

# GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES DES PHARMACOTHÉRAPIES VASCULAIRES ET INTERACTIONS MAJEURES

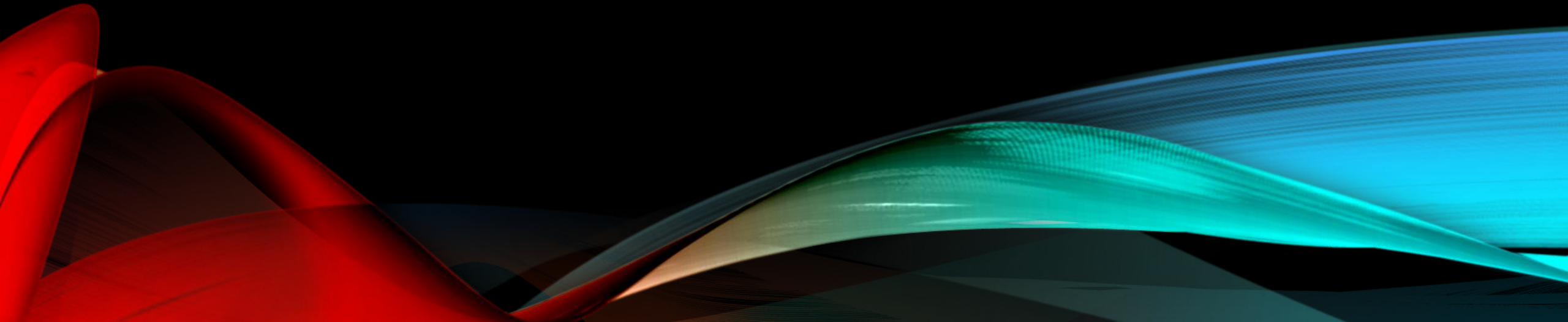
**Audrey Vachon**, B.Pharm., M.Sc.

Pharmacienne, IUCPQ-UL

Professeure de clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval



AUCUN CONFLIT D'INTÉRÊT À DÉCLARER  
EN LIEN AVEC CETTE PRÉSENTATION



# OBJECTIFS

- Proposer une prise en charge des effets indésirables liés à la pharmacothérapie vasculaire
  - Myalgies aux statines
  - Allergie à l'AAS
  - Allergie au clopidogrel
- Décrire les principales interactions médicamenteuses rencontrées avec la thérapie vasculaire
  - Colchicine

# MYALGIE AUX STATINES

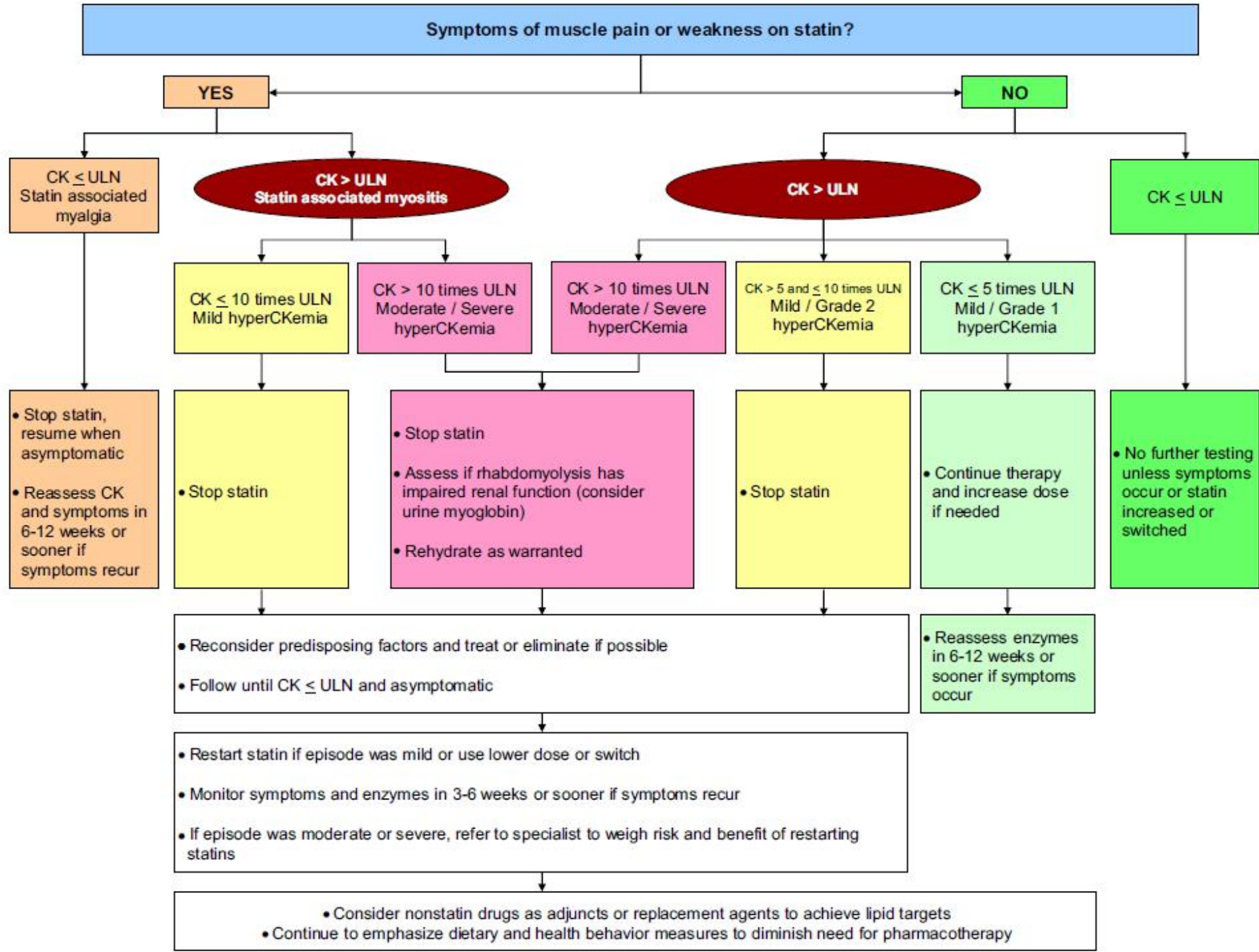
- Myopathie la plus légère et la plus fréquente
  - 1-9 % à près de 30 %
  - Impact de l'effet *nocebo* ?
- Touche surtout les mollets et les cuisses, avec ou sans élévation des CK
  - $< 5 \times \text{LSN}$  ( $< 1\ 000 \text{ UI/L}$ )
  - Douleur, sensibilité, raideur, crampes  $\pm$  faiblesse musculaire
  - Dans les premières 4-6 semaines de traitement (+ tôt si ré-exposition)
  - En soi, ne mandate pas d'arrêt de la statine... (pas de continuum)
- Pas d'outil d'évaluation standardisé
- Système de pointage proposé par le National Lipid Association

