Opinion pharmaceutique

**Interaction entre les inhibiteurs de la phosphodiestérases 5 (IPDE5) 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 :**

* Sildénafil (Viagra, Revatio)
* Tadalafil (Cialis, Adcirca)
* Vardénafil (Levitra, Staxyn)

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 des IPDE5 peut survenir lors de l’administration concomitante avec un antirétroviral mentionné ci-haut. Voici pourquoi1-13 :

* Le cobicistat et le ritonavir sont des inhibiteurs du cytochrome (CYP) 3A4.
  + Le métabolisme des IPDE5 implique ce CYP.
  + Cette inhibition peut augmenter la concentration plasmatique des IPDE5 et le risque d’effets indésirables associés.

**Pour de plus ample information, voici des études évaluant les interactions ci-haut :**

Sildénafil (Viagra)4, 5, 6, 13**:**

* Saquinavir 1200 mg TID/ritonavir 500 mg BID + sildénafil 100 mg : ↑ de la surface sous la courbe (SSC) du sildénafil de 11 fois.
* Darunavir 400 mg BID/ritonavir 100 mg BID + sildénafil 25 mg : SSC équivalente à sildénafil 100 mg seul.

Tadalafil (Cialis)8, 9, 13**:**

* Ritonavir 200 mg BID + tadalafil 10 mg : ↑ de 124 % de la SSC du tadalafil.

**Options thérapeutiques possibles1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 10, 12, 13, 14:**

1. Traitement d’une hyperplasie bénigne de la prostate ou symptômes d’affection des voies urinaires :

**Tadalafil** 5 mg DIE :

* Ne requiert pas d’ajustement de dose.
  + - Si intolérance, réduire à 2,5 mg DIE.

*2. Dysfonction érectile* :

**Sildénafil**

Si le sildenafil est ajoutée à une thérapie antirétrovirale déjà existante.

* + - Débuter le sildénafil à la plus faible dose possible, soit 25 mg aux 48 heures puis augmenter la dose selon la réponse et la tolérance.

Si le patient est actuellement sur sildénafil puis qu’un antirétroviral nommé ci-haut est intégré à la pharmacothérapie.

* Réduire la dose du sildénafil à un maximum de 25 mg aux 48 heures puis augmenter la dose selon la réponse et la tolérance.

**Tadalafil**

Si le tadalafil est ajoutée à une thérapie antirétrovirale déjà existante.

* + - Débuter la dose de tadalafil à 10 mg aux 48 heures (pas plus de 3 doses par semaine). Par la suite si besoin, augmenter la dose à 20 mg aux 48 heures (pas plus de 3 dose par semaine). Exercer un suivi des effets indésirables.

Si le patient est actuellement sur sildénafil puis qu’un antirétroviral nommé ci-haut est intégré à la pharmacothérapie.

* + - Diminuer la dose de tadalafil à 10 mg aux 48 heures, pour un maximum de 3 fois par semaine. Par la suite si besoin, augmenter la dose à 20 mg aux 48 heures (pas plus de 3 dose par semaine). Exercer un suivi des effets indésirables

**Vardénafil**

* + - Contre-indiqué selon la monographie canadienne mais la monographie américaine mentionne de débuter ou de diminuer la dose de vardénafil à 2,5 mg aux 72 heures.
    - Solution de rechange : sildenafil ou tadalafil (voir dose ci-haut).

3. Hypertension pulmonaire :

\*Sildénafil et vardénafil sont contre-indiqués selon les monographies\*

**Suivi1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 13 :**

* Surveillance étroite de l’efficacité et de l’innocuité des IPDE5 (hypotension, tachycardie, céphalées, étourdissements, priapisme, rougeurs faciales (flushing), effets gastro-intestinaux (ex : diarrhée), troubles visuels, congestion nasale, syncope, 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 : Sildénafil (Viagra), Pfizer Canada inc.. 26 mai 2015.
2. Monographie : Sildenafil (Revatio), Pfizer Canada inc.. 30 octobre 2017.
3. Monographie : Elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir disoproxil fumarate (Stribild), Gilead Sciences, Ontario, 12 avril 2018.
4. Muirhead GJ, Wulff MB, Fielding A *et al*.. Pharmacokinetic interactions between sildenafil and saquinavir/ritonavir. Br J Clin Pharmacol 2000: 50:99-107.
5. Sekar V, Lefebvre E, De Marez T, De Pauw M, De Paepe E, Vangeneugden T *et al.*. Effect of repeated doses of darunavir plus low-dose ritonavir on the pharmacokinetics of sildenafil in healthy male subjects:  phase I randomised, open-label, two-way crossover study. Clin Drug Investig. 2008: 28(8):479-485.
6. Aschmann YZ, Kummer O, Linka A *et al*.. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sildenafil in a patient treated with human immunodeficiency virus protease inhibitors. Ther Drug Monit 2008: 30(1):130-4.
7. Monographie : Tadalafil (Cialis), Eli Lilly Canada inc.. 22 novembre 2016.
8. Monographie : Tadalafil (Adcirca), Eli Lilly Canada inc.. 22 novembre 2016.
9. Loulergue P, Gaillard R, Mir O. Interaction involving tadalafil and CYP3A4 inhibition by ritonavir. Scand J Infect Dis 2011: 43(3):239-40.
10. Monographie : Vardénafil (Levitra). Bayer inc.. 04 juin 2015.
11. Monographie : Vardénafil (Staxyn). Bayer inc.. 22 juillet 2016.
12. Monographie : Ritonavir (Norvir), Corporation AbbVie, Québec, Canada, 27 novembre 2017.
13. Guide thérapeutique VIH. [En ligne]. Disponible: <http://www.guidetherapeutiquevih.com>
14. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. Disponible: http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/ AdultandAdolescentGL.pdf