Opinion pharmaceutique

**Interaction entre les antituberculeux et les antirétroviraux combinés au ritonavir ou au cobicistat**

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

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

**Interaction entre :**

* Rifampicine (Rofact, Rifadin)
* Rifabutine (Mycobutin)

Et

*Cobicistat*

* Atazanavir/Cobicistat (Evotaz)
* Darunavir/Cobicistat (Prezcobix)
* Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Ténofovir alafénamide (Symtuza)
* Elvitégravir/Cobicistat/Emtricitabine/Ténofovir (Stribild, Genvoya)

*Ritonavir*

* Atazanavir/Ritonavir (Reyataz/Norvir)
* Darunavir/Ritonavir (Prezista/Norvir)
* Lopinavir/Ritonavir (Kaletra)

Une réduction de l’efficacité des antirétroviraux nommés ci-haut peut survenir lors de l’administration concomitante avec la rifampicine ou la rifabutine. D’un autre côté, une augmentation de la toxicité de la rifabutine peuvent survenir lorsqu’administrée avec un antirétroviral nommé ci-haut. Voici pourquoi1-8 :

* La rifampicine est un inducteur puissant des cytochromes (CYP) 3A4, de l’UGT et du transporteur P-glycoprotéine (P-gp). La rifabutine est un inducteur modéré du CYP3A4.
  + Les antirétroviraux mentionnés ci-haut sont des substrats du CYP3A4, de l’UGT et/ou de la P-gp.
  + Cette induction peut diminuer de façon significative la concentration plasmatique des antirétroviraux nommés ci-haut, entraînant ainsi une perte de l’efficacité clinique.
* D’un autre côté, le cobicistat et le ritonavir sont des inhibiteurs du CYP 3A4.
  + La rifabutine est un substrat de ce CYP.
  + Cette inhibition augmenterait la concentration plasmatique et le risque de toxicité de la rifabutine.

**Pour de plus amples informations, voici des études évaluant les interactions ci-haut :**

* Rifampicine + association d’inhibiteurs de la protéase avec ritonavir : ↓ de plus de 75% de la surface sous la courbe (SCC) des inhibiteurs de la protéase mentionnés ci-haut.8 L’association rifampicine et les IP est contre-indiquée.
* Rifabutine + association d’inhibiteurs de la protéases avec ritonavir : ↑ de la SSC de la rifabutine de 4 fois.4 Un ajustement de la dose de la rifabutine à 150 mg 3 fois par semaine ou une fois par jour est suggéré.
  + Rifabutine + inhibiteurs de la protéase: certaines études effectuées chez des sujets co-infectés avec le VIH et la tuberculose ont démontrées que la dose de rifabutine de 150 mg 3 fois/semaine était insuffisante pour certains sujets. Ainsi, les lignes directrices américaines suggèrent l’utilisation de la rifabutine à une dose de 150 mg DIE lorsque donnée en combinaison avec un antirétroviral nommé ci-haut.5
* Rifabutine 150 mg q 2 jours + elvitégravir/cobicistat 150 mg/150 mg : ↓ de la concentration du cobicistat et de la Cmin de l’elvitégravir. Cette association n’est pas recommandée.2

**Options thérapeutiques possibles1, 2, 3, 4, 5, 8 :**

**Rifampicine**

\*Rifampicine est contre-indiqué avec les antirétroviraux mentionnés ci-haut\*

* Envisager la rifabutine sauf pour les combinaisons avec le cobicistat. Voir recommandations pour l’ajustement de la dose de rifabutine.

**Rifabutine + IP/ritonavir**

Si la rifabutine est ajoutée à une thérapie antirétrovirale déjà existante.

* Association à éviter si possible. Si association nécessaire, débuter la rifabutine à une dose de 150 mg 3 fois semaines ou 150 mg DIE et effectuer un suivi étroit des effets secondaires reliés à la rifabutine.

NB: les monographies suggèrent de diminuer la dose à 150 mg 3 fois semaines mais les lignes directrices américaines recommandent de donner 150 mg DIE pour éviter le risque de résistance.