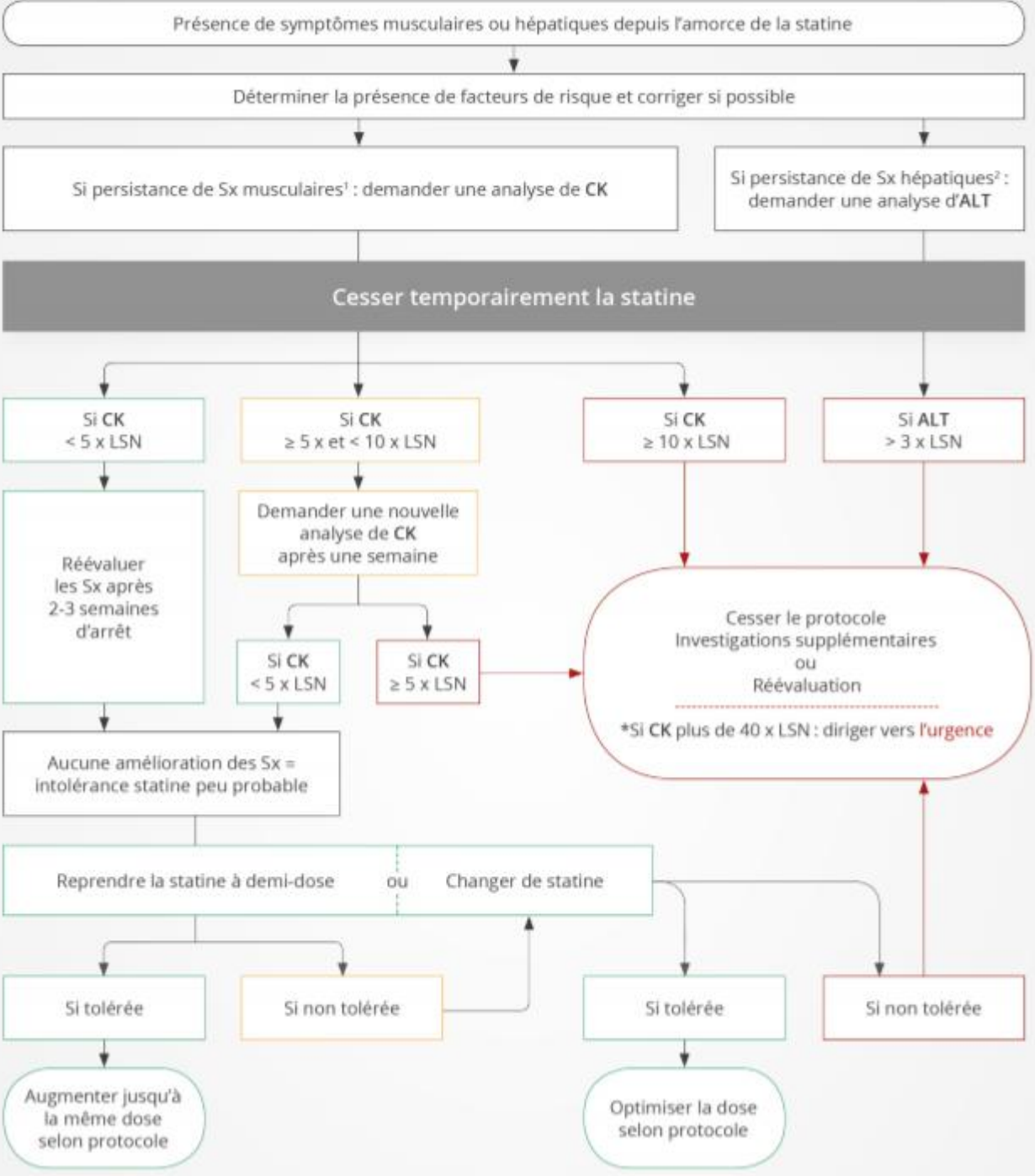
# OUTIL PROPOSÉ

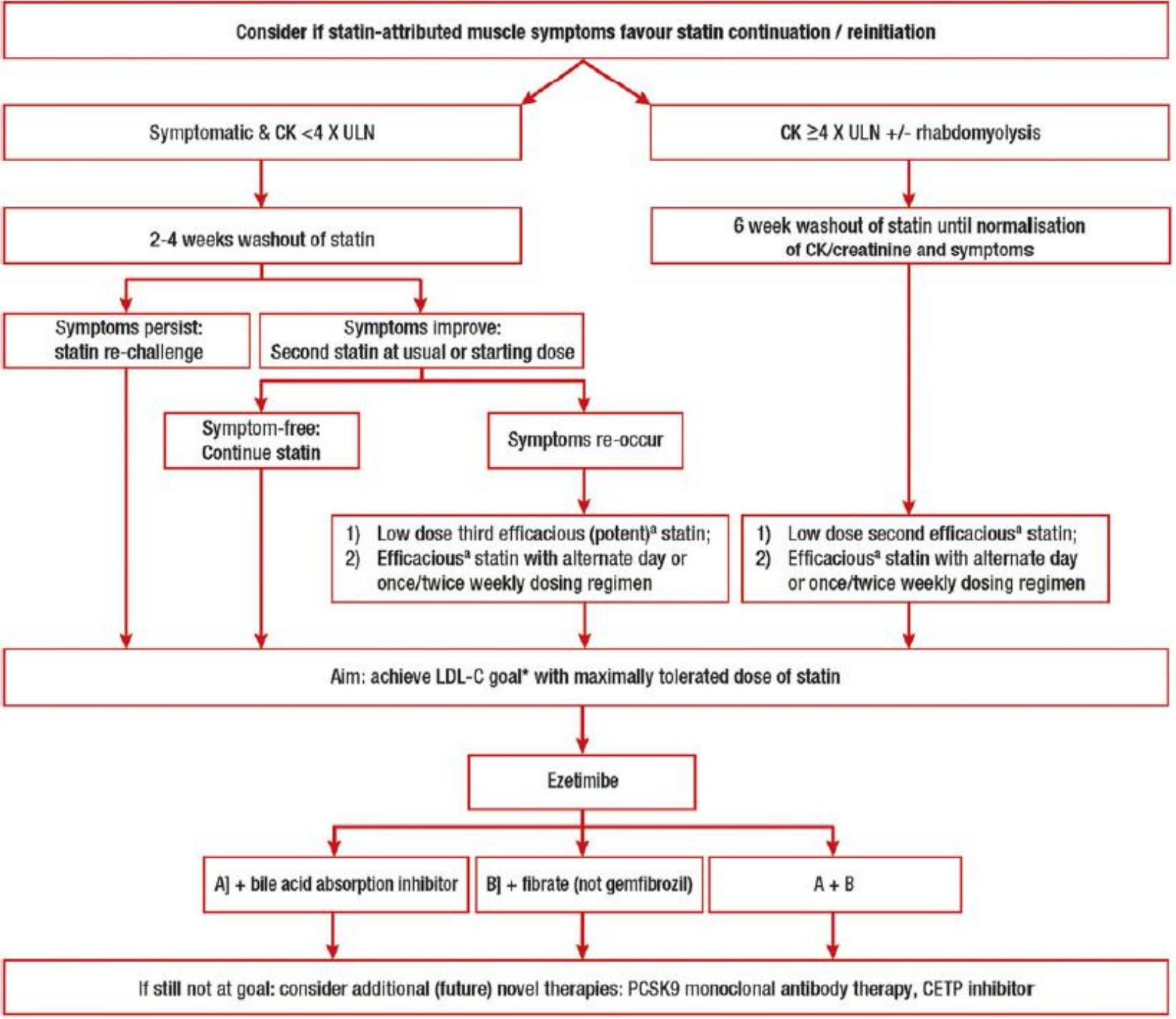
Table 2 Proposed statin myalgia clinical index score

Clinical symptoms (new or increased unexplained muscle symptoms)	
Regional distribution/pattern	
Symmetric hip flexors/thigh aches	3
Symmetric calf aches	2
Symmetric upper proximal aches	2
Non-specific asymmetric, intermittent	1
Temporal pattern	
Symptoms onset <4 weeks	3
Symptoms onset <4 weeks	3
Symptoms onset 4–12 weeks	2
Symptoms onset >12 weeks	1
Dechallenge	
Improves upon withdrawal (<2 weeks)	2
Improves upon withdrawal (2–4 weeks)	1
Does not improve upon withdrawal (>4 weeks)	0
Challenge	
Same symptoms reoccur upon rechallenge <4 weeks	3
Same symptoms reoccur upon rechallenge 4–12 weeks	1
Statin myalgia clinical index score	
Probable	9–11
Possible	7–8
Unlikely	<7

- Inspiré des études STOMP et PRIMO
- N'a pas encore été validé dans une étude prospective









# RECHALLENGE POST-MYALGIE

- La plupart des patients intolérants à une statine vont en tolérer une autre
  - Études rétrospectives (mesure de CK, qualité du diagnostic, etc.)
- Quelle statine choisir ?
  - Métabolisme différent (non CYP 3A4) : pravastatine, rosuvastatine, fluvastatine
  - Hydrophile : pravastatine, rosuvastatine, fluvastatine
  - Longue  $t_{1/2}$  administrée aux 2 jours ou 1-2x/sem : atorvastatine, rosuvastatine
- Autre hypolipémiant ?

