Opinion pharmaceutique

**Interaction entre les bloqueurs de canaux calciques (BCC) DHP ou non-DHP 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 :**

* Amlodipine (Norvasc)
* Diltiazem (Cardizem, Tiazac)
* Félodipine (Plendil, Renedil)
* Nifédipine (Adalat XL)
* Vérapamil (Isoptin, Verelan)

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 des BCC peut survenir lors de l’administration concomitante avec un antirétroviral nommé ci-haut. Voici pourquoi1-12 :

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

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

**Amlodipine/Diltiazem/Nifédipine + inhibiteurs de la protéase**

Amlodipine 5 mg DIE + indinavir/ritonavir  (inhibiteurs CYP3A4) : ↑ d’environ 2 fois de la surface sous la courbe (SSC) de l’amlodipine.

Diltiazem 120 mg DIE + indinavir/ritonavir : ↑ de 26,5% de la SSC du diltiazem. Une augmentation de plus de 4 fois de la SSC du diltiazem a toutefois été rapportée chez 2 sujets, mais aucun effet indésirable sérieux n’a été observé. Les chercheurs recommandent donc d’initier le diltiazem à faibles doses et de titrer selon la réponse clinique et l’apparition d’effets indésirables.8

Nifédipine longue action 30 mg BID + lopinavir/ritonavir : cas rapporté d’hypotension avec insuffisance rénale progressive qui s’est résolue à l’arrêt du médicament. Ces mêmes symptômes accompagnés d’œdème sont apparus lors de la reprise de cette association.9

La monographie du ritonavir recommande d’utiliser les BCC avec prudence et mentionne qu’il peut être nécessaire de diminuer la dose du BCC lorsque administré en combinaison avec le ritonavir.7

**Options thérapeutiques possibles1, 5, 7, 8, 12 :**

Si le BCC est ajouté à une thérapie antirétrovirale déjà existante.

* Débuter le BCC avec une plus petite dose puis augmenter graduellement la dose selon efficacité et tolérance.

Si le patient est déjà sous un BCC et que la thérapie antirétrovirale est débutée.

* Diminuer la dose actuelle du BCC puis augmenter graduellement la dose selon l’efficacité et la tolérance.
* Conserver la dose actuelle et exercer un suivi étroit des effets indésirables associés au BCC.

Si la combinaison antirétroviral + BCC à une dose donnée est actuellement bien tolérée

* Conserver cette combinaison et exercer un suivi étroit des effets indésirables.

Solution de rechange.

* Remplacer le BCC actuel par un diurétique/bêta-bloqueur/ARA/IECA sans interaction documentée (en absence de contre-indication).

**Suivi1, 10, 12 :**

* Surveiller les effets indésirables du BCC : céphalées, œdème périphérique, bouffées vasomotrices, dyspnée, douleur/oppression thoracique, effets gastro-intestinaux, fatigue, hypotension, palpitations, tachycardie/bradycardie, étourdissements, nervosité, vertige et somnolence.

**Suggestion de la pharmacie ou nouvelle prescription**

|  |
| --- |
| Date : \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  Patient(e) : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ DDN : \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  # Tél : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |
| 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 : Amlodipine (Norvasc), Pfizer, Québec, Canada, 12 septembre 2017.
2. Monographie : Diltiazem CD, Sandoz, Québec, Canada, 08 février 2016.
3. Monographie : Felodipine (Renedil), Sanofi-Aventis, Québec, Canada, 26 avril 2006.
4. Monographie : Nifedipine (Adalat XL), Bayer, Ontario, Canada, 25 juillet 2016.
5. Monographie : Verapamil SR (Isoptin SR), BGP Pharma ULC, Québec, Canada, 19 août 2015.
6. Monographie : Elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir disoproxil fumarate (Stribild), Gilead Sciences, Ontario, 12 avril 2018.
7. Monographie : Ritonavir (Norvir), Corporation AbbVie, Québec, Canada, 27 novembre 2017.
8. Glesby MJ, Aberg JA, Kendall MA *et al*.. Pharmacokinetics interactions between indinavir plus ritonavir and calcium channel blockers. Clin Pharmacol Ther 2005, 78(2): 143-53.
9. Baeza MT, Merino E, Boix V et Climent E.. Nifedipine – lopinavir/ritonavir severe interaction: a case report. AIDS 2007, 21(1): 119-120.
10. Rossi DR, Rathbun RC et Slater LN.. Symptomatic orthostatis with extended-release nifedipine and protease inhibitors. Pharmacother 2002, 22 (10): 1312-1316.
11. Podzamczer D, Tashima K, Daar E *et al*.. Utilizing phase 3 clinical trial data to assess adverse event (AE) frequency of a Potentially Interacting Medication (PIM) amlodipine with elvitegravir/cobicistat (abstract P314). HIV Drug Therapy, Oct 22-26, 2016, Glasgow, UK.
12. Guide thérapeutique VIH. [En ligne]. Disponible: http://www.guidetherapeutiquevih.com