Si le patient est déjà sous rifabutine et que la thérapie antirétrovirale est débutée.

* Association à éviter si possible. Si association nécessaire, diminuer la dose actuelle de rifabutine à 150 mg DIE et effectuer un suivi étroit des effets secondaires reliés à la rifabutine.

Si la combinaison antirétroviral + rifabutine à une dose donnée est actuellement bien tolérée

* Diminuer la dose actuelle de rifabutine à 150 mg DIE et effectuer un suivi étroit des effets secondaires reliés à la rifabutine.

**Rifabutine + IP/cobicistat**

* Éviter cette association car il n’existe pas de données pharmacocinétiques.
* Si l’association ne peut être évitée, donner lla rifabutine à une dose de 150 mg 3 fois semaines ou 150 mg DIE, effectuer un dosage plasmatique de l’IP et effectuer un suivi étroit des effets secondaires reliés à la rifabutine.

**Stribild/Genvoya + rifampicine**

\*Rifampicine contre-indiquée avec Stribild/Genvoya/Isentress HD\*

* Substituer par Dolutégravir 50 mg BID.
* Substituer par Raltégravir (Isentress) 800 mg BID.

**Stribild/Genvoya + rifabutine**

\*Rifabutine n’est pas recommandée avec Stribild/Genvoya\*

* Substituer par Dolutégravir 50 mg DIE.
* Substituer par Raltégravir (Isentress) 400 mg BID ou Isentress HD 1200 mg DIE.

**IP combiné ritonavir + rifampicine**

* Substituer rifampicine par Rifabutine 150 mg DIE.

**IP combiné cobicistat + rifampicine**

* Choisir de combiner l’inhibiteur de la protéase avec le ritonavir et utiliser la rifabutine à 150 mg DIE.
* Substituer rifampicine par rifabutine 150 mg DIE. Effectuer un dosage plasmatique de l’IP.

**IP combiné ritonavir + rifabutine**

* Diminuer la dose de la rifabutine à 150 mg DIE .

Solution de rechange

* Dolutégravir 50 mg DIE
* Raltégravir (Isentress) 400 mg BID ou raltégravir (Isentress HD) 1200 mg DIE.

**Suivi4, 5, 8 :**

* Surveiller l’efficacité et les effets indésirables de la rifabutine (ex : dosage des concentrations sériques de la rifabutine, éruptions cutanées, anorexie, nausées, insomnie, neutropénie, thrombocytopénie, arthralgie, uvéite, augmentation des transaminases hépatiques, etc.).

**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 : Elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir disoproxil fumarate (Stribild), Gilead Sciences, Ontario, 12 avril 2018.
2. Monographie : Ritonavir (Norvir), Corporation AbbVie, Québec, Canada, 27 novembre 2017.
3. Monographie : rifampicine (Rifadin), Sanofi-Aventis, Québec, Canada, 11 août 2017.
4. Monographie : Rifabutine (Mycobutin), Pfizer, Québec, Canada, 23 janvier 2015.
5. Center for disease control and prevention. Managing drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis. Disponible : <http://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/tb_hiv_drugs/recommandations03.htm> Publié en juin 2013. Consulté le 20 juillet 2018.
6. Ramanathan S, Wang H, Stondell T *et al*.. Pharmacokinetics and drug interaction profile of cobicistat boosted-elvitegravir with atazanavir, rosuvastatin or rifabutin. 13th international workshop on clinical pharmacology of HIV therapy, 16-18 avril 2012, Barcelone, Espagne. Résumé O\_03.
7. Regazzi M, Carvalho AC, Villani P et Matteelli A. Treatment optimization in patients co-infected with HIV and mycobacterium tuberculosis infections : focus on drug-drug interactions with rifamycins. Clin pharmacokinet 2014; 53(6):489-507.
8. Guide thérapeutique VIH. [En ligne]. Disponible : http://www.guidetherapeutiquevih.com