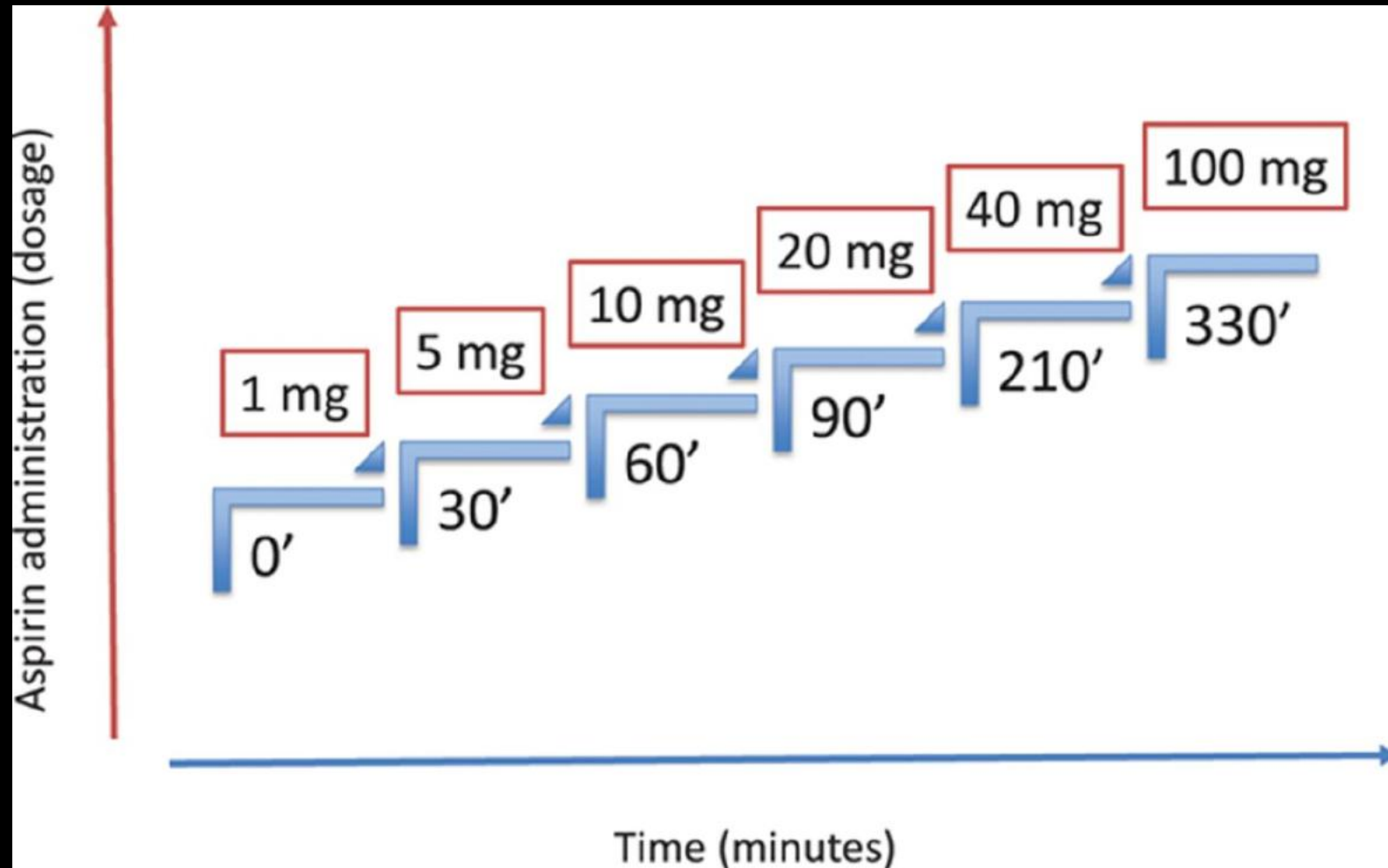
# ALLERGIE À L'AAS

- Touche environ 2 % des patients avec MCAS
- Présentation clinique :
  - AERD (*Aspirin Exacerbated Respiratory Disease*)
  - Exacerbation d'urticaire / angioedème lors d'urticaire idiopathique chronique
  - Urticaire, angioedème, anaphylaxie à l'AAS
- Lorsqu'il n'y a pas d'alternative possible (ex. Clopidogrel), la désensibilisation est une avenue intéressante
- Désensibilisation = induction de tolérance qui est temporaire

# DÉSENSIBILISATION À L'AAS

- Plusieurs protocoles publiés
  - Nombre d'étapes, fréquence d'administration, dose de départ variables
- Désensibilisation rapide
  - Bien documenté dans la littérature
- L'exemple du registre italien ADAPTED
  - Mai 2010 à Février 2015, 26 550 coronaro → 1,26 % avec hypersensibilité à l'AAS
  - Réaction mucocutanée (75 %), respiratoire (20 %) ou anaphylactique (5 %)
  - Protocole sur 5.5 h (surveillance 4 h après la fin)
  - 95 % de succès, aucun effet indésirable sérieux (aucune anaphylaxie)

# REGISTRE ADAPTED



# UN AUTRE EXEMPLE

Table 13. Rapid Aspirin Challenge/Desensitization Protocol for Patients With Coronary Artery Disease Requiring Aspirin<sup>366</sup>

Time <sup>a</sup>	Aspirin dose, mg
0	0.1
15	0.3
30	1
45	3
60	10
75	20
90	40
105	81
120	162
135	325

<sup>a</sup> Dosing interval shown is 15 minutes but may also dose every 20 minutes with premedication with oral antihistamine.

# À L'IUCPQ

## Étapes du protocole COURT :

Étape	Dose à administrer	Moment d'administration	Intervalle avant prochaine dose
1	0,5 mL de la suspension (1 mg)	Temps 0	20 minutes
2	2,5 mL de la suspension (5 mg)	Temps 20 minutes	20 minutes
3	5 mL de la suspension (10 mg)	Temps 40 minutes	20 minutes
4	10 mL de la suspension (20 mg)	Temps 60 minutes	30 minutes
5	20 mL de la suspension (40 mg)	Temps 90 minutes	30 minutes
6	1 comprimé de 80 mg croquable	Temps 120 minutes	-

## Étapes du protocole LONG :

Étape	Dose à administrer	Moment d'administration	Intervalle avant prochaine dose
1	0,5 mL de la suspension (1 mg)	Temps 0	30 minutes
2	2,5 mL de la suspension (5 mg)	Temps 30 minutes	30 minutes
3	5 mL de la suspension (10 mg)	Temps 60 minutes	30 minutes
4	10 mL de la suspension (20 mg)	Temps 90 minutes	60 minutes
5	20 mL de la suspension (40 mg)	Temps 150 minutes	60 minutes
6	1 comprimé de 80 mg croquable	Temps 210 minutes	-

# PROJET EN COURS

- **Projet de résidence 2019-2020**
  - Taux de désensibilisation à l'ASA s'étant soldée par un succès à l'IUCPQ
  - Étude rétrospective, janvier 2007 à ce jour
  - N= 105
    - Protocole 2007 : 8 à 10 étapes, q30 min. (0,1 à 81 vs 325 mg) (N=82)
    - Protocole 2019 : 6 étapes, sur 120 ou 210 min. (1 à 80 mg) (N=11)
  - Taux de succès global = 92,4% (6 échecs, 2 statuts inconnus)
- **Regroupement des pharmaciens experts (RPE) – cardiologie**
  - Partage de connaissance, projet provincial de rédaction d'une OIS
  - Expériences combinées, collaboration avec un immunoallergologue

# RASH AU CLOPIDOGREL

- Réaction d'hypersensibilité rapportée chez 2 à 6 %
  - Incidence de 6,02 % dans CAPRIE
- Survient généralement dans les 2 premières semaines (~jour 5)
- Rash maculopapulaire, érythémateux a/n du tronc
- Les options :
  - Administration concomitante de corticostéroïdes
  - Changer d'antiplaquettaire
    - Réaction croisée ticlopidine (27%), prasugrel (18%), ticagrélor (?)



# PARLANT DU PRASUGREL...

- N'est plus commercialisé au Canada depuis le 31 janvier 2020
- Est disponible via le PAS de Santé-Canada
  - Fin du programme à la fin du mois de février 2021
- Selon la BDPP de Santé Canada, formulation générique approuvée
  - JAMP Pharma
  - Commercialisation prévue pour quand ?

