Opinion pharmaceutique

Interaction entre les anticoagulants oraux et les antirétroviraux combinés au ritonavir, cobicistat ou atazanavir seul.

Patient(e) : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ DDN : \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

# Téléphone : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Après avoir analysé le dossier de votre patient(e), j’ai relevé un problème relié à sa pharmacothérapie.

Interaction entre

* Apixaban (Eliquis)
* Dabigatran (Pradaxa)
* Edoxaban (Lixiana)
* Rivaroxaban (Xarelto)

Et

* Darunavir/Cobicistat (Prezcobix, Symtuza)
* Elvitégravir/Cobicistat/Emtricitabine/Ténofovir (Stribild, Genvoya)
* Atazanavir/Ritonavir (Reyataz/Norvir)
* Darunavir/Ritonavir (Prezista/Norvir)
* Lopinavir/Ritonavir (Kaletra)
* Atazanavir (Reyataz)

Une augmentation du risque des effets indésirables des anticoagulants oraux peut survenir lors de l’administration concomitante avec un antirétroviral mentionné ci-haut. Voici pourquoi1, 2, 4, 7, 10, 15, 16, 20 :

* Le cobicistat, le ritonavir et les inhibiteurs de la protéase (IP) sont des inhibiteurs du transporteur P-glycoprotéine (P-gp) et du cytochrome (CYP) 3A4.
  + Le métabolisme de l’apixaban, du dabigatran, de l’édoxaban et du rivaroxaban implique ce transporteur et/ou ce cytochrome.
  + Ces inhibitions peuvent augmenter leur concentration plasmatique et leur risque d’effets indésirables (saignements).

Pour de plus ample information voici des études évaluant leur potentiel d’interactions 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 16 :

**Apixaban (Eliquis)****:**

* Kétoconazole + apixaban : ↑ la surface sous la courbe (SSC) de 2 fois de l’apixaban.

**Rivaroxaban (Xarelto)****:**

* Ritonavir + rivaroxaban : ↑ (SSC) de 2,5 fois du rivaroxaban.

**Edoxaban (Lixiana)**

* Kétoconazole + édoxaban : ↑ (SSC) de 87% de l’édoxaban.

**Dabigatran (Pradaxa)**

* Des études ont montré une augmentation importante de la biodisponibilité du dabigatran lorsqu’il est administré avec des inhibiteurs de la P-gp (kétoconazole, glécaprévir/pibrentasvir, dronédarone, amiodarone, quinidine et vérapamil).

**Dabigatran (Pradaxa) + ritonavir :**

* Contrairement aux attentes, Ritonavir + dabigatran (simultanément ou 2 heures avant le ritonavir) : aucune interaction médicamenteuse significative.
* Lopinavir/ritonavir : un rapport de cas qui a également été publié et qui ne démontre aucune interaction en le lopinavir/ritonavir et dabigatran.
* Deux autres rapports de cas, l’un avec atazanavir/ritonavir et l’autre avec darunavir/ritonavir, ne démontrant aucune interaction significative ont été publiés.

**Dabigatran (Pradaxa) + cobicistat :**

* Cobicistat + dabigatran (simultanément ou 2 heures avant le cobicistat) : Contrairement au ritonavir, on observe une augmentation d’environ 2 fois la SSC du dabigatran. Il est recommandé d’éviter cette association.

Options thérapeutiques possibles1-21 :

**Apixaban**

* Les monographies canadiennes d’apixaban, Prezista, Stribild, Genvoya, Prezcobix et Symtuza contre-indiquent cette association. Cependant la monographie américaine d’apixaban suggère de diminuer la dose de 50 %, sauf si la dose de départ est de 2,5 mg BID.

Solutions de rechange :

* + Warfarine (Coumadin)
  + Dabigatran (Pradaxa)
  + Héparine de faible poids moléculaire (HFPM) :\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_.

**Edoxaban**

* Diminuer la dose à 30 mg QD avec puissants inhibiteurs de la P-gp selon la monographie canadienne. Cependant, suite aux observations de l’étude ENGAGE AF-TIMI, la monographie américaine d’édoxaban, ne recommande aucun ajustement de dose lors de l’administration concomitante avec des inhibiteurs de la P-gp.

Solutions de rechange :

* + Warfarine (Coumadin)
  + Dabigatran (Pradaxa)
  + Héparine de faible poids moléculaire (HFPM) :\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_.

**Rivaroxaban**

\*Contre-indiqué\*

Solution de rechange :

* + Warfarine (Coumadin)
  + Dabigatran (Pradaxa)
  + Héparine de faible poids moléculaire (HFPM) :\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_.

