Opinion pharmaceutique

**Interaction entre la digoxine 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 :**

Digoxine

Et

Cobicistat

* 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 digoxine peut survenir lors de l’administration concomitante avec l’antirétroviral mentionné ci-haut. Voici pourquoi1-7:

* Le cobicistat et le ritonavir sont des inhibiteurs de la P-gp.
  + L’élimination de la digoxine implique le transorteur P-gp.
  + L’inhibition de la P-gp peut augmenter la concentration plasmatique de la digoxine et le risque d’effets indésirables associés.

**Pour de plus amples informations, voici des études évaluant les interactions entre le ritonavir et la digoxine :**

* Digoxine 0.5 mg IV DIE x 3 jours + Ritonavir 300 mg BID x 11 jours (état d’équilibre), étude chez sujets sains. Le ritonavir a diminué la clairance rénale et non rénale de la digoxine de 48% et 35% respectivement. On observe, également, une augmentation de la t1/2 vie terminale de 156% (P <.01) et de 86% SSC de la digoxine.4
* Digoxine 0,4 mg po + ritonavir 200 mg BID x 14 jours (donné avant et après la digoxine), étude chez des sujets sains. Les auteurs concluent que les paramètres pharmacocinétiques de la digoxine, y compris de la clairance rénale, n'ont pas été affectés par le ritonavir. Dans l'ensemble, 75% (9/12) des sujets avaient des concentrations plus élevées de digoxine après l'administration de ritonavir.5
* Digoxine (0,4 mg po en dose unique + darunavir 600mg/100mg BID), étude chez 8 sujets sains. L'administration concomitante a augmenté le Cmax et la SSC de la digoxine de 15% et 36%, respectivement.6
* La littérature rapporte un cas d'intoxication avec la digoxine. Un homme séropositif de 51 ans avec digoxine 0,25 mg qui a expérimenté des symptômes de toxicité à la digoxine (nausées, vomissements et perte de poids) et un flutter auriculaire après avoir débuté darunavir (800 mg), ritonavir (100 mg), dolutégravir (50 mg) et rilpivirine (25 mg). Après un changement de la thérapie antirétrovirale pour éfavirenz, abacavir et dolutégravir, les symptômes ont disparu et l'ECG est revenu à la normale.7

**Pour de plus amples informations, voici des études évaluant les interactions entre le cobicistat et la digoxine :**

* Digoxine 0.5 mg 1 dose IV + elvitégravir/cobicistat 150/150 mg, étude chez 22 sujets sains qui démontre une augmentation de 41% et 8% de la Cmax et SSC respectivement.3

**Options thérapeutiques possibles :**

*Si la digoxine est ajoutée à une thérapie anti-VIH déjà existante.*

* Si l’association est nécessaire, débuter la digoxine avec une petite dose puis augmenter graduellement selon l’efficacité et la tolérance.

*Si le patient est déjà sous digoxine et que la thérapie anti-VIH est débuté.*

* Si l’association est nécessaire, diminuer la dose actuelle de digoxine puis augmenter graduellement la dose selon la digoxinémie, l’efficacité et la tolérance.
* Conserver la dose actuelle et exercer un suivi étroit des effets indésirables associés à la digoxine.

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

* Conserver cette combinaison et exercer un suivi étroit des effets indésirables pouvant survenir.
* Un ECG de contrôle pourrait être fait, particulièrement chez les patients possédant un risque de désordre électrolytique ou d’autres facteurs de risque d’allongement de l’intervalle QT. S'assurer de corriger les désordres électro-lytiques.

**Suivi :**

* Surveiller les effets indésirables de la digoxine\*. Selon le jugement du clinicien, un ECG et un bilan électrolytique.

\* Effets gastro-intestinaux (malaises abdominaux, nausées/vomissements, diarrhée, anorexie, dyspepsie), effets sur le système nerveux central, troubles de la vision, fatigue, céphalées, bradycardie et troubles du rythme.

|  |
| --- |
| Date : \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  Patient(e) : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ DDN : \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  # Téléphone : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |
| Rx :  Renouvellements : \_\_\_\_\_  Médecin : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Numéro de pratique: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Signature : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Adresse : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  #Téléphone : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ #Télécopieur : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

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 : Ritonavir (Norvir), AbbVie, Québec, Canada, 27 novembre 2017.
2. Monographie Digoxine. Sandoz, Québec, Canada, 21 octobre 2016.
3. Monographie Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide  
   (Genvoya), Gilead, Ontario, Canada, 17 septembre 2018.
4. Ding R, Tayrouz Y, Riedel KD, et al. Substantial pharmacokinetic interaction between digoxin and ritonavir in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther 2004; 76(1):73-84.
5. Penzak S, Shen J, Alfaro R, Remaley A, and Falloon. Ritonavir decreases the nonrenal clearance of digoxin in healthy volunteers with known MDR1 genotypes. Ther Drug Monit. 2004 Jun;26(3):322-30.
6. Yoganathan K, Roberts B, Heatley M. Life-threatening digoxin toxicity due to drug-drug interactions in an HIV-positive man.. Int J STD AIDS, 2017, 18(3): 297-301.
7. Monographie : Darunavir/cobicistat (Prezcobix), Janssen, Ontario, Canada, 23 mai 2018.
8. Guide thérapeutique VIH. [En ligne]. Disponible : <http://www.guidetherapeutiquevih.com>