Opinion pharmaceutique

**Interaction entre les antagonistes des récepteurs adrénergiques alpha-1 sélectifs ou non 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**

* Alfuzosine (Xatral)
* Doxazosine (Cardura)
* Prazosine (Minipress)
* Silodosine (Rapaflo)
* Tamsulosine (Flomax CR)
* Térazosine (Hytrin)

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 du risque de toxicité des antagonistes des récepteurs adrénergiques alpha-1 sélectifs ou non peut survenir lors de l’administration concomitante avec un antirétroviral ci-haut. Voici pourquoi1, 4, 6, 10, 11 :

* Le cobicistat et le ritonavir sont des inhibiteurs des cytochromes (CYP) 3A4 et 2D6 et du transporteur P-glycoprotéine (P-gp).
  + Les antagonistes des récepteurs adrénergiques alpha-1 sélectifs ou non sont des substrats du CYP 3A4, du 2D6 et de la P-gp.
  + Cette inhibition peut augmenter la concentration plasmatique des antagonistes des récepteurs adrénergiques alpha-1 sélectifs et le risque d’effets indésirables associés.

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

***Alfuzosine (Xatral) :***

Selon une étude pharmacocinétique, la surface sous la courbe (SSC) de l’alfuzosine était environ 3 fois plus élevée lorsque ce dernier était combiné au kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP 3A4.1, 2, 11

La monographie de l’alfuzosine précise que l'association de ce produit avec un inhibiteur puissant du CYP 3A4 est **contre-indiquée (CI)**.1, 11

***Doxazosine (Cardura) :***

Il y a peu de littérature concernant le doxazosine et ses interactions. Cependant, un rapport de cas de priapisme a été rapporté avec la combinaison bocéprévir (inhibiteur du CYP 3A4) et la doxazosine.3, 11

Puisque ce produit se donne à dose variable (1 à 16 mg), il serait préférable de commencer avec une faible dose et d’ajuster selon tolérance et efficacité lorsqu’il est prescrit en présence d’un puissant inhibiteur du CYP 3A4.11

***Silodosine (Rapaflo)*** *:*

Kétoconazole (inhibiteur CYP 3A4 et P-gp) : ↑ d’environ 3 fois la SSC de la silodosine.4, 5, 11

La monographie de la silodosine recommande d’éviter les puissants inhibiteurs du CYP 3A4 ou de la P-gp.4, 11

***Tamsulosine (Flomax CR)****:*

Selon une étude pharmacocinétique, la SSC de l’alfuzosine était 2,8 fois plus élevée lorsque ce dernier était combiné au kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP 3A4 et 1,6 fois plus élevée lorsque l’alfuzosine était combiné à la paroxétine, un inhibiteur puissant du CYP 2D6.6, 7, 11

Une augmentation encore plus marquée de la SSC pourrait être observée lorsque l’alfuzosine est combiné au ritonavir, un inhibiteur des CYP 3A4 et 2D6.6, 7, 11

De surcroît, un cas de priapisme a été rapporté avec la combinaison de bocéprévir/tamsulosine et un rapport de cas d’éjaculation rétrograde sous combinaison de ritonavir/tamsulosine a également été publié.3, 8, 11

La monographie de tamsulosine précise d’éviter les puissants inhibiteurs du CYP 3A4.6, 11

***Térazosine (Hytrin) :***

Les voies métaboliques de la térazosine ne sont pas exactement connues. Cependant, il est possible que ce produit soit métabolisé par le CYP 3A4. De surcroît, la SSC de la térazosine a augmenté lors de la combinaison avec vérapamil, un inhibiteur du CYP 3A4.9, 11

Puisque l’impact exact sur la térazosine est inconnu, la prudence s’impose.9, 11

**Options thérapeutiques possibles1, 4, 6, 10, 11 :**

*Si l’alfuzosine est ajouté à une thérapie antirétrovirale déjà existante ou si le patient était déjà sous alfuzosine et qu’une thérapie antirétrovirale est débutée .*

