Opinion pharmaceutique

**Interaction entre la quétiapine 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 :**

Quétiapine (Seroquel)

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 quétiapine peut survenir lors de l’administration concomitante avec un antirétroviral mentionné ci-haut. Voici pourquoi1-8:

* Le cobicistat et le ritonavir sont des inhibiteurs du cytochrome (CYP) 3A4.
  + Le métabolisme de la quétiapine implique ce cytochrome.
  + L’inhibition du CYP3A4 peut augmenter la concentration plasmatique de la quétiapine et le risque d’effets indésirables associés.

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

* Quétiapine 25 mg + kétoconazole 200 mg DIE, étude chez des sujets sains : ↑ de la surface sous la courbe (SSC) de la quétiapine de 6 fois et le temps de demi-vie moyen est passé de 2,6 à 6,8 heures.6
* La littérature rapporte quelques cas concernant une interaction probable entre les antirétroviraux mentionnés ci-haut et la quétiapine. On retrouve deux rapports de cas concernant des individus qui ont développés des effets secondaires (importante prise de poids, sédation excessive et confusion) suite à la prise concomitante d’atazanavir/ritonavir (Reyataz/Norvir) et de quétiapine. Ces effets ont disparus suite au retrait des médicaments. 7

* Les monographies canadiennes suggèrent d’éviter l’association ou d’utiliser de plus petites doses de quétiapine lorsque administré avec le ritonavir ou le cobicistat et d’évaluer le rapport risques/bénéfices, particulièrement chez les patients âgés ou affaiblis.1, 2, 3 La monographie américaine suggère de réduire la dose de quétiapine XR à 1/6 de la dose originale lorsque administré avec un inhibiteur puissant du CYP3A4.4 Finalement, la monographie européenne contre-indique l’association de la quétiapine avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4, tel que le ritonavir et le cobicistat.5

**Options thérapeutiques possibles**1, 2, 3, 6, 8**:**

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

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

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

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

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

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

**Suivi**1, 3, 6, 8 **:**

* Surveiller les effets indésirables de la quétiapine (ex: sudation, gain de poids, confusion, syncope). Selon le jugement du clinicien, ECG et électrolytes.

**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 : Ritonavir (Norvir), AbbVie, Québec, Canada, 27 novembre 2017.
2. Monographie : Quétiapine (Seroquel), AstraZeneca, Ontario, Canada, 2 mars 2017.
3. Monographie : Darunavir/cobicistat (Prezcobix), Janssen, Ontario, Canada, 23 mai 2018.
4. Monographie : Quetiapine (Seroquel XR), AstraZeneca, Delaware, États-Unis, février 2017.
5. Monographie : Quétiapine LP, Accord Healthcare, France, 19 juin 2017.
6. Grimm SW, Richtand NM, Winter HR, Stams KR et Reele SB. Effects of cytochrome P450 3A modulators ketoconazole and carbamazepine on quetiapine pharmacokinetics. Br J Clin Pharmacol. Jan 2006; 61(1): 58–69.
7. Pollack TM, McCoy C et Stead W. Clinically significant adverse events from a drug interaction between quetiapine and atazanavir-ritonavir in two patients. Pharmacotherapy. Nov 2009; 29(11): 1386-1391.
8. Guide thérapeutique VIH. [En ligne]. Disponible : http://www.guidetherapeutiquevih.com