Opinion pharmaceutique

I**nteraction entre les hypoglycémiants oraux 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**

* Canagliflozine (Invokana)
* Gliclazide (Diamicron)
* Glimépiride (Amaryl)
* Glyburide (Diabeta)
* Répaglinide (GlucoNorm)

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 d’effets indésirables ou une perte d’efficacité des hypoglycémiants peut survenir lors de l’administration concomitante avec un antirétroviral ci-haut. Voici pourquoi1-9 :

***Canagliflozine* :**

* Le ritonavir est un inducteur de l’UGT.
  + Le canagliflozine est un substrat de l’UGT.
  + Cette induction pourrait diminuer la concentration plasmatique de canagliflozine et son efficacité clinique.

***Gliclazide et glimépiride :***

* Le ritonavir et l’elvitégravir sont des inducteurs du cytochrome (CYP) 2C9.
  + Le gliclazide et le glimépiride sont des substrats de ce CYP.
  + Cette induction pourrait diminuer leurs concentrations plasmatiques et leur efficacité clinique.

***Glyburide :***

* Le ritonavir est à la fois un inducteur du CYP2C9 et un inhibiteur du CYP3A4
  + Le glyburide est métabolisé par ces deux CYP.
  + Le métabolisme du glyburide peut donc être induit ou inhibé par le ritonavir. Ainsi, l’effet sur les concentrations plasmatiques de cet hypoglycémiant est difficile à prévoir.
* Le cobicistat est un inhibiteur du CYP3A4
  + Le glyburide est métabolisé par le CYP3A4.
  + Les concentrations plasmatiques de glyburide peuvent augmenter et ainsi possiblement accroître le risque d’effets indésirables.
* L’elvitégravir est un inducteur du CYP2C9 et le cobicistat est un inhibiteur du CYP3A4
  + Le glyburide est métabolisé par ces deux CYP.
  + Le métabolisme du glyburide peut donc être induit par l’elvitégravir ou inhibé par le cobicistat. Ainsi, l’effet sur les concentrations plasmatiques de cet hypoglycémiant est difficile à prévoir.

***Répaglinide :***

* Le cobicistat et le ritonavir sont des inhibiteurs du CYP3A4 et de l’OATP1B1.
  + Le répaglinide est un substrat de ce CYP et de ce transporteur.
  + Cette inhibition pourrait accroître la concentration plasmatique du répaglinide et le risque d’effets indésirables.

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

* Gliclazide + rifampicine :
  + Rifampicine 600 mg (inducteur du CYP2C9) + gliclazide : ↓ de 70 % de la surface sous la courbe (SSC) du gliclazide.1, 9
* Glimépiride + rifampicine :
  + Rifampicine 600 mg (inducteur du CYP2C9) + glimépiride : ↓ de 34 % de la SSC du glimépiride. Par contre, aucun effet sur la glycémie n’a été observée lors de cette étude.4, 9
* Répaglinide + cyclosporine :
  + Cyclosporine (inhibiteur du CYP3A4 et de l’OATP1B1) + répaglinide : ↑ de près de 3,5 fois la SSC du répaglinide.6, 9
* Canagliflozine + rifampicine (inducteur de l’UGT) :
  + ↓ de 51% de la SSC de la canagliflozine.8, 9

**Options thérapeutiques possibles7, 8 :**

* Répaglinide :
  + Surveiller l’apparition d’effets indésirables et ajuster la dose au besoin.
* Gliclazide, glimépiride :
  + Surveiller l’efficacité clinique de l’hypoglycémiant oral et ajuster la dose au besoin.
* Glyburide :
  + Surveiller l’efficacité clinique et les effets indésirables. Titrer au besoin.
* Canagliflozine :
  + Surveiller l’efficacité clinique.
  + Augmenter la dose à 300 mg DIE, si la dose de 100 mg DIE est bien tolérée et que la fonction rénale est à plus de 60 ml/min.
* Autres options possibles : metformine, inhibiteur de la DPP-4 (sauf saxagliptine car substrat du CYP3A4), agoniste du GLP-1, etc.

**Suivi :**

* Surveiller l’efficacité du gliclazide, glimépiride, glyburide et de la canagliflozine.
* Surveiller les effets indésirables (hypoglycémie, gain de poids) du glyburide et du répaglinide.

**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. Park JY, Kim KA, Park PW et al. Effect of rifampin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of gliclazide. Clin Pharmacol Ther. 2003 Oct;74(4):334-40.
2. Monographie : Stribild (elvitégravir, cobicistat, emtricitabine, ténofovir disoproxil fumarate), Gilead Sciences Canada Inc., Ontario, Canada, 9 novembre 2017.
3. Monographie : Glimépiride (Amaryl), Sanofi-Aventis Canada Inc., Québec, Canada, 23 décembre 2016.
4. Niemi M, Kivistö KT, Backman JT et al. Effect of rifampin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride. J Clin Pharmacol 2000; 50: 591-5.
5. Glyburide (Diabeta), Sanofi-Aventis, Québec, Canada, 24 novembre 2016.
6. Monographie : Repaglinide (GlucoNorm), Novo Nordisk Canada Inc., Ontario, Canada, 15 juin 2015.
7. Monographie : Ritonavir (Norvir), Corporation AbbVie, Québec, Canada, 27 novembre 2017.
8. Monographie : Canagliflozine (Invokana), Janssen Inc., Ontario, Canada, 7 novembre 2017.
9. Guide thérapeutique VIH. [En ligne]. Disponible : <http://www.guidetherapeutiquevih.com>