Opinion pharmaceutique

Interaction entre les statines et les antirétroviraux combinés au ritonavir , cobicistat ou atazanavir seul

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

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

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

Interaction entre

* Atorvastatine (Lipitor)
* Lovastatine (Mevacor)
* Pravastatine (Pravachol)
* Rosuvastatine (Crestor)
* Simvastatine (Zocor)

Et

* Darunavir/Cobicistat (Prezcobix, Symtuza)
* Elvitégravir/Cobicistat/Emtricitabine/Ténofovir (Stribild, Genvoya)
* Atazanavir/Ritonavir (Reyataz/Norvir)
* Darunavir/Ritonavir (Prezista/Norvir)
* Lopinavir/Ritonavir (Kaletra)
* Atazanavir (Reyataz)

Une augmentation des effets indésirables des statines peut survenir suivant l’administration concomitante avec les antirétroviaux ci-haut mentionnés. Voici pourquoi 1, 2, 3, 7, 10, 15, 20, 21, 22  :

* Le cobicistat, le ritonavir et les inhibiteurs de la protéase (IP) sont de puissants inhibiteurs du cytochrome (CYP) 3A4 et également inhibiteurs des transporteurs OATP1B1/1B3 et BCRP.
	+ Les statines sont des substrats de ce cytochrome et de ces transporteurs.
	+ Ces inhibitions peuvent augmenter la concentration plasmatique et diminuer les concentrations intra-hépatiques des statines. Par conséquent, ces interactions augmentent le risque d’effets indésirables et diminuent l’efficacité des statines.

Pour de plus ample information voici des études évaluant leur potentiel d’interaction :

**Atorvastatine (Lipitor)** 4, 5, 6, 8 :

* Lopinavir/ritonavir (Kaletra) + atorvastatine 20 mg : ↑ 5,8 fois la surface sous la courbe (SSC) de l’atorvastatine.
* Darunavir/ritonavir (Prezista/Norvir) + atorvastatine 10 mg : ↑ 3,4 fois la SSC de l’atorvastatine. L’auteur conclut que l’exposition à l’atorvastatine 10 mg combiné au Prezista/Norvir était comparable à la dose d’atorvastatine 40 mg.
* De surcroît, un cas de rhabdomyolyse a été rapporté chez un patient sous Kaletra, clarithromycine et atorvastatine.

**Lovastatine (Mevacor)** **/simvastatine (Zocor)** 2, 15, 16,17,18, 20, 21 :

* Saquinavir/ritonavir (Invirase/Norvir) + simvastatine 40 mg : ↑ de 30 fois SSC de la simvastatine.
* En raison du premier passage hépatique inhibé de façon importante par les antirétroviraux mentionnés ci-haut, la biodisponibilité accrue de ces statines présentent un risque de réactions graves dont la myopathie, rhabdomyolyse et la toxicité hépatique. Par conséquent, la lovastatine et la simvastatine sont contre-indiquées.

**Pravastatine (Pravachol)**2, 7, 9, 19, 21 **:**

* Prezista/Norvir + pravastatine : ↑ de 81 % SSC de la pravastatine cependant on constate une grande variabilité interindividuelle. 4 individus sur 14 ont eu une augmentation de plus de 200% de la SSC de la pravastatine.
* Mention d’un rapport de cas de rhabdomyolyse chez un patient sous elvitegravir/cobicistat et pravastatine/fénofibrate.
* Considérant les rapports ci-dessus, il serait préférable de débuter la pravastatine à faible dose puis de l’augmenter graduellement tout en exerçant un suivi étroit de l’efficacité et de l’innocuité de la statine.

**Rosuvastatine (Crestor) et IP**11, 12, 13, 14, 21 :

* Atazanavir/ritonavir (Reyataz/Norvir) + rosuvastatine 20 mg : ↑ de 3,1 fois SSC de la rosuvastatine.
* Lopinavir/ritonavir (Kaletra) + rosuvastatine 20 mg : ↑ de 2,1 fois SSC de la rosuvastatine.
* Darunavir/ritonavir (Prezista/Norvir) + rosuvastatine 20 mg : ↑ de 1,5 fois SSC de la rosuvastatine.
* Puisque l’inhibition des transporteurs empêche l’entrée de la statine dans la cellule hépatique (site actif), la concentration plasmatique augmente et le risque d’effets indésirables s’accroît. D’ailleurs, un cas de rhabdomyolyse a été rapporté chez un patient insuffisant rénal sous Kaletra et rosuvastatine.

**Rosuvastatine (Crestor) et elvitégravir/cobicistat** 2, 19, 20 :

* Elvitégravir/Cobicistat/Emtricitabine/Ténofovir (Stribild)+ rosuvastatine 10 mg : ↑ de 38% SSC de la rosuvastatine. Selon la monographie cette augmentation semble transitoire et aucun ajustement de la dose de la rosuvastatine n'est recommandé. Probablement produite par l'inhibition par l'elvitégravir/cobicistat de l'efflux intestinal par la BCRP ou de l'absorption hépatique par les OATP. Aucun événement indésirable grave, aucun effet indésirable de grade 2, 3 ou 4 ni aucune anomalie de laboratoire de degré 3 ou 4 ne s'est produit.

Options thérapeutiques possibles1-21 :

**\*Lovastatine et Simvastatine sont contre-indiqués\***

**Atorvastatine**

* Débuter par une dose de 10 mg QD puis augmenter prudemment en fonction de la réponse et de la tolérance.
* Ne pas dépasser 20 mg par jour selon les lignes directrices américaines.
* Ne pas dépasser 40 mg par jour selon les lignes directrices européennes.

