Opinion pharmaceutique

**Interaction entre les hypnotiques/anxiolytiques 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**

* Alprazolam (Xanax)
* Buspirone (Buspar)
* Clonazépam (Rivotril)
* Diazépam (Valium)
* Flurazépam (Dalmane)
* Nitrazépam (Mogadon)
* Zolpidem (Sublinox)
* Zopiclone (Imovane)

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 des effets indésirables de ces hypnotiques/anxiolytiques peut survenir suite à l’administration concomitante avec les antirétroviraux mentionnés ci-haut. Voici pourquoi1-10:

* Le cobicistat et le ritonavir sont de puissants inhibiteurs du cytochrome (CYP) 3A4.
  + Les hypnotiques/anxiolytiques sont des substrats de ce cytochrome.
  + Cette inhibition peut augmenter la concentration plasmatique des hypnotiques/anxiolytiques nommés ci-haut et ainsi accroître le risque d’exposition à leurs effets indésirables.

Lorazépam, oxazépam et témazépam sont des solutions de rechange plus appropriées en raison de leur métabolisme glucuronoconjugué.7, 10

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

* Alprazolam + ritonavir :
  + Dans une étude à court terme, une augmentation de 2,5 fois la SSC de l’alprazolam a été observée.2, 10
  + Dans une étude où le ritonavir était à l’équilibre, une diminution de 12 % de la SSC de l’alprazolam a été observée.9, 10
* Zolpidem + kétoconazole (puissant inhibiteur du CYP3A4) :
  + ↑ de 70 % de la SSC du zolpidem.3
* Zopiclone + érythromycine (inhibiteur du CYP3A4) :
  + ↑ de 80 % de la surface sous la courbe (SSC) du zopiclone.4, 6, 10

**Options thérapeutiques possibles1, 4, 5, 7, 10 :**

*Si l’hypnotique/anxiolytique est ajouté à une thérapie antirétrovirale déjà existante.*

* Débuter les hypnotiques/*anxiolytiques* à faible dose puis augmenter progressivement selon efficacité et tolérance.

***Zopiclone :***

* + La monographie du zopiclone recommande de débuter avec une dose de 3,75 mg lors de la combinaison avec un puissant inhibiteur du CYP3A44, 10.
  + Santé Canada recommande de ne pas dépasser une dose de 5 mg de zopiclone lors de l’utilisation d’inhibiteurs puissants du 3A45, 10.

*Si le patient est déjà sous hypnotique/anxiolytique et que la thérapie antirétrovirale est débutée.*

* Diminuer les doses des hypnotiques/*anxiolytiqu*es puis augmenter progressivement selon efficacité et tolérance.
* Maintenir la dose prescrite et exercer un suivi étroit des effets indésirables pouvant survenir avec les hypnotiques/*anxiolytiqu*es.

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

* Conserver la thérapie en s’assurant qu’un suivi étroit des effets indésirables associés aux hypnotiques/*anxiolytiques* pouvant survenir avec une utilisation prolongée.

Solution de rechange aux hypnotiques/anxiolytiques métabolisés par le CYP3A4 :

* Lorazepam (Ativan)\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_.
* Oxazepam (Serax)\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_.
* Temazepam (Restoril)\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_.

**Suivi :**

* Surveiller l’efficacité et la toxicité (ataxie, étourdissements, somnolence, fatigue, faiblesse musculaire, ralentissement des réactions, etc.) des hypnotiques/anxiolytiques.

**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 : Alprazolam (Xanax), Pfizer Canada Inc., Québec, Canada, 21 octobre 2014.
2. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, et al. Alprazolam-ritonavir interaction: Implications for product labeling. Clin Pharmacol Ther 2000;67:335-341.
3. Monographie : Zolpidem (Sublinox), Valeant Canada S.E.C., Québec, Canada, 23 décembre 2014.
4. Monographie : Zopiclone (Imovane), Sanofi-Aventis Canada Inc., Québec, Canada, 30 avril 2018.
5. Santé Canada. Imovane (Zopiclone) – Nouvelle posologie recommandée visant à réduire le risque d’affaiblissement des facultés du lendemain. Disponible : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/42253a-fra.php>. Publié le 19 novembre 2014. Consulté en juillet 2018.
6. Aranko K, Luurila H, Backman JT et al. The effect of erythromycin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of zopiclone, British Journal of Clinical Pharmacology, 1994; 38(4): 363-367.
7. Hesse LM, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Clinically important drug interactions with zopiclone, zolpidem and zaleplon. CNS Drugs 2003; 17 (7): 513-532.
8. Monographie : Diazépam (Valium), Hoffmann-La Roche Limitée, Ontario, Canada, 17 avril 2018.
9. Monographie : Ritonavir (Norvir), Corporation AbbVie, Québec, Canada, 27 novembre 2017.
10. Guide thérapeutique VIH. [En ligne]. Disponible : <http://www.guidetherapeutiquevih.com>