# DÉSENSIBILISATION AU CLOPIDOGREL

- Généralement bien tolérée
- Peu de documentation dans la littérature en raison des alternatives disponibles
- Titration progressive jusqu'à 75 mg
  - Pas de bolus pré-ICP

**Table 2** Two-hour clopidogrel desensitization protocol (doses given every 15 min) [19]

Dose	Concentration	Volume
0.02 mg	0.1 mg/ml	0.2 ml
0.05 mg	0.1 mg/ml	0.5 ml
0.15 mg	0.1 mg/ml	1.5 ml
0.5 mg	0.1 mg/ml	5.0 ml
1.5 mg	0.3 mg/ml	0.5 ml
5 mg	0.3 mg/ml	1.7 ml
15 mg	0.3 mg/ml	5 ml
45 mg	0.3 mg/ml	15 ml
75 mg	75-mg tablet	1 tablet (75 mg)

Oral solution should be prepared using 75-mg tablets and sterile water for injection

**Table 3** Two- to 3-day outpatient clopidogrel desensitization protocol (doses given every 15 min) [19]

Day of protocol	Dose	Concentration
1	0.1 mg	1 mg/ml
1	0.2 mg	1 mg/ml
1	0.5 mg	1 mg/ml
1	1.0 mg	1 mg/ml
1 or 2	2.0 mg	1 mg/ml
2	4.0 mg	1 mg/ml
2	8.0 mg	1 mg/ml
2	16.0 mg	1 mg/ml
2	32.0 mg	1 mg/ml
2 or 3	75 mg	75-mg tablet

Oral solution should be prepared using 75-mg tablets and sterile water for injection

# DES EXEMPLES

**Table 1** Clopidogrel desensitization protocol (doses given every 30 min) [23]

Dose	Concentration	Volume
0.005 mg	0.5 mg/ml	0.05 ml
0.010 mg	0.5 mg/ml	0.02 ml
0.020 mg	0.5 mg/ml	0.04 ml
0.040 mg	0.5 mg/ml	0.08 ml
0.080 mg	0.5 mg/ml	0.16 ml
0.160 mg	0.5 mg/ml	0.32 ml
0.300 mg	0.5 mg/ml	0.60 ml
0.600 mg	0.5 mg/ml	1.20 ml
1.200 mg	5 mg/ml	0.24 ml
2.5 mg	5 mg/ml	0.5 ml
5 mg	5 mg/ml	1 ml
10 mg	5 mg/ml	2 ml
20 mg	5 mg/ml	4 ml
40 mg	5 mg/ml	8 ml
75 mg	75-mg tablet	1 tablet (75 mg)

Oral solution should be prepared using 75-mg tablets and sterile water for injection

# À L'IUCPQ

## Étapes du protocole :

Étape	Dose orale à administrer	Moment d'administration	Intervalle avant prochaine dose
1	0,04 mL de la suspension N° 1 (0,02 mg)	Temps 0	15 minutes
2	0,08 mL de la suspension N° 1 (0,04 mg)	Temps 15 minutes	15 minutes
3	0,16 mL de la suspension N° 1 (0,08 mg)	Temps 30 minutes	15 minutes
4	0,32 mL de la suspension N° 1 (0,16 mg)	Temps 45 minutes	15 minutes
5	0,6 mL de la suspension N° 1 (0,3 mg)	Temps 60 minutes	15 minutes
6	1,2 mL de la suspension N° 1 (0,6 mg)	Temps 75 minutes	15 minutes
7	0,24 mL de la suspension N° 2 (1,2 mg)	Temps 90 minutes	15 minutes
8	0,5 mL de la suspension N° 2 (2,5 mg)	Temps 105 minutes	15 minutes
9	1 mL de la suspension N° 2 (5 mg)	Temps 120 minutes	15 minutes
10	2 mL de la suspension N° 2 (10 mg)	Temps 135 minutes	30 minutes
11	4 mL de la suspension N° 2 (20 mg)	Temps 165 minutes	30 minutes
12	8 mL de la suspension N° 2 (40 mg)	Temps 195 minutes	30 minutes
13	1 comprimé de 75 mg	Temps 225 minutes	-

# INTERACTIONS Rx : COLCHICINE

- Index thérapeutique étroit
- Absorption rapide
- Métabolisme via le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et la glycoprotéine P (Pgp)
- Élimination
  - Majoritairement hépatobiliaire
  - Clairance réduite chez les patients avec insuffisance rénale : prudence
- Toxicité dose -dépendante
  - Effets GI ad toxicité neuromusculaire et myélosuppression

# INTERACTIONS Rx : COLCHICINE

- Inhibiteur modéré à puissant du CYP3A4 ou inhibiteur de la Pgp
  - Augmentation des Cp de la colchicine du double au quadruple
- Plus spécifiquement du point de vue vasculaire :
  - Vérapamil (inh mod-puissant CYP3A4 et Pgp) → Cmax +30%, AUC +99%, T<sub>1/2</sub> 4 à 17h
  - Diltiazem (inh modéré CYP3A4, faible inh Pgp) → Cmax +29%, AUC +77%, T<sub>1/2</sub> 5,5 à 12,5h
  - Quelques statines inhibent/bloquent le CYP3A4 et/ou la Pgp → nombreux case-reports de myopathie
  - Amiodarone (inh important Pgp) → impact ??
  - Cyclosporine (inh puissant CYP3A4 et Pgp) → Cmax x 3, AUC x 3, T<sub>1/2</sub> 6,5 à 20,5h

# RECOMMANDATIONS / SUGGESTIONS

	Recommandations*
Statines	Privilégier Rosuva, Fluva, Prava qui ne passent pas au CYP3A4 <u>ou</u> dose max Colchicine → 0,3 à 0,6 mg id <i>(interaction pharmacodynamique présente malgré tout)</i>
Inhibiteur modéré CYP3A4 (érythromycine, fluconazole, jus de pamplemousse, <b>diltiazem</b> , <b>vérapamil</b> )	Dose max Colchicine → 0,3 à 0,6 mg id
Inhibiteur puissant CYP3A4 ( <b>clarithromycine</b> , itrac/ <b>kéto</b> /posaco/voriconazole)	Dose max Colchicine → 0,3 mg q2j à 0,3 mg id
Inhibiteur puissant de la Pgp ( <b>cyclosporine</b> , tacrolimus)	Dose max Colchicine → 0,3 mg q2j à 0,3 mg id
Autres inhibiteurs de la Pgp (amiodarone, clarithro/érythromycine, itrac/kétoconazole, propafénone, quinidine, quinine, vérapamil)	Dose max Colchicine → 0,3 à 0,6 mg id (minimalement)

\*Si la dose de Colchicine souhaitée est de 0,6 mg bid, utiliser le haut de l'intervalle posologique recommandé et si elle est de 0,6 mg id, utiliser le bas de l'intervalle posologique.

