Opinion pharmaceutique

**Interaction entre la mirtazapine 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 :**

Mirtazapine (Remeron)

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 de la mirtazapine peut survenir lors de l’administration concomitante avec un antirétroviral nommé ci-haut. Voici pourquoi1-4 :

* Le cobicistat et le ritonavir sont des inhibiteurs des cytochromes (CYP) 3A4 et 2D6.
	+ Le métabolisme de la mirtazapine implique ces cytochromes.
	+ Cette inhibition peut augmenter la concentration plasmatique de la mirtazapine et le risque d’effets indésirables.

**Pour de plus amples informations voici des études évaluant le potentiel d’interaction :**

* Mirtazapine + kétoconazole (puissant inhibiteur du CYP 3A4)1, 4 :
	+ ↑ de 50% la surface sous la courbe (SSC) de la mirtazapine.
	+ Parmi les 24 patients à l’étude, 2 patients auraient perdu conscience (1 syncope et 1 collapsus circulatoire).
* Mirtazapine + paroxetine (puissant inhibiteur du CYP 2D6)1, 4 :
	+ ↑ des concentrations plasmatiques de la mirtazapine et de son métabolite déméthylé d’environ 18 et 25%.
* Mirtazapine + ritonavir (étude de modeling pharmacocinétique)3, 4 :
	+ ↑ prévue de 52% de la SSC de la mirtazapine.

La monographie de mirtazapine recommande d’être prudent lors de l’administration de la mirtazapine avec les inhibiteurs du CYP3A41,4.

**Options thérapeutiques possibles :**

*Si la mirtazapine est ajoutée à une thérapie antirétrovirale déjà existante.*

* Débuter la mirtazapine avec une petite dose puis augmenter graduellement la dose selon efficacité et tolérance.

*Si le patient est déjà sous mirtazapine et que la thérapie antirétrovirale est débutée.*

* Diminuer la dose actuelle de la mirtazapine puis augmenter graduellement la dose selon efficacité et tolérance.

*Patient actuellement sous traitement avec cette association et la tolérant.*

* Conserver cette combinaison et exercer un suivi étroit des effets indésirables.
* Un ECG de contrôle peut également être faite chez des patients avec possibilité de désordres électrolytiques ou qui présentent d’autres facteurs de risque d’allongement de l’intervalle QTc. S’assurer de contrôler les désordres électrolytiques

**Suivi :**

* Surveiller les effets indésirables de la mirtazapine (sécheresse de la bouche, somnolence, augmentation de l’appétit, constipation, étourdissements).
* ECG et électrolytes surtout pour les patients à risque d’allongement du QTc.

**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 : Mirtazapine (Remeron RD), Merck Canada, Québec, Canada, 12 juin 2017.
2. Monographie : Ritonavir (Norvir), Corporation AbbVie, Québec, Canada, 27 novembre 2017.
3. Siccardi M, Marzolini C, Seden K et al. Prediction of drug-drug interactions between various antidepressants and efavirenz or boosted protease inhibitors using a physiologically based pharmacokinetic modeling approach. Clin Pharmacokit 2013;52;582-592.
4. Guide thérapeutique VIH. [En ligne]. Disponible : http://www.guidetherapeutiquevih.com

[.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24990596)