Opinion pharmaceutique

**Interaction entre les antiplaquettaires 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**

Ticagrélor (Brilinta)

Clopidogrel (Plavix)  
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 peut survenir lors de l’administration concomitante du ticagrélor avec un antirétroviral nommé ci-haut. Voici pourquoi 1-3,13 :

* Le cobicistat et le ritonavir sont des inhibiteurs du cytochrome (CYP) 3A4 et du transporteur P-glycoprotéine (P-gp).
  + Le ticagrelor est un substrat de ce CYP et de ce transporteur. Au CYP 3A4, cet antiplaquettaire est transformé en un métabolite actif qui aurait la même efficacité que le ticagrélor.
  + Cette inhibition risque d’accroître la concentration plasmatique de ticagrélor et le risque d’effets indésirables.

Une diminution de l’efficacité peut survenir lors de l’administration concomitante du clopidogrel avec un antirétroviral nommé ci-haut. Voici pourquoi 7,9-13 :

* Le cobicistat et le ritonavir sont des inhibiteurs du cytochrome (CYP) 3A4.
  + Le clopidogrel est un promédicament et est converti en métabolite actif via les CYP 3A4, 2B6, 2C19 et 1A2.
  + Cette inhibition risque de diminuer la formation du métabolite actif du clopidogrel et de diminuer son efficacité.

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

***Ticagrélor***

* Ticagrélor + kétoconazole (puissant inhibiteur du CYP 3A4) :
  + ↑ 7,3 fois la surface sous la courbe (SSC) du ticagrélor et ↓ de 56% la SSC du métabolite actif.1, 3,13
* La monographie du ticagrélor spécifie que son association avec un inhibiteur puissant du CYP 3A4 est contre-indiquée.1

***Clopidogrel***

* Clopidogrel + ritonavir ou cobicistat patients séropositifs :
  + ↓ 69% de la SSC et de la Cmax du métabolite actif du clopidogrel.10,13
  + Inhibition plaquettaire insuffisante chez 44% des patients.
* Clopidogrel + ritonavir chez patients sains :
  + ↓ 52% de la SSC et ↓ 49% de la Cmax du métabolite actif du clopidogrel.12,13
  + ↓ 30% de l’inhibition plaquettaire moyenne.
* Rapport de cas d'un patient de 45 ans séropositif et traité avec darunavir/ritonavir et clopidogrel et démontrant une diminution de l’efficacité clinique du clopidogrel.11,13

***Prasugrel***

Le prasugrel est un promédicament principalement transformé en métabolite actif via le CYP 3A4 et le 2B6. Une inhibition du CYP 3A4 peut empêcher l’activation du promédicament et ainsi diminuer son efficacité.4, 5, 6, 8, 13

Cependant les études pharmacocinétiques in vitro et chez des volontaires sains et séropositifs ne semblent pas démontrer d’impact cliniquement significatif lors de l’utilisation d’un inhibiteur du CYP 3A4 avec le prasugrel.

* Prasugrel + ritonavir ou cobicistat patients séropositifs :
  + ↓ 52% de la SSC et ↓ 41% de la Cmax du métabolite actif du clopidogrel.10,13
  + Inhibition plaquettaire puissante chez tous les patients.
* Rapport de cas d'un patient de 45 ans séropositif et traité avec darunavir/ritonavir et démontrant une diminution de l’efficacité clinique du clopidogrel, ensuite remplacé par prasugrel sans signe de diminution de l’efficacité.11,13
* Prasugrel + ritonavir chez des volontaires sains :
  + ↓ d’environ 40 % de la SSC du métabolite actif du prasugrel.2, 5, 13
* Prasugrel + kétoconazole (puissant inhibiteur du CYP 3A4) :
  + Le kétoconazole n’a pas eu d’impact significatif sur la SSC du métabolite actif du prasugrel.4, 7, 8, 13
  + Dans une étude *in vitro*, la formation du métabolite actif du prasugrel ↓ d’environ 45 % lors de l’utilisation du kétoconazole.6, 13
* La monographie du prasugrel rapporte l’absence d’interaction significative avec les inhibiteurs du CYP 3A4.4, 13

**Options thérapeutiques possibles :**

***Ticagrélor***

\*Ticagrélor est contre-indiqué avec les inhibiteurs du CYP 3A4\*

Solution de rechange :

* Prasugrel (Efficient)

***Clopidogrel***

Utiliser avec prudence ou chosir une solution de rechange.

Solution de rechange :

* Prasugrel (Efficient)

**Suivi :**

* Surveiller l’efficacité des antiplaquettaires (signes et symptômes d’événements coronariens).
* Surveiller les effets indésirables des antiplaquettaires.
  + Saignements : épistaxis, hémorragie digestive/cutanée, ecchymoses.
  + Dyspnée, céphalées, étourdissements, bradycardie.
  + Effets gastro-intestinaux : nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhée, constipation.

**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 : Ticagrelor (Brilinta), AstraZeneca, Ontario, Canada, 27 mai 2016.
2. Egan G, Hughes CA, Ackman ML. Drug interactions between antiplatelet or novel anticoagulant medications and antiretroviral medications. Ann Pharmacother. 2014 June; 48 (6): 734-740.
3. Teng R, Butler K. Effect of the CYP3A inhibitors, diltiazem and ketoconazole, on ticagrelor pharmacokinetics in healthy volunteers. Journal of Drug Assessment 2013; 2: 30-9.
4. Monographie : Prasugrel (Effient), Eli Lilly Canada Inc., Ontario, Canada, 17 juin 2014.
5. Ancrenaz, V, Déglon, J, Samer C et al. Pharmacokinetic interaction between prasugrel and ritonavir in healthy volunteers. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2013 Feb; 112(2): 132–7.
6. Daali Y, Ancrenaz V, Bosilkovska M et al. Ritonavir inhibits the two main prasugrel bioactivation pathways in vitro: a potential drug-drug interaction in HIV patients. Metabolism. 2011 Nov; 60 (11): 1584-9.
7. Farid NA, Payne CD, Small DS et al. Cytochrome P450 3A inhibition by ketoconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently. Clin Pharmacol Ther. 2007 May; 81 (5): 735-741.
8. Small DS, Farid NA, Payne CD et al. Effect of Intrinsic and Extrinsic Factors on the Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Prasugrel. Clin Pharmacokinet 2010; 49 (12): 777-798.
9. Monographie : Clopidogrel (Plavix), Sanofi-Aventis, Québec, Canada, 9 mars 2018.
10. Marsousi N, Daali Y, Fontana P, Reny JL, Ancrenaz-Sirot V et al. Impact of boosted antiretroviral therapy on the pharmacokinetics and efficacy of clopidogrel and prasugrel active metabolites. Clin Pharmacokinet. 2018 Oct; 57(10): 1347-1354.
11. Bravo I, Alvarez H, Marino A, Clotet B, Molto J. Recurrent coronary disease in HIV-infected patients: role of drug-drug interactions. Br J Clin Pharmacol. 2018 Jul;84(7):1617-1619.
12. Itkonen MK, Tornio A, Lapatto-Reiniluoto O, Neuvonen M, Neuvonen PJ et al. Clopidogrel increases dasabuvir exposure with or without ritonavir, and ritonavir inhibits the bioactivation of clopidogrel. Clin Pharmacol Ther, 2018 Apr 26. doi: 10.1002/cpt.1099.
13. Guide thérapeutique VIH. [En ligne]. Disponible : http://www.guidetherapeutiquevih.com