**Table 4.** Colchicine dosing modifications for concomitant therapy with CYP3A4/P-gp inhibitors\*

Concomitant drug studied/ FDA classification	FDA recommendation	Dosing recommendations		
		Acute gout flare	Prophylaxis of gout flares†	Familial Mediterranean fever
Cyclosporine/strong P-gp inhibitor‡	Ranolazine	0.6 mg (1 tablet), 1 dose; dose to be repeated no earlier than 3 days	0.3 mg once/day or 0.3 mg every other day	Maximum daily dose of 0.6 mg; may be given as 0.3 mg twice/day
Clarithromycin, ketoconazole, ritonavir/strong CYP3A4 inhibitors§	Atazanavir, darunavir (with ritonavir), indinavir, itraconazole, lopinavir (with ritonavir), nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, tipranavir (with ritonavir)	0.6 mg (1 tablet), 1 dose 0.3 mg twice/day to be repeated no earlier than 3 days	0.3 mg once/day or 0.3 mg every other day	Maximum daily dose of 0.6 mg; may be given as 0.3 mg twice/day
Diltiazem, verapamil/ moderate CYP3A4 inhibitors	Amprenavir, aprepitant, erythromycin, fluconazole, fosamprenavir, grapefruit juice	1.2 mg (2 tablets), 1 dose; dose to be repeated no earlier than 3 days	0.3 mg twice/day (or 0.6 mg once/day) or 0.3 mg once/day	Maximum daily dose of 1.2 mg; may be given as 0.6 mg twice/day
Azithromycin/weak CYP3A4 inhibitor	Azithromycin	No dose reduction required; 1.2 mg (2 tablets), 1 dose, followed by 0.6 mg 1 hour later	No dose reduction required; 0.6 mg twice/ day or 0.6 mg once/day	No dose reduction required; maximum daily dose of 2.4 mg; may be given as 0.6 mg twice/day

\* US Food and Drug Administration (FDA) recommendations were based on the current study. CYP3A4/P-gp = cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein.

† Use higher dose if preferred practice is to give colchicine 0.6 mg orally twice daily for gout flare prophylaxis, and lower dose if preferred practice is to give colchicine 0.6 mg orally daily for gout flare prophylaxis.

‡ Until further studies are performed, tacrolimus should be considered as a potentially strong P-gp inhibitor. The median inhibition concentration values for tacrolimus and cyclosporine are 0.74  $\mu$ M and 1.3  $\mu$ M, respectively (34).

§ At this time, the FDA does not provide guidance on the definition of a "strong" P-gp inhibitor.



# INSUFFISANCE RÉNALE

Ajustement posologique recommandé :

- eGFR < 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup> = ↓ la dose quotidienne de 50 %
- eGFR < 34 ml/min/1,73m<sup>2</sup> = ↓ la dose de 50 % et administrer q2-3 jrs
- eGFR < 10 ml/min/1,73m<sup>2</sup> = éviter la colchicine

# TAKE-HOME MESSAGE

- Co-administration de la colchicine avec un inh de la Pgp ou un inh puissant du CYP3A4 en présence d'insuffisance rénale ou hépatique devrait être évitée
- En absence de trouble hépatique ou rénal, la co-administration peut être considérée dans la mesure où la dose de colchicine est ajustée à la baisse s'il n'y a pas d'autre alternative thérapeutique ou si les bénéfices surpassent les risques
- Considérer dose quotidienne maximale de 0,6 mg si < 70 kg, > 70 ans ou si intolérance déjà rapportée avec la colchicine

# RÉFÉRENCES

- Selva-O'Callaghan A, Alvarado-Cardenas M, Pinal-Fernandez I, et al. Statin-induced myalgia and myositis: an update on pathogenesis and clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14(3):215-24.
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015;36:1012-22.
- Mancini GBJ, Baker S, Bergeron J, et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference. *Can J Cardiol* 2011;27:635–62.
- INESSS, Protocole médicaux nationaux et ordonnances associées « Dyslipidémie » disponible au : <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/protocoles-medicaux-nationaux-et-ordonnances-associees/protocoles-medicaux-nationaux-et-ordonnances-associees/dyslipidemie.html>
- Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, et al. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force : 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;8:S58-S71.
- Rossini R, Iorio A, Pozzi R, et al. Aspirin Desensitization in Patients With Coronary Artery Disease: Results of the Multicenter ADAPTED Registry (Aspirin Desensitization in Patients With Coronary Artery Disease). *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10(2):e004368.

# RÉFÉRENCES

- Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105(4):259-273.
- Beavers CJ, Carris NW, Ruf KM. Management strategies for clopidogrel hypersensitivity. *Drugs* 2015;75:999-1007.
- Méthot J, Fournier MP, Taillon I. Un cas de désensibilisation au clopidogrel. *Pharmactuel* 2009;42(1) (disponible au <https://pharmactuel.com/pharmactuel/index.php/pharmactuel/article/view/714>)
- Manchette AM, Drucker AG, Januzzi JL. Acute coronary syndrome antiplatelet alternatives in clopidogrel allergy. *Pharmacotherapy* 2014;34(8):e152-e156.
- Siu H, Kaliyadan H, Fischman DL, et al. Use of prasugrel in the setting of clopidogrel hypersensitivity: Case report and systematic review of the literature. *Platelets* 2016;27(8):824-7.
- Terkeltaub RA, Furst DE, Digiacinto JL, et al. Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. *Arthritis Rheum* 2011;63(8):2226-37.

# RÉFÉRENCES

- Schenone AL, Menon V. Colchicine in Pericardial Disease: from the Underlying Biology and Clinical Benefits to the Drug-Drug Interactions in Cardiovascular Medicine. *Curr Cardiol Rep* 2018;20(8):62.
- Kwon OC, Hong S, Ghang B, et al. Risk of colchicine-associated myopathy in gout : influence of concomitant use of statin. *Am J Med* 2017;130(5):583-7.
- Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL 2nd, et al.; American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Hypertension; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Council on Functional Genomics and Translational Biology. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016;134(21):e468-e495.
- Davis MW, Wason S. Effect of steady-state atorvastatin on the pharmacokinetics of a single dose of colchicine in healthy adults under fasted conditions. *Clin Drug Investig* 2014;34:259-67.
- DuBuske LM. The role of P-glycoprotein and organic anion-transporting polypeptides in drug interactions. *Drug Saf* 2005;28:789-801.
- Leung YY, Yao Hui LL, Kraus BG. Colchicine-Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:341-50.
- Colchicine : Drug Information. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2020.