**Dabigatran + ritonavir**

* Aucun ajustement de dose n'est recommandé à priori. La monographie de dabigatran recommande la prudence lors de la co-administration avec certains inhibiteurs de la P-gp, y compris, mais sans s’y limiter, la cyclosporine, l’itraconazole, le nelfinavir, le posaconazole, le ritonavir, le saquinavir, le tacrolimus et le tipranavir, car ils peuvent accroître l’exposition systémique au dabigatran surtout chez patients avec insuffisance rénale légère ou modérée. Une diminution de la dose peut s'avérer nécessaire.

Solutions de rechange :

* + Warfarine (Coumadin)
  + Héparine de faible poids moléculaire (HFPM) :\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_.

**Dabigatran + cobicistat**

\*Non recommandé\*

* Si l’association avec le dabigatran ne peut être évitée et que le risque de saignement est faible, conserver le dabigatran et exercer un suivi étroit de l’efficacité/innocuité.
* Modifier la thérapie antirétrovirale pour une thérapie ne présentant pas ce risque d’interaction médicamenteuse.

Solutions de rechange :

* + Warfarine (Coumadin)
  + Héparine de faible poids moléculaire (HFPM) :\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_.

Suivi :

* Surveiller efficacité et effets indésirables (saignement : anémie, hématome, hématurie, épistaxis, troubles gastro-intestinaux, hémorragie digestive et urinaire) des anticoagulants.

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 : Apixaban (Eliquis), Pfizer, Québec, Canada. 23 octobre 2018.
2. Monographie : Elvitégravir, cobicistat, emtricitabine, ténofovir disoproxil fumarate (Stribild) Gilead Sciences, Ontario, Canada. 26 juillet 2021.
3. Frost C, Wang J, Nepal S et al. Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *J Clin Pharmacol.* 2009; 49:1091–1130.
4. Egan G, Hughes CA, Ackman ML. Drug interactions between antiplatelet or novel anticoagulant medications and antiretroviral medications. Ann Pharmacother. 2014. June; 48 (6): 734-40.
5. Apixaban (Eliquis) Prescribing Information, Bristol-Myers Squibb - Pfizer, New Jersey - New York, USA, July 2016.
6. Bleeding with dabigatran, rivaroxaban, apixaban. No antidote, and little clinical experience. Prescrire Int. 2013 Jun; 22 (139): 155-9.
7. Monographie : Rivaroxaban (Xarelto), Bayer, Ontario, Canada, 13 sept 2018.
8. Mueck W, Kubitza D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2013 Sep; 76 (3): 455-66.
9. Lakatos B, Stoeckle M, Elzi L, et al. Gastrointestinal bleeding associated with rivaroxaban administration in a treated patient infected with human immunodeficiency virus. Swiss medical weekly 2014; 144: w13906.
10. Monographie : Dabigatran (Pradaxa), Boehringer Ingelheim Canada Ltd., Ontario, Canada, 23 mars 2020.
11. Horn J, Hansten P. Dabigatran: a new oral anticoagulant. Pharm times. 2010; 10: 59.
12. Hartter S, Sennewald R, et al. Oral bioavailibility of dabigatran etexilate (Pradaxa) after co-medication with verapamil in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2013 Apr; 75 (4): 1053-62.
13. Barco S, Coppens M, van den Dool EJ, et al. Successful co-administration of dabigatran etexilate and protease inhibitors ritonavir/lopinavir in a patient with atrial fibrillation. Thromb Haemost 2014 Oct;112(4):836-8
14. Perram J, Joseph J, Holloway C. Novel oral anticoagulants and HIV: dabigatran use with antiretrovirals. BMJ Case Rep. 2015 Nov 20.
15. Kumar P, Gordon LA, Brooks KM, George JM, Kellogg A et al. Differential influence of the antiretroviral pharmacokinetic enhancers ritonavir and cobicistat on intestinal P-glycoprotein transport and the pharmacokinetic/pharmacodynamic disposition of dabigatran. Antimicrob Agents Chemother. 2017 Oct 24; 61(11).
16. Kakadiva PP, Higginson RT and Fulco PP. Ritonavir-Boosted Protease Inhibitors but Not Cobicistat Appear Safe in HIV-Positive Patients Ingesting Dabigatran. Antimicrob agents Chemother 2018 Jan 25; 62(2).
17. Monographie : Edoxaban (Lixiana), Servier, Québec, Canada, 12 février 2020.
18. Monographie américaine : Edoxaban (Savaysa), Prescribing Information, Daiichi Sankyo Inc. NJ USA, April 2020.
19. Monographie : Elvitégravir, cobicistat, emtricitabine, ténofovir alafénamide (Genvoya) Gilead Sciences, Ontario, Canada. 6 août 2021.
20. Monographies des inhibiteurs de la protéase consultées en 2022.
21. Guide thérapeutique VIH. [En ligne]. Disponible : <http://www.guidetherapeutiquevih.com>