Opinion pharmaceutique

**Interaction entre les analgésiques 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**

* Codéine
* Fentanyl (Duragesic)
* Oxycodone (Supeudol)
* Tramadol (Ultram)

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 augmentation de la toxicité et une possible réduction de l’efficacité des analgésiques ci-haut peut survenir lors de l’administration concomitante avec un antirétroviral ci-haut. Voici pourquoi1-7 :

* Le cobicistat et le ritonavir sont des inhibiteurs des cytochromes (CYP) 3A4 et 2D6.
  + Le métabolisme de certains analgésiques implique ces CYP.
  + Cette inhibition peut augmenter la concentration plasmatique de ces analgésiques, réduire la formation de métabolites actifs (codéine, tramadol), altérer l’efficacité des produits pharmaceutiques et augmenter le risque d’exposition à leurs effets indésirables et leur toxicité.

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

Oxycodone3, 7 :

* + L’inhibition du métabolisme de l’oxycodone peut augmenter la surface sous la courbe (SSC) de ce dernier jusqu’à 3 fois lorsque combiné avec ritonavir. Le risque de toxicité aux opioïdes est donc accru.

Fentanyl4, 5, 7 :

* + Une diminution d’environ 70 % de la clairance du fentanyl et une augmentation de sa demi-vie d’environ 10 heures (passant de 9 à 20 heures) ont été observées lorsque combiné avec ritonavir.
  + Un cas de décès a également été signalé alors que le patient sous fentanyl transdermique était sous Kaletra (lopinavir/ritonavir) depuis moins de 4 jours.

**Options thérapeutiques possibles3-7 :**

***Codéine et tramadol :***

* Substituer par morphine.
* Substituer par hydromorphone.
* Conserver codéine, mais surveiller l’efficacité clinique.
* Conserver tramadol, mais surveiller l’efficacité clinique et l’innocuité.

***Fentanyl :***

\*Fentanyl non recommandé avec inhibiteur du CYP 3A4\*

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

* Cesser le timbre de fentanyl (idéalement 48 heures avant de débuter les antirétroviraux) et, 8 heures après l’arrêt du fentanyl, débuter l’analgésique de substitution (morphine ou hydromorphone) avec 60-75 % de la dose convertie de fentanyl.
* Si le timbre de fentanyl ne peut être remplacé par morphine ou hydromorphone, idéalement retirer le timbre qui est en place, attendre 8 heures, puis débuter avec une dose diminuée de fentanyl (suggéré de diminuer jusqu’à 50 % de la dose) et exercer un suivi étroit pour évaluer la tolérance et titrer la dose.

*Si le fentanyl est ajouté à une thérapie antirétrovirale déjà existante.*

* Débuter avec la dose la plus faible possible et titrer selon tolérance et efficacité.
* Solution de rechange :
  + Hydromorphone
  + Morphine

*Patients actuellement sous traitement avec cette association et la tolérant.*

* Effectuer un suivi étroit des effets indésirables et de l’efficacité.

***Oxycodone :***

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

* Cesser l’oxycodone et débuter l’analgésique de substitution (morphine ou hydromorphone) avec 60-75 % de la dose convertie d’oxycodone.
* Si l’oxycodone ne peut être remplacé par morphine ou hydromorphone, diminuer la dose d’oxycodone jusqu’à 50 % (individualiser) puis exercer un suivi étroit pour évaluer la tolérance et titrer la dose.

*Si l’oxycodone est ajouté à une thérapie antirétrovirale déjà existante.*

* Débuter avec la dose la plus faible possible et titrer selon tolérance et efficacité.
* Solution de rechange
  + Hydromorphone
  + Morphine

*Patients actuellement sous traitement avec cette association et la tolérant.*

* Effectuer un suivi étroit des effets indésirables et de l’efficacité.

**Solutions de rechange ou en supplément.**

* Tylénol, AINS (sauf si associé au ténofovir DF) ou co-analgésie

**Suivi :**

* Surveiller efficacité des analgésiques.
* Surveiller toxicité (myosis, euphorie, dysphorie, somnolence, confusion, sédation excessive, diminution de la vigilance, hallucinations, étourdissements, bradycardie, myoclonies, hypotension, dépression respiratoire prolongée ou récurrente) des analgésiques.
* Surveiller symptômes de sevrage (« craving », irritabilité, myalgies, spasmes musculaires, rougeurs, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, diaphorèse, larmoiements, rhinorrhée, mydriase, bâillements, piloérection, tachycardie, tremblements).

**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. Holmquist G.L. Opioid metabolism and effects of cytochrome P450. Pain medicine vol. 10, number S1 2009.
2. Smith HS. Opioid metabolism mayo clini proc; 2009; 84(7):613-624.
3. Nieminen TH, Hagelberg NM, Teijo IS et al. Oxycodone concentrations are greatly increased by the concomitant use of ritonavir or lopinavir. Eur J Clin Pharmacol 2010; 66:977-985.
4. Bulletin canadien des effets indésirables. Timbre transdermique de fentanyl et effets indésirables mortels. 2008: 18(3): 1-2.
5. Olkkola KT, Palkama VJ, Neuvonen PJ. Ritonavir’s role in reducing fentanyl clearance and prolonging its half-life. Anesthesiol 1999;91:681-685.
6. Monographie : Ritonavir (Norvir), Corporation AbbVie, Québec, Canada, 27 novembre 2017.
7. Guide thérapeutique VIH. [En ligne]. Disponible : http://www.guidetherapeutiquevih.com