\*CP11438\*

### ORDONNANCE DÉSENSIBILISATION À L'ASPIRINE (AAS)

Poids : \_\_\_\_\_ kg Taille : \_\_\_\_\_ cm Allergies : \_\_\_\_\_

Intolérances : \_\_\_\_\_

#### 1) DIRECTIVES

Réaction du patient à l'AAS : \_\_\_\_\_

#### CONTRE-INDICATIONS à cocher

Si une contre-indication absolue cochée, **NE PAS PRESCRIRE LA DÉSENSIBILISATION**

**ABSOLUE** : antécédent de réaction d'hypersensibilité grave retardée survenant plus de 24 heures après l'exposition à l'AAS ou à un AINS (rash maculopapulaire pancorporel sévère, réaction de Stevens-Johnson, néphrite aiguë, pneumonite)

**ABSOLUE** : antécédent d'asthme / polypes nasaux avec bronchospasme exacerbé aux AINS ou à l'AAS (suspicion de maladie pulmonaire exacerbée par l'AAS)

**RELATIVE** : antécédent d'urticaire idiopathique chronique exacerbé par l'AAS ou les AINS

**RELATIVE** : non-observance à la médication régulière

Désensibilisation à réaliser :  Le plus tôt possible  En date du : \_\_\_\_\_

#### 2) AVANT LA DÉSENSIBILISATION

Aucun prétraitement pour limiter une réaction n'est requis

Cocher les médicaments à cesser avant la désensibilisation à l'AAS :

Bêta-bloquant, spécifier le médicament : \_\_\_\_\_  72 h avant  Dès maintenant  Autre : \_\_\_\_\_

Antihistaminique, spécifier le médicament : \_\_\_\_\_  72 h avant  Dès maintenant  Autre : \_\_\_\_\_

Corticostéroïde, spécifier le médicament : \_\_\_\_\_  72 h avant  Dès maintenant  Autre : \_\_\_\_\_

Antileukotriène, spécifier le médicament : \_\_\_\_\_  72 h avant  Dès maintenant  Autre : \_\_\_\_\_

#### 3) PROTOCOLE (à partir de la suspension d'AAS 2 mg/mL préparée par la pharmacie)

Choix du protocole :

PROTOCOLE COURT (à favoriser si réaction légère comme rash, urticaire ou réaction s'apparentant davantage à une intolérance)

PROTOCOLE LONG (à favoriser si réaction grave comme anaphylaxie, angioedème, difficulté à respirer, hypotension)

Nom du prescripteur : \_\_\_\_\_ N° de permis : \_\_\_\_\_

En lettres moulées

Année Mois Jour Heure

Signature médicale (ou autorisée) : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

Télécopié Date : \_\_\_\_\_

#### 3) PROTOCOLE (suite) (à partir de la suspension d'AAS 2 mg/mL préparée par la pharmacie)

Étapes du protocole COURT :

Étape	Dose à administrer	Moment d'administration	Intervalle avant prochaine dose
1	0,5 mL de la suspension (1 mg)	Temps 0	20 minutes
2	2,5 mL de la suspension (5 mg)	Temps 20 minutes	20 minutes
3	5 mL de la suspension (10 mg)	Temps 40 minutes	20 minutes
4	10 mL de la suspension (20 mg)	Temps 60 minutes	30 minutes
5	20 mL de la suspension (40 mg)	Temps 90 minutes	30 minutes
6	1 comprimé de 80 mg croquable	Temps 120 minutes	-

Étapes du protocole LONG :

Étape	Dose à administrer	Moment d'administration	Intervalle avant prochaine dose
1	0,5 mL de la suspension (1 mg)	Temps 0	30 minutes
2	2,5 mL de la suspension (5 mg)	Temps 30 minutes	30 minutes
3	5 mL de la suspension (10 mg)	Temps 60 minutes	30 minutes
4	10 mL de la suspension (20 mg)	Temps 90 minutes	60 minutes
5	20 mL de la suspension (40 mg)	Temps 150 minutes	60 minutes
6	1 comprimé de 80 mg croquable	Temps 210 minutes	-

#### 4) SURVEILLANCE

• Surveiller les signes vitaux (fréquence cardiaque, pression artérielle) et l'apparition d'une réaction allergique (rash, prurit, urticaire, asthme, bronchospasme, flushing, nausées/vomissements, angio-œdème, anaphylaxie ou toute autre réaction) : avant chaque dose, puis 5 minutes après la dose.

• Après l'administration de la dernière dose d'AAS du protocole, prendre les signes vitaux 5 min, 30 min, 60 min et 120 min après la prise.

• Garder l'usager sous surveillance infirmière au moins 2 heures post désensibilisation.

• S'assurer que l'usager ne sera pas seul à domicile pour 24 à 48 heures post désensibilisation.

Si réaction légère à modérée : prurit / urticaire localisé, rhinite, dyspnée légère, hypotension légère

• Suspendre le protocole.

• Aviser le médecin et le pharmacien.

• Selon évaluation de l'usager par le médecin, administrer diphenhydramine (Bénadryl<sup>TM</sup>) 50 mg i.v. pour 1 dose.

• Selon évaluation du pharmacien, le protocole pourra être repris en répétant la dose avant celle ayant provoqué la réaction et/ou à un intervalle d'administration de doses plus grand.

Si réaction grave : éruptions cutanées généralisées, sensation d'enflure de la langue, de la gorge ou du visage, dyspnée sévère, bronchospasme et hypoxie, hypotension importante, réaction anaphylactique

• Cesser immédiatement le protocole.

• Administrer les médicaments d'urgence dans l'ordre suivant :

1. Épinéphrine 1 mg/mL (1 : 1000) 0,3 mg i.m.
2. Diphenhydramine (Bénadryl<sup>TM</sup>) 50 mg i.v.
3. Hydrocortisone (Solu-Cortef<sup>TM</sup>) 250 mg i.v.

• Aviser immédiatement le médecin puis le pharmacien.

#### 5) NOTES IMPORTANTES AU PRESCRIPTEUR

• Ne pas dépasser 80 mg d'AAS par jour chez un usager désensibilisé avec succès (Ex. : ne pas administrer la dose de charge de 325 mg précoronarographie).

