Opinion pharmaceutique

Interaction entre les anticoagulants oraux 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

* Apixaban (Eliquis)
* Dabigatran (Pradaxa)
* Edoxaban (Lixiana)
* Rivaroxaban (Xarelto)

Et

* Atazanavir/Cobicistat (Evotaz)
* 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 du risque des effets indésirables des anticoagulants oraux peut survenir lors de l’administration concomitante avec un antirétroviral mentionné ci-haut. Voici pourquoi1, 2, 4, 7, 10, 15, 16, 19 :

* Le cobicistat, le ritonavir et les inhibiteurs de la protéase (IP) sont des inhibiteurs du transporteur P-glycoprotéine (P-gp) et du cytochrome (CYP) 3A4.
  + Le métabolisme de l’apixaban, du dabigatran et du rivaroxaban implique ce transporteur et ce cytochrome.
  + Ces inhibitions peuvent augmenter leur concentration plasmatique et leur risque d’effets indésirables (saignements).

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

**Apixaban (Eliquis)**1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 16 **:**

* Kétoconazole + apixaban : ↑ la surface sous la courbe (SSC) de 2 fois de l’apixaban.

**Rivaroxaban (Xarelto)****:**

* Ritonavir + rivaroxaban : ↑ (SSC) de 2,5 fois du rivaroxaban.

**Edoxaban (Lixiana)**

* Kétoconazole + édoxaban : ↑ la surface sous la courbe (SSC) de 87% de l’édoxaban.

**Dabigatran (Pradaxa) + ritonavir :**

* Ritonavir + dabigatran (simultanée ou 2 heures avant le ritonavir) : aucune interaction médicamenteuse significative.
* Lopinavir/ritonavir : un rapport de cas qui a également été publié et qui ne démontre aucune interaction en le lopinavir/ritonavir et dabigatran.
* Deux autres rapports de cas, l’un avec atazanavir/ritonavir et l’autre avec darunavir/ritonavir, ne démontrant aucune interaction significative ont été publiés.

**Dabigatran (Pradaxa) + cobicistat :**

* Cobicistat + dabigatran (simultanément ou 2 heures avant le cobicistat) : Contrairement au ritonavir, on observe une augmentation d’environ 2 fois la SSC du dabigatran. Il est recommandé d’éviter cette association.

Options thérapeutiques possibles1-20 :

**Apixaban**

* Les monographies canadiennes d’apixaban, Prezista, Stribild, Genvoya, Prezcobix et Symtuza contre-indiquent cette association. Cependant la monographie américaine d’apixaban suggère de diminuer la dose de 50 %, sauf si la dose de départ est de 2,5 mg BID.

Solutions de rechange :

* + Warfarine (Coumadin)
  + Dabigatran (Pradaxa)
  + Héparine de faible poids moléculaire (HFPM) :\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_.

**Edoxaban**

* Diminuer la dose à 30 mg QD avec puissants inhibiteurs de la P-gp selon la monographie.

Solutions de rechange :

* + Warfarine (Coumadin)
  + Dabigatran (Pradaxa)
  + Héparine de faible poids moléculaire (HFPM) :\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_.

**Rivaroxaban**

\*Contre-indiqué\*

Solution de rechange :

* + Warfarine (Coumadin)
  + Dabigatran (Pradaxa)
  + Héparine de faible poids moléculaire (HFPM) :\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_.

**Dabigatran + cobicistat**

\*Non recommandé\*

* Warfarine (Coumadin)
* Si l’association avec le dabigatran ne peut être évité et que le risque de saignement est faible, conserver le dabigatran et exercer un suivi étroit de l’efficacité/innocuité.
* Modifier la thérapie antirétrovirale pour une thérapie ne présentant pas ce risque d’interaction médicamenteuse.

Suivi :

* Surveiller efficacité et effets indésirables (saignement : anémie, hématome, hématurie, épistaxis, troubles gastro-intestinaux, hémorragie digestive et urinaire) des anticoagulants.

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 : Apixaban (Eliquis), Pfizer, Québec, Canada. 23 octobre 2018.
2. Monographie : Elvitégravir, cobicistat, emtricitabine, ténofovir disoproxil fumarate (Stribild) Gilead Sciences, Ontario, Canada. 12 avril 2018.
3. Frost C, Wang J, Nepal S et al. Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *J Clin Pharmacol.* 2009; 49:1091–1130.
4. Egan G, Hughes CA, Ackman ML. Drug interactions between antiplatelet or novel anticoagulant medications and antiretroviral medications. Ann Pharmacother. 2014. June; 48 (6): 734-40.
5. Apixaban (Eliquis) Prescribing Information, Bristol-Myers Squibb - Pfizer, New Jersey - New York, USA, July 2016.
6. Bleeding with dabigatran, rivaroxaban, apixaban. No antidote, and little clinical experience. Prescrire Int. 2013 Jun; 22 (139): 155-9.
7. Monographie : Rivaroxaban (Xarelto), Bayer, Ontario, Canada, 13 sept 2018.
8. Mueck W, Kubitza D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2013 Sep; 76 (3): 455-66.
9. Lakatos B, Stoeckle M, Elzi L, et al. Gastrointestinal bleeding associated with rivaroxaban administration in a treated patient infected with human immunodeficiency virus. Swiss medical weekly 2014; 144: w13906.
10. Monographie : Dabigatran (Pradaxa), Boehringer Ingelheim Canada Ltd., Ontario, Canada, 11 août 2016
11. Horn J, Hansten P. Dabigatran: a new oral anticoagulant. Pharm times. 2010; 10: 59.
12. Hartter S, Sennewald R, et al. Oral bioavailibility of dabigatran etexilate (Pradaxa) after co-medication with verapamil in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2013 Apr; 75 (4): 1053-62.
13. Barco S, Coppens M, van den Dool EJ, et al. Successful co-administration of dabigatran etexilate and protease inhibitors ritonavir/lopinavir in a patient with atrial fibrillation. Thromb Haemost 2014 Oct;112(4):836-8
14. Perram J, Joseph J, Holloway C. Novel oral anticoagulants and HIV: dabigatran use with antiretrovirals. BMJ Case Rep. 2015 Nov 20.
15. Kumar P, Gordon LA, Brooks KM, George JM, Kellogg A et al. Differential influence of the antiretroviral pharmacokinetic enhancers ritonavir and cobicistat on intestinal P-glycoprotein transport and the pharmacokinetic/pharmacodynamic disposition of dabigatran. Antimicrob Agents Chemother. 2017 Oct 24; 61(11).
16. Kakadiva PP, Higginson RT and Fulco PP. Ritonavir-Boosted Protease Inhibitors but Not Cobicistat Appear Safe in HIV-Positive Patients Ingesting Dabigatran. Antimicrob agents Chemother 2018 Jan 25; 62(2).
17. Monographie : Edoxaban (Lixiana), Servier, Québec, Canada, 26 juil 2017.
18. Monographie : Elvitégravir, cobicistat, emtricitabine, ténofovir alafénamide (Genvoya) Gilead Sciences, Ontario, Canada. 12 avril 2018.
19. Monographies des inhibiteurs de la protéase consultées en 2018.
20. Guide thérapeutique VIH. [En ligne]. Disponible : <http://www.guidetherapeutiquevih.com>

[.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24990596)