\*Alfuzosine contre-indiqué avec inhibiteur puissant du CYP 3A4\*

* Si alpha-bloquant nécessaire :
  + Substituer alfuzosine par tamsulosine 0,4 mg DIE et exercer un suivi étroit de l’efficacité et de l’innocuité.
  + Substituer alfuzosine par silodosine 4 mg DIE et exercer un suivi étroit de l’efficacité et de l’innocuité.
  + Substituer alfuzosine par térazosine/doxazosine/prazosine à faible dose et ajuster selon l’efficacité et la tolérance.

*Si l’alpha-bloquant (autre que alfuzosine) est ajouté à une thérapie antirétrovirale déjà existante.*

* Association à éviter si possible (tamsulosine et silodosine) ou à utiliser avec prudence (térazosine, doxazosine et prazosine). Si la combinaison de l’alpha-bloquant ne peut être évitée, débuter ce dernier à petite dose et exercer un suivi étroit de l’efficacité et de l’innocuité.

*Si le patient est déjà sous alpha-bloquant (sauf alfuzosine car CI) et que la thérapie antirétrovirale est débutée.*

* Association à éviter si possible (tamsulosine et silodosine) ou à utiliser avec prudence (térazosine, doxazosine et prazosine). Si l’association ne peut être évitée, utiliser la plus petite dose possible d’alpha-bloquant et assurer un suivi étroit des effets indésirables.

*Patient actuellement sous traitement avec l’association alpha bloquant (sauf alfuzosine car CI) et antirétroviral et la tolérant.*

* Conserver cette combinaison et exercer un suivi étroit de l’efficacité et des effets indésirables de l’alpha bloquant.

**Suivi :**

* Surveiller l’efficacité et l’innocuité (hypotension orthostatique, étourdissements, céphalées, priapisme, éjaculation rétrograde, etc.) de l’alpha bloquant.

**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 : Alfuzosin (Xatral), Sanofi-Aventis, Québec, Canada, 13 mars 2017.
2. Guay DR. Extended-Release Alfuzosin Hydrochloride: A New Alpha-Adrenergic Receptor Antagonist for Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia. Am J Geriatr Pharmacother. 2004; 2(1):14-23.
3. Hammond KP, Nielsen C, Linnebur SA, Langness JA, Ray G et al. Priapism Induced by Boceprevir-CYP3A4 Inhibition and alpha-Adrenergic Blockade: Case Report. Clinical Infectious Diseases, 2014; 58(1): e35-38.
4. Monographie : Silodosine (Rapaflo), Watson Laboratories, Ontario, Canada, 14 janvier 2015.
5. Lepor H, Hill LA. Silodosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia: pharmacology and cardiovascular tolerability. Pharmacotherapy. 2010 Dec; 30 (12): 1303-12.
6. Monographie : Tamsulosin (Flomax CR). Boehringer Ingelheim, Ontario, Canada, 21 février 2014.
7. Troost J, Tatami S, Tsuda Y, Mattheus M, Mehlburger L, Wein M et al. Effects of strong CYP2D6 and 3A4 inhibitors, paroxetine and ketoconazole on the pharmacokinetics and cardiovascular safety of tamsulosin. British journal of clinical pharmacology. 2011; 72(2) :247-56.
8. Swaris B, Teo S and E Monteiro. Tamsulosin induced retrograde ejaculation and intramuscular steroid induced Cushing’s syndrome in a patient with Ritonavir-boosted antiretroviral regimen. BHIVA 2014, Liverpool UK, 1-4 april 2014, abstract P336.
9. Monographie : Terazosin (Hytrin), BGP Pharma, Québec, Canada, 1er avril 2016
10. Monographie : Ritonavir (Norvir), Corporation AbbVie, Québec, Canada, 27 novembre 2017.
11. Guide thérapeutique VIH. [En ligne]. Disponible : http://www.guidetherapeutiquevih.com