Analgésie et VIH

MERCK
Bourse d'éducation permettant la réalisation du projet

CHUM
Centre hospitalier
de l'Université de Montréal

Auteure :

Rachel Therrien, pharmacienne à l'UHRESS (Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida) du CHUM (Centre hospitalier de l'Université de Montréal).

Collaboration

Contribution à la réalisation et la révision: Marie-Josée Lachance, pharmacienne à la clinique SAMI (soins ambulatoires en maladies infectieuses) du CHUS (Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke), Andrée Néron, pharmacienne spécialisée dans le traitement de la douleur au CHUM. Benoît Crevier, Jordan Pelletier et Charles Boudreau étudiants en pharmacie lors de la conception de ce document.

Dégagement de responsabilité

Bien que l'auteure soit à l'affût des informations les plus récentes, elle tient à signaler que les développements en matière de traitement contre le VIH et la douleur évoluent constamment.

Ce document a été conçu à titre de référence seulement et l'auteure encourage les lecteurs à consulter autant de professionnels de la santé que nécessaire. Les personnes utilisant les renseignements contenus dans ce document le font à leurs propres risques.

Concernant l'auteure, elle ne recommande ni ne favorise aucun des traitements décrits dans le présent ouvrage. Par conséquent, elle n'assume aucune responsabilité pour les dommages, les frais et les conséquences susceptibles de résulter de l'usage de ces renseignements, ni pour toute erreur pouvant s'être glissée dans les textes. Toute décision concernant des traitements spécifiques devrait se prendre en consultation avec un professionnel de la santé ayant une expérience pertinente.

Droits d'auteur

Il est interdit de reproduire, d'adapter ou de traduire cet ouvrage, en partie ou en totalité, sans avoir préalablement reçu l'autorisation écrite des propriétaires des droits d'auteur.

Novembre 2014

Document disponible : www.guidetherapeutiquevih.com

Avant-propos

Les antirétroviraux sont connus pour être très souvent responsables d'interactions médicamenteuses en raison de leur propriété pharmacocinétique et de leur capacité à modifier l'absorption, le métabolisme et l'élimination d'autres médicaments.

Ce livret porte sur les interactions médicamenteuses entre les antirétroviraux et différents médicaments utilisés pour le contrôle de la douleur. Il a été rédigé dans le but de faire le point sur la littérature, d'amorcer une réflexion et de faire des recommandations à la lumière de l'information disponible au moment de la rédaction.

Le document a comme objectif de servir d'outil de base dans les échanges entre professionnels afin d'assurer une gestion la plus sécuritaire possible des interactions médicamenteuses. Nous espérons ainsi éviter l'apparition d'effets indésirables sérieux, assurer un traitement optimal et efficace, et également prévenir la non-adhésion au traitement, c'est-à dire l'arrêt de la prise des médicaments nécessaires au contrôle du VIH et de l'analgésie.

Une thérapie antirétrovirale est habituellement constituée d'au moins deux classes d'antirétroviraux. Dans le présent document, vous trouverez les interactions médicamenteuses avec les INNTI (inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse), les IP (inhibiteurs de la protéase virale), l'inhibiteur du CCR5 (maraviroc) et les inhibiteurs de l'intégrase. La classe des INTI (inhibiteurs nucléosidique de la transcriptase inverse) ne figure pas dans le présent document car ils ne sont pas ou très peu impliqués dans les interactions médicamenteuses avec les analgésiques. Tout au long du document, les noms commerciaux des médicaments les plus connus ne sont inscrits qu'à titre indicatif pour faciliter la compréhension du lecteur.

Légende

Les flèches indiquent la variation potentielle ou observée de la SSC du médicament associé (flèches bleues pâles) ou de l'antirétroviral (flèches bleues foncées). La flèche pleine fait référence à des études pharmacocinétiques ou des rapports de cas dans la littérature. La flèche vide fait référence à une analyse de la pharmacocinétique des deux médicaments et une extrapolation de l'interaction médicamenteuse :

Aucune interaction n'est prévue.
Aucune interaction n'a été observée.

Augmentation potentielle de la concentration plasmatique du médicament associé dans sa forme active (molécule-mère ou métabolite actif) ou de l'antirétroviral. Une diminution de la dose peut être nécessaire. Surveiller l'apparition d'effets indésirables.

Augmentation observée de la concentration plasmatique du médicament associé dans sa forme active (molécule-mère ou métabolite actif) ou de l'antirétroviral. Une diminution de la dose peut être nécessaire. Surveiller l'apparition d'effets indésirables.

Diminution potentielle de la concentration plasmatique du médicament associé dans sa forme active (molécule-mère ou métabolite actif) ou de l'antirétroviral. Une augmentation de la dose peut être nécessaire. Surveiller l'efficacité clinique.

Diminution observée de la concentration plasmatique du médicament associé dans sa forme active (molécule-mère ou métabolite actif) ou de l'antirétroviral. Une augmentation de la dose peut être nécessaire. Surveiller l'efficacité clinique.

Le fond de la case indique le degré de l'interaction

Vert : Pas d'interaction ou interaction jugée cliniquement non significative.
Jaune : Association qui demande un suivi étroit. Des ajustements de doses peuvent être suggérés.
Orange : Association à éviter. Si elle ne peut être évitée, exercer une surveillance attentive.
Rouge : Association contre-indiquée. Choisir une solution de rechange au médicament associé ou à l'antirétroviral.