• Ne pas administrer d'autres AINS chez un usager désensibilisé avec succès.

• Ne pas cesser l'AAS plus de 48 heures (perte de l'état de désensibilisation).

Télécopié heure : \_\_\_\_\_ Initiales : \_\_\_\_\_



\*CP11450\*

**ORDONNANCE DÉSENSIBILISATION  
AU CLOPIDOGREL (PLAVIX<sup>MD</sup>)**

Poids : \_\_\_\_\_ kg Taille : \_\_\_\_\_ cm Allergies : \_\_\_\_\_

Intolérances : \_\_\_\_\_

**1) DIRECTIVES**

Ce protocole de désensibilisation s'applique **SEULEMENT** aux usagers ayant un antécédent de réaction cutanée au clopidogrel.

**Cocher si présence d'une contre-indication** (ne pas prescrire la désensibilisation si présence d'une contre-indication absolue) :

**ABSOLUE** : antécédent d'hypersensibilité grave au clopidogrel (angioedème, anaphylaxie, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermatite exfoliative, etc.)

**RELATIVE** : suspicion de non-observance à la médication régulière

Désensibilisation à réaliser :  Le plus tôt possible  En date du : \_\_\_\_\_

**2) AVANT LA DÉSENSIBILISATION**

Aucun prétraitement pour limiter une réaction n'est requis

Si l'usager présente toujours des symptômes d'une réaction au clopidogrel, attendre la résolution des symptômes avant de procéder à la désensibilisation.

**Cocher les médicaments à cesser avant la désensibilisation au clopidogrel :**

**Bêta-bloquant**, spécifier le médicament : \_\_\_\_\_  72 h avant  Dès maintenant  Autre : \_\_\_\_\_

**Antihistaminique**, spécifier le médicament : \_\_\_\_\_  72 h avant  Dès maintenant  Autre : \_\_\_\_\_

**Corticostéroïde**, spécifier le médicament : \_\_\_\_\_  72 h avant  Dès maintenant  Autre : \_\_\_\_\_

**Antileucotriène**, spécifier le médicament : \_\_\_\_\_  72 h avant  Dès maintenant  Autre : \_\_\_\_\_

Nom du prescripteur : \_\_\_\_\_ N° de permis : \_\_\_\_\_

En lettres moulées

Signature médicale (ou autorisée) : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

Année Mois Jour Heure

Télécopié Date : \_\_\_\_\_

Année Mois Jour Heure

**3) PROTOCOLE** (Suspension orale N° 1 : clopidogrel 0,5 mg / mL - Suspension orale N° 2 : clopidogrel 5 mg/mL )

Étapes du protocole :

Étape	Dose orale à administrer	Moment d'administration	Intervalle avant prochaine dose
1	0,04 mL de la suspension N° 1 (0,02 mg)	Temps 0	15 minutes
2	0,08 mL de la suspension N° 1 (0,04 mg)	Temps 15 minutes	15 minutes
3	0,16 mL de la suspension N° 1 (0,08 mg)	Temps 30 minutes	15 minutes
4	0,32 mL de la suspension N° 1 (0,16 mg)	Temps 45 minutes	15 minutes
5	0,6 mL de la suspension N° 1 (0,3 mg)	Temps 60 minutes	15 minutes
6	1,2 mL de la suspension N° 1 (0,6 mg)	Temps 75 minutes	15 minutes
7	0,24 mL de la suspension N° 2 (1,2 mg)	Temps 90 minutes	15 minutes
8	0,5 mL de la suspension N° 2 (2,5 mg)	Temps 105 minutes	15 minutes
9	1 mL de la suspension N° 2 (5 mg)	Temps 120 minutes	15 minutes
10	2 mL de la suspension N° 2 (10 mg)	Temps 135 minutes	30 minutes
11	4 mL de la suspension N° 2 (20 mg)	Temps 165 minutes	30 minutes
12	8 mL de la suspension N° 2 (40 mg)	Temps 195 minutes	30 minutes
13	1 comprimé de 75 mg	Temps 225 minutes	-

**4) SURVEILLANCE**

• Surveiller les signes vitaux (fréquence cardiaque, tension artérielle) et l'apparition d'une réaction allergique (rash, prurit, urticaire, asthme, bronchospasme, flushing, nausées/vomissements, angio-œdème, anaphylaxie ou toute autre réaction) : **avant chaque dose, puis 5 minutes après la dose.**

• Après l'administration de la dernière dose de clopidogrel du protocole, reprendre les signes vitaux 5 minutes, 30 minutes, 60 minutes et 120 minutes après la prise.

**Si réaction légère à modérée : prurit / urticaire localisé, rhinite, dyspnée légère, hypotension légère transitoire asymptomatique**

• Suspendre le protocole.

• Aviser le médecin pour vérifier si le diphenhydramine doit être administré.

• Aviser le pharmacien. Selon son évaluation, le protocole pourra être repris en répétant la dose avant celle ayant provoqué la réaction et/ou à un intervalle d'administration de doses plus grand.

**Si réaction grave : éruptions cutanées généralisées, sensation d'enflure de la langue, de la gorge ou du visage, dyspnée sévère, bronchospasme et hypoxie, hypotension symptomatique importante, réaction anaphylactique**

• Cesser immédiatement le protocole.

• Administrer les médicaments d'urgence dans l'ordre suivant :  
1. Épinéphrine 1 mg/mL (1 : 1000) 0,3 mg i.m.  
2. Diphenhydramine (Bénadryl<sup>MD</sup>) 50 mg i.v.  
3. Hydrocortisone (Solu-Cortef<sup>MD</sup>) 250 mg i.v.

• Aviser immédiatement le médecin puis le pharmacien.

**5) SUIVI**

• Garder l'usager au moins 2 h sous surveillance infirmière post désensibilisation.

• S'assurer que l'usager ne sera pas seul à domicile pour 24 à 48 h post désensibilisation.

• Ne pas dépasser la dose de 75 mg par jour de clopidogrel après une désensibilisation réussie (Ex. ne pas administrer le bolus de 300 ou 600 mg)

• Ne pas cesser le clopidogrel plus de 48 h (perte de l'état de désensibilisation).

Télécopié heure : \_\_\_\_\_

Heure

Initiales : \_\_\_\_\_

**QUESTIONS ?**  
**MERCI !**