**Rosuvastatine et IP**

* Débuter par la dose la plus faible possible puis titrer graduellement en fonction de la réponse et de la tolérance.
* Ne pas dépasser 10 mg par jour selon les lignes directrices américaines.
* Ne pas dépasser 20 mg par jour selon les lignes directrices européennes.

**Rosuvastatine et elvitégravir/cobicistat**

* Aucun ajustement de la dose n’est recommandé.

**Solution de rechange aux statines**

* Pravastatine (Pravachol)
* Ezétimibe (Ezetrol)

Dans le cas où l’association d’une statine et d’un antirétroviral ci-haut mentionné est efficace et bien tolérée, un suivi étroit de l’efficacité et de l’innocuité de la statine est suffisant.

Suivi : Surveiller l’efficacité et les effets indésirables (effets GI, fatigue et faiblesse musculaire, myalgies, crampes musculaires, myopathies, rhabdomyolyse et hépatotoxicité) des statines.

Suggestion de la pharmacie ou nouvelle prescription

|  |
| --- |
| Date : \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_Patient(e) : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ DDN : \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_# Téléphone : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |
| Rx : Ren : \_\_\_\_\_Médecin : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Licence : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 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 : Atorvastatine (Lipitor), Pfizer, Québec, Canada, 20 mars 2017.
2. Monographie : Elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir disoproxil fumarate (Stribild) Gilead Sciences, Ontario, Canada, 12 avril 2018.
3. Chauvin B, Drouot S, Barrail-Tran A et al. Drug-drug interactions between HMGCoA reductase inhibitors (Statins) and antiviral protease inhibitors. Clin Pharmacokinet. 2013; 52: 815–831.
4. Hoetelmanss R, Lasure A, Koester A. The effect of TMC 114, a potent next-generation HIV protease inhibitor, with low dose ritonavir on atorvastatine pharmacokinetics. ICAAC. 2004. Abstract H-865
5. Mah Ming JB and Gill MJ. Drug-Induced Rhabdomyolysis after Concomitant Use of Clarithromycin, Atorvastatin, and Lopinavir/Ritonavir in a Patient with HIV. AIDS Patient Care and STDs 2003; 17: 207-210. 8. AIDS info, Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents (2014). [En ligne]. Disponible : http://aidsinfo.nih.gov/guideline.
6. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines 7.1, Nov 2014. [En ligne]. Disponible : <http://www.eacsociety.org>.
7. Monographie : Pravastatine (Pravachol), Bristol-Myers Squibb Canada, Québec, Canada, 18 octobre 2017.
8. Carr RA, Andre AK, Bertz RJ et al. Concomitant administration of ABT-378/ritonavir (ABT-378/r) results in a clinically important pharmacokinetic (PK) interaction with atorvastatin (ATO) but not pravastatin (PRA). 40th ICAAC. Toronto, Canada, September 17-20, 2000 Abstract 1644.
9. Sekar VJ, Spinosa-Guzman S, Marien K, et al. Interaction between the new HIV protease inhibitor darunavir (TMC114) and the lipid-lowering agent pravastatin. 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, 16-18 April 2007, Budapest, Hungary. Abstract 54.
10. Rosuvastatine (Crestor), AstraZeneca, Ontario, Canada, 21 mars 2017.
11. Busti AJ, Bain AM, Hall RG, et al. Effects of atazanavir/ritonavir or fosamprenavir/ritonavir on the pharmacokinetics of rosuvastatin. J Cardiovasc Pharmacol; 2008, 51 (6): 605-610.
12. Kiser JJ, Gerber JG, Predhomme JA et al. Drug/drug interaction between lopinavir/ritonavir and rosuvastatin in healthy volunteers. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 2008; 47 (5): 570-578.
13. Samineni D, Desai P, Sallans L and Fichtenbaum C. Steady-State Pharmacokinetic Interactions of Darunavir/Ritonavir With Lipid-Lowering Agent Rosuvastatin. The Journal of Clinical Pharmacology. 2012; 52 (6): 922-931.
14. De Kanter, C, Keuter, M. van der Lee M.J., Koopmans, P.P. and Burger D.M. Rhabdomyolysis in an HIV-infected patient with impaired renal function concomitanly treated with rosuvastatin and lopinavir/ritonavir. Antiviral Therapy. 2011; 16 :435-437.
15. Monographie : Simvastatine (Zocor), Merck, Québec, Canada, 10 août 2018.
16. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. AIDS 2002 Mar 8; 16 (4): 569-577.
17. Cheng CH, Miller C, Lowe C, et al. Rhabdomyolysis due to probable interaction between simvastatin and ritonavir. Am J Health Syst Pharm 2002 Apr 15; 59 (8): 728-730.
18. Bastida C, Also MA, Pericas JM, et al. Rhabdomyolysis and severe hepatotoxicity due to a drug-drug interaction between ritonavir and simvastatin. Could we use the most cost-effective statin in all human immunodeficiency virus-infected patients?. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014 Jun 6; 32 (9): 579-582.
19. Custodio J, Wang H, Hao J, Lepist EI, Ray AS et al. Pharmacokinetics of cobicistat boosted-elvitegravir administered in combination with rosuvastatin. Clin Pharmacol, 2014, 54(6): 649-56.
20. Monographie : Elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide (Genvoya) Gilead Sciences, Ontario, Canada, 12 avril 2018.
21. Monographies des inhibiteurs de la protéase consultées novembre 2018.
22. Guide thérapeutique VIH. [En ligne]. Disponible : <http://www.guidetherapeutiquevih.com>