Opinion pharmaceutique

**Interaction entre Metformine et Dolutégravir (Tivicay, Triumeq, Dovato et Juluca)**

Patient(e) : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ DDN : \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Après avoir analysé le dossier de votre patient(e), j’ai relevé un problème relié à sa pharmacothérapie.

**Interaction entre :**

Metformine seule (Glucophage) ou en combinaison (Janumet, Invokamet, Jentadueto)

: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Et

* Dolutégravir (Tivicay)
* Dolutégravir/Lamivudine/Abacavir (Triumeq)
* Dolutégravir/Lamivudine (Dovato)
* Dolutégravir/Rilpivirine (Juluca)

Une augmentation du risque d’effets indésirables peut survenir lors de l’administration concomitante de la metformine avec le dolutégravir. Voici pourquoi 1- 12:

* Le dolutégravir est un inhibiteur des transporteurs rénaux OCT2 et MATE-1.
  + La metformine est un substrat de l’OCT2 et MATE-1.
  + En diminuant son élimination rénale, ces inhibitions peuvent augmenter la concentration plasmatique de la metformine et potentiellement le risque d’effets indésirables.

**Pour de plus amples informations, voici des études et un rapport de cas évaluant l’interaction entre la metformine et le dolutégravir :**

* Étude pharmacocinétique 7 :

Dolutégravir 50 mg QD ou 50 mg BID + metformine 500 mg BID : ↑ de 79 % (1,8 x) et de 145 % (≈ 2,5 x) respectivement de la SSC de la metformine.

* Études de cohorte observationnelles 8-9 :

Selon une analyse rétrospective chez 15 patients, aucun n’a expérimenté d’effets indésirables associés à la metformine alors qu’ils étaient sous dolutégravir 50 mg DIE 8. L’auteur de l’étude stipule qu’il n’y avait pas d’évidence sur le risque accru d'événements hypoglycémiques lorsque dolutégravir était associé à la metformine. Toutefois, il mentionne que des hyperglycémies avaient été observées lorsque les doses de metformine étaient diminuées. À la lumière de ses conclusions, l’auteur recommandait de surveiller la glycémie et les effets indésirables de la metformine plutôt que diminuer les doses de cette dernière.

Dans une autre cohorte de 19 patients, trois patients ont eu des effets gastro-intestinaux et trois autres ont eu des symptômes d’hypoglycémie 7. Une diminution de la dose de metformine et un arrêt de la metformine a été nécessaire pour 4 patients (2 diminutions + 2 arrêts). Aucun cas d’acidose lactique n’a été rapporté. L’auteur recommande de diminuer empiriquement la dose de metformine lors de l’initiation du dolutégravir.

* Rapport de cas 10 :

Un cas d’acidose lactique symptomatique (perte de poids importante) a été rapporté chez une patiente de 77 ans avec insuffisance rénale. Il y a eu amélioration des lactates lorsque la dose de metformine a été suspendue momentanément et ensuite diminuée à 500 mg BID. L’auteur conclut que l’association dolutégravir et metformine et la présence de l’altération de la fonction rénale ont pu contribuer à l’accumulation de la metformine et à l’acidose lactique symptomatique.

Notez que la monographie américaine suggère de limiter la dose quotidienne de metformine à 1000 mg au début du traitement concomitant avec le dolutégravir 2.

**Options thérapeutiques possibles :**

*Si le patient reçoit actuellement du dolutégravir :*

* Débuter la metformine à faible dose et augmenter graduellement.

*Si le patient débute ou cesse le dolutégravir et est sous metformine :*

* Un ajustement de la dose de la metformine peut être envisagé avec un suivi de l’efficacité et des effets indésirables.

*Si le patient est déjà sous dolutégravir et metformine :*

* Exercer un suivi des effets indésirables de la metformine incluant les effets indésirables associés à une acidose lactique.

Dans toutes les circonstances, être davantage vigilant en présence d’une insuffisance rénale ou une condition médicale pouvant modifier la fonction rénale.

**Suivi :**

* Surveiller la glycémie
* Surveiller les signes et symptômes d’effets indésirables associés à la metformine (douleurs abdominales, diarrhées, anorexie, symptômes d’hypoglycémie, etc).
* Surveiller les signes et symptômes associés à une acidose lactique (nausées, vomissements, douleurs à l’estomac, perte de poids, grande fatigue, etc), particulièrement chez les patients âgés, dénutris ou avec une fonction rénale altérée.

**Suggestion de la pharmacie ou nouvelle prescription :**

|  |
| --- |
| Date : \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  Patient(e) : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ DDN : \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  # Téléphone: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |
| Rx :  Renouvellements : \_\_\_\_\_  Médecin : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Numéro de pratique : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Signature : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Adresse : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  #Téléphone : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ #Télécopieur : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |
| Certification du prescripteur  Je certifie que :   * cette ordonnance est une ordonnance originale, * le pharmacien identifié précité est le seul destinataire, * l’original ne sera pas réutilisé. |

Veuillez svp nous faire parvenir une copie de cette page avec votre conduite à tenir.

Si vous avez besoin d’information complémentaire, n’hésitez pas à communiquer avec moi.

Cordialement,

Pharmacien(ne) : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Pharmacie : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

#Téléphone : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ #Télécopieur : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Références :**

1. Monographie de TIVICAY (comprimés de dolutégravir à 10, 25 et 50 mg), numéro de contrôle de la présentation : 233258, ViiV Healthcare ULC, Québec, Canada, Janvier 2020.
2. Tivicay, US Prescribing Information, reference ID : 3943644, Viiv Healthcare, June 2016.
3. Monographie de TRIUMEQ (comprimés de dolutégravir, d’abacavir et de lamivudine à 50, 600 et 300 mg respectivement), numéro de contrôle de présentation : 233245, ViiV Healthcare ULC, Québec, Canada, Janvier 2020.
4. Monographie de DOVATO (comprimés de dolutégravir et de lamivudine à 50 et 300 mg respectivement), numéro de contrôle de présentation : 233469, ViiV Healthcare ULC, Québec, Canada, Septembre 2020.
5. Monographie de JULUCA (comprimé de dolutégravir à 50 mg et rilpivirine à 25 mg), numéro de contrôle de la présentation : 233259, ViiV Healthcare ULC, Québec, Canada, Février 2020.
6. Ribera E, Podzamczer D. Mechanisms of action, pharmacology and interactions of dolutegravir. Enferm Infec Microbiol Clin. 2015; 33: suppl 1: 2-8.
7. Song IH, Zong J, Borland J, Jenva F, Wynne B et al. The Effect of Dolutegravir on the Pharmacokinetics of Metformin in Healthy Subjects. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016 Aug 1; 72(4):400-7.
8. Gervasoni C et al. Dolutegravir & metformin use in a real life cohort. JAIDS 2017; 75: E24-26.
9. Masich A, Badowski ME, Liedtke MD and Fulco PP. Evaluation of the concurrent use of dolutegravir and metformin in human immunodeficiency virus. Int J STD AIDS 2017; 28(12): 1229-123.
10. Naccarato M, Yoong D and Fong IW. Dolutegravir and metformin : a case of hyperlactemia. AIDS 2017; 31(15) : 2176-77.
11. Cattaneo D, Resnati C, Rizzardini G, and Gervasoni C. Dolutegravir and metformin: a clinically relevant or just a pharmacokinetic interaction ? AIDS 2018; 20;32(4):532-533
12. Guide thérapeutique VIH. [En ligne]. Disponible : <http://www.guidetherapeutiquevih.com>