Opinion pharmaceutique

**Interaction entre calcium, fer et Raltégravir (Isentress & Isentress HD)**

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

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

**Interaction entre :**

* Suppléments en fer :\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_.
* Suppléments en calcium :\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_.

Et

* Raltégravir (Isentress)
* Raltégravir HD (Isentress HD)

Une ↓ de l’efficacité clinique du Raltégravir peut survenir lors de l’administration avec un supplément à base de calcium ou de fer. Voici pourquoi 1-8 :

* Le fer et le calcium sont des cations.
  + Ces cations peuvent se fixer au Raltégravir.
  + Cette chélation peut ↓ son absorption et possiblement son efficacité clinique.

**Pour de plus amples informations, voici une étude et un rapport de cas évaluant les interactions avec le calcium et une autre avec un comprimé de multivitamine :**

* Etudes pharmacocinétiques 1-3, 6, 7 :

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Sels de cations | Isentress (400 mg BID) | Isentress HD (1200 mg DIE) |
| Carbonate de calcium  (3 g en une dose unique) | 2 heures avant Isentress :  ↓ 55% SSC et 32% Cmin **(\*)** | Prise simultanée :  ↓ 72 % SSC et 48 % Cmin  12 heures après Isentress HD :  ↓ 10 % SSC et 57 % Cmin |
| Multivitamine en une dose unique (contenant 108 mg de calcium, 12 mg de fer et 30 mg de magnésium) | Prise simultanée : ↓ 17 % SSC et 10 % Cmin **(\*)** |  |

**(\*)** L’interaction est jugée cliniquement non significative.

* Rapport de cas 5 :

Un homme de 39 ans infecté par le VIH-1 a connu un échec virologique pendant qu'il recevait un traitement antirétroviral contenant du raltégravir avec l'administration concomitante de calcium (1g - vitamine D3 400 UI TID) en prévention de l’ostéoporose. Les auteurs suggèrent que la liaison du calcium en raison de l'effet chélateur d'ions métalliques divalents du raltégravir a peut-être conduit à des niveaux sous-thérapeutiques de raltégravir et au développement de niveaux détectables de la charge virale chez ce patient.

**Options thérapeutiques possibles :**

*Si prise de Isentress 400 mg BID* :

* Aucun espacement entre le calcium ou le fer n‘est nécessaire.

*Si prise de Isentress HD1200 mg DIE* : L’association de l’Isentress HD avec le calcium ou le fer n’est pas recommandée.

* Remplacer Isentress HD 1200 mg DIE par Isentress 400 mg BID

*En présence d’inobservance ou d’une échappée virologique sous Isentress 400 mg BID :*

* Envisager un espacement entre le calcium ou le fer et le raltégravir d’au moins 3 heures puisque le temps avant d’atteindre la concentration plasmatique maximale à jeun de ce dernier est de 3 heures.

**Suivi :**

* Surveiller l’efficacité thérapeutique du traitement anti-VIH, charge virale et CD4+.
* Un dosage plasmatique du raltégravir pourrait également être réalisé

**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 : Isentress & Isentress HD (comprimés de raltégravir à 400 mg et 600 mg respectivement), numéro de contrôle de la présentation : 210317, Merck Canada Inc., Québec, Canada, Septembre 2018.
2. Isentress (raltegravir), European public assessment report (EPAR) Product Information, London, United Kingdom, June 2018.
3. Isentress & Isentress HD, Prescribing Information, Merck & Co Inc, New Jersey, USA, March 2018.
4. Roberts JL, et al. Virologic failure with a raltegravir-containing antiretroviral regimen and concomitant calcium administration. Pharmacother 2011; 31(10): 298e-302e.
5. Moss DM, Siccardi M, Murphy M, at al. Divalent metals and pH alter raltegravir disposition in Vitro. Antimicrob Agents Chemother, 2012; 56(6): 3020-6.
6. Krishna R, East L, Larson O, et al. Effect of metal-cation antacids on the pharmacokinetics of 1 200 mg raltegravir. J Pharm Pharmacol, 2016; 68(11): 1359-65.
7. Reynolds H, Lewis J, Egan D , et al. The effect of antacids and multivitamins on raltegravir [abstract 470]. 25th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2018), Boston, March 4-7, 2018.
8. Guide thérapeutique VIH. [En ligne]. Disponible : <http://www.guidetherapeutiquevih.com>