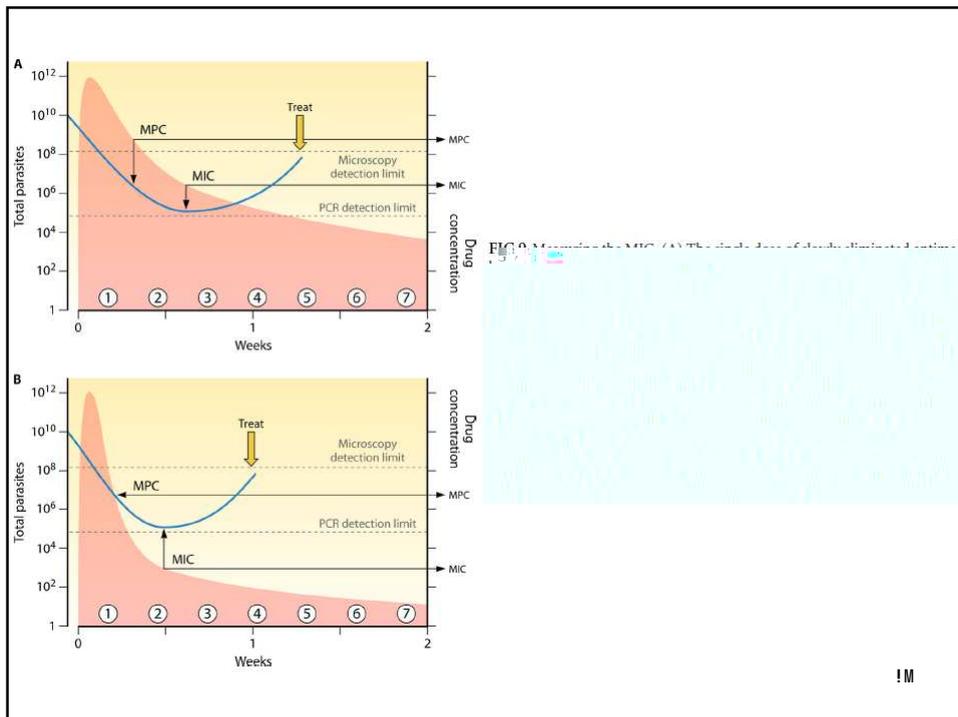
December 2013 Volume 57 Number 12

Nicholas J. White



**FIG 5** Different therapeutic responses to a slowly eliminated antimalarial drug in a malaria infection of  $10^{10}$  parasites (parasite density,  $\sim 2,000/\mu\text{L}$ ). The blood concentration profile in gray is shown in the background. Parasitological responses range from fully sensitive (green) to highly resistant (blue). Each response is associated with a different level of susceptibility and thus a different MIC and MPC (arrows pointing to concentration profile). The inset represents the concentration-effect relationship for the lowest level of resistance (resulting in a late failure), showing corresponding points for the MIC and MPC (orange curve).

! L



## Artemether-lumefantrine co-administration with antiretrovirals: population pharmacokinetics and dosing implications

Richard M. Hoglund,<sup>1</sup> Pauline Byakika-Kibwika,<sup>2,3</sup> Mohammed Lamorde,<sup>3</sup> Concepta Merry,<sup>3</sup> Michael Ashton,<sup>1</sup> Warunee Hanpithakpong,<sup>4</sup> Nicholas P. J. Day,<sup>4,5</sup> Nicholas J. White,<sup>4,5</sup> Angela Åbelö<sup>1</sup> & Joel Tarning<sup>4,5</sup>

### WHAT IS ALREADY KNOWN ABOUT THIS SUBJECT

- The pharmacokinetic properties of artemether, lumefantrine and their active metabolites have been well described.
- Lumefantrine exhibits dose dependent absorption, which might result in additional complexity in dose optimization.
- It is known that an interaction between artemether-lumefantrine and efavirenz, nevirapine and lopinavir/ritonavir exists but the magnitude and thus clinical relevance of the interaction has been uncertain.

### WHAT THIS STUDY ADDS

- The pharmacokinetics of the parent antimalarial drugs and their metabolites are affected substantially by concomitant treatment with HIV drugs. These interactions are likely to be therapeutically relevant.
- The study quantifies the individual contributions of the different drug–drug interactions.
- Increased dosing of artemether-lumefantrine is needed when combined with efavirenz or nevirapine. Whether dose adjustments are needed when combined with lopinavir/ritonavir remains uncertain.

## Interaction antipaludiques CNACOD

# Potentiellement le risque existe;

# >Set des 21CS sur les antipaludiques %

- ' 4 maintenir les ob.ecti\$s PK/PD en termes d,e\$\$icacité pour les antipaludiques pour éviter e\$\$ets indésirables et surtout la mise en place de résistances si sub"exposition;
- ' PK complexes\* \$ortes variabilités mais 7dss élevées;

# >Set des antipaludiques sur les 21CS %surveillance ren\$orcée vis" - "vis d,un risque d,au+mentation de l,exposition se traduisant par un risque de sai+nement accru;

<1