Opinion pharmaceutique

**Interaction entre les anticonvulsivants 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 :**

* Carbamazépine (Tegretol)
* Clobazam (Frisium)
* Lamotrigine (Lamictal)
* Oxcarbazépine (Trileptal)
* Phénobarbital (Luminal)
* Phénytoïne (Dilantin)
* Valproate (Epival, Depakene)

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 perte d’efficacité des antirétroviraux ainsi qu’une possible diminution de l’efficacité des anticonvulsivants et, dans certaines situations, une augmentation des effets indésirables peuvent survenir suivant l’administration concomitante. Voici pourquoi1-8 :

* La carbamazépine, l’oxcarbazépine, le phénobarbital et la phénytoïne sont des inducteurs des cytochromes .
  + Le cobicistat et le ritonavir sont des substrats de ces cytochromes.
  + Cette induction risque de réduire les concentrations plasmatiques des antirétroviraux, ce qui pourrait mener à une perte d’efficacité et au développement de résistance aux antirétroviraux.
* Le cobicistat et le ritonavir sont des inhibiteurs du CYP3A4.
  + La carbamazépine est un substrat de ce CYP.
  + Cette inhibition augmenterait ses concentrations plasmatiques et le risque de toxicité associé à la carbamazépine.
* Le ritonavir est un inducteur des CYP2C9 et 2C19.
  + La phénytoïne et le phénobarbital sont des substrats de ces CYP.
  + Cette induction peut diminuer la concentration plasmatique de la phénytoïne et du phénobarbital et ainsi diminuer leur efficacité clinique.
* Le cobicistat et le ritonavir sont des inhibiteurs du CYP3A4.
  + Le clobazam est un substrat de ce CYP.
  + Cette inhibition augmenterait ses concentrations plasmatiques et le risque de toxicité associé au clobazam.
* Le ritonavir est un inducteur de l’UGT.
  + La lamotrigine et le valproate sont des substrats de l’UGT.
  + Cette induction réduirait leurs concentrations plasmatiques et une perte d’efficacité s’en suivrait.

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

* Carbamazépine + elvitégravir/cobicistat :
  + La concentration minimale de l’elvitégravir, le meilleur paramètre associé à l’activité antivirale, était inférieure à 45 ng/mL chez 11 des 12 sujets recevant elvitégravir/cobicistat et carbamazépine.3, 8
* Lamotrigine + inhibiteur de la protéase (IP) potentialisé par ritonavir :
  + ↓ de la surface sous la courbe (SSC) de la lamotrigine de l’ordre de 32 à 55%. Une dose de lamotrigine 200 mg BID en présence d’un IP produit une concentration similaire à la lamotrigine 100 mg BID utilisée seule.4, 5, 6, 8

**Options thérapeutiques possibles1, 3, 4, 5, 7, 8 :**

Carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne

\*Contre-indiqués ou non recommandés en combinaison avec les antirétroviraux nommés ci-haut\*

* Solution de rechange : gabapentine, prégabaline, lévétiracétam.

Clobazam

* Exercer un suivi étroit des effets indésirables et ajuster la dose si nécessaire.

Lamotrigine et valproate (avec IP potentialisé par ritonavir)

* Augmenter la dose de lamotrigine et titrer graduellement selon efficacité et tolérance tout en effectuant un suivi étroit.
* Augmenter la dose de l’acide valproïque et ajuster la dose selon efficacité et tolérance tout en effectuant un suivi étroit.

**Suivi :**

* Surveiller l’efficacité thérapeutique du traitement anti-VIH (ex : suivi de la charge virale et des CD4+). Le dosage des antirétroviraux peut également être suggéré.
* Surveiller l’efficacité et la toxicité des anticonvulsivants.

**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 : Stribild (elvitégravir, cobicistat, emtricitabine, ténofovir disoproxil fumarate), Gilead Sciences Canada Inc., Ontario, Canada, 9 novembre 2017.
2. Monographie : Carbamazépine (Tegretol), Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., Québec, Canada, 4 mai 2018.
3. Custodio JM, Shao Y, Begley R et al. Pharmacokinetics and drug interaction profile of cobicistat boosted-elvitegravir with carbamazepine. 54th Interscience conference on antimicrobial agents & chemotherapy (ICAAC). Washington DC USA, 5-9 sept 2014. Abstract H-1011.
4. Monographie : Lamotrigine (Lamictal), GlaxoSmithKline Inc., Ontario, Canada, 24 janvier 2018.
5. Van der Lee MJ, Dawood L, ter Hofstede H, et al. Lopinavir/ritonavir reduces lamotrigine plasma concentrations in healthy subjects. Clin Pharmacol Ther 2006; 80:159-168.
6. Burger D, Huisman A, Van Ewijk N, Neisingh H, Van Uden P, Rongen G, Koopmans P, Bertz R. The Effect of Atazanavir and Atazanavir/Ritonavir on UDP-Glucuronosyltransferase Using Lamotrigine as a Phenotypic Probe. Clin Pharmacol Ther. 2008.
7. Monographie : Ritonavir (Norvir), Corporation AbbVie, Québec, Canada, 27 novembre 2017.
8. Guide thérapeutique VIH. [En ligne].   
   Disponible: http://www.guidetherapeutiquevih.com