Pas d'interaction | Ajustement et/ou suivi | À éviter | Contre-indiquée

Lexique

Demi-vie d'élimination (T ½)
Temps nécessaire pour éliminer 50 % de la concentration plasmatique du médicament

Surface sous la courbe (SSC)
Exposition totale du médicament lors de l'intervalle posologique; calculée en intégrant des mesures répétées de concentrations dans le temps suivant la prise d'un médicament

Concentration maximale (Cmax)
La valeur de concentration la plus élevée dans l'intervalle posologique; généralement atteinte lors de la phase d'absorption

Concentration minimale (Cmin)
La valeur de la concentration la plus faible dans l'intervalle posologique; généralement avant la nouvelle prise du médicament.

CYP
Cytochrome

INNTI
Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse

IP
Inhibiteur de la protéase virale

UGT
Uridine diphosphate glucuronosyl transférase

IIn
Inhibiteur de l'intégrase

Table des matières

Métabolisme des antirétroviraux et des médicaments utilisés pour la douleur

INNTI (inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse)...6
IP (inhibiteurs de la protéase) 7
IIn (inhibiteurs de l'intégrase)..... 10
Inhibiteur du CCR5 (maraviroc) 10
Opioïdes 11
Buprénorphine/méthadone 22

Tableaux d'interactions

Opioïdes

Opioïdes et INNTI 14
Opioïdes et IP 16
Opioïdes et maraviroc/IIn 21

Opioïdes de substitution

Buprénorphine/méthadone et INNTI 23
Buprénorphine/méthadone et IP 25
Buprénorphine/méthadone et maraviroc/IIn..... 28

Références..... 29

Métabolisme des INNTI

	Substrats	Inhibiteurs/Inducteurs	Élimination
Éfavirenz *Sustiva, Atripla*	3A4 et 2B6 (majeurs) Métabolites hydroxylés inactifs P-gp (faible)	**Inhibiteur** 2C9, 2C19 et 3A4 (modérés) BCRP, MRP1, MRP2 et MRP3 (faibles) **Inducteur** 3A4 (puissant) CYP 2B6 et UGT (faible)	**Urine :** 14 % - 34 % sous forme de métabolites **Fèces :** 16 % - 61 %, principalement sous forme inchangée **T ½ vie :** Dose unique : 52 - 76 h Doses multiples : 40 - 55 h (induit son propre métabolisme)
Étravirine *Intelence*	3A4, 2C9 et 2C19 (majeurs) Principaux métabolites ~ 10 % de l'activité de l'Étravirine contre VIH P-gp	**Inhibiteur** 2C9 et 2C19 (modérés) P-gp (faible) **Inducteur** 3A4 (puissant)	**Urine :** 1 % **Fèces :** 94 %, jusqu'à 86 % sous forme inchangée **T ½ vie :** 41 h (± 20 h)
Névirapine *Viramune*	3A4 (majeur) 2B6 et 2D6 (mineurs) Métabolites 2B6 et 3A4 hydroxylés inactifs	**Inducteur** 3A4 (puissants) et 2B6 (potentiellement) **Inhibiteur** 1A2, 2D6 et 3A4 (faibles) BCRP, MRP1, MRP2 et MRP3 (faibles)	**Urine :** 81 %, principalement sous forme de métabolites, et moins de 3 % sous forme inchangée **Fèces :** 10 % **T ½ vie :** Dose unique : 45 h Doses multiples : 25 - 30 h (induit son propre métabolisme)
Rilpivirine *Edurant, Complera*	3A4 (majeur) 2C19 (négligeable) P-gp (négligeable)	**Inducteur** 3A4 (faible)	**Urine :** 6,1 %, moins de 1 % sous forme inchangée **Fèces :** 85 % dont 25 % sous forme inchangée **T ½ vie :** 45 - 50 h

Métabolisme des IP

	Substrats	Inhibiteurs/Inducteurs	Élimination
Atazanavir *Reyataz*	3A4 (majeur) Métabolites inactifs BCRP, MRP1, MRP2 et P-gp	**Inhibiteur** 3A4 (puissant) 2C8 (modéré) * UGT1A1 (modéré) BCRP, MRP1, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 et P-gp *Prudence si l'atazanavir sans le ritonavir est associé avec d'autres médicaments dont le métabolisme dépend fortement du CYP 2C8 et dont l'index thérapeutique est étroit (ex. : paclitaxel, repaglinide) Toutefois, on ne prévoit aucune interaction significative sur le plan clinique lors de l'administration concomitante de l'association atazanavir/ritonavir et de substrats du CYP 2C8 **Inducteur** Augmente l'expression de la P-gp et du MRP1	**Urine :** 13 % dont 7 % de la dose totale sous forme inchangée **Fèces :** 79 % dont 20 % de la dose totale sous forme inchangée **T ½ vie :** 7 - 8 h sans ritonavir, 9 - 18 h avec le ritonavir
Darunavir *Prezista*	3A4 (majeur) OATP1A2, OATP1B1 et P-gp	**Inhibiteur** 3A4 (puissant), 2D6 (effet ritonavir) MRP2, OATP1B1, OATP1B3 et P-gp **Inducteur** 2C9, 2C19 et 2C8 (effet ritonavir)	**Urine :** 14 % dont 8 % sous forme inchangée **Fèces :** 80 % dont 41 % sous forme inchangée **T ½ vie :** 15 h combiné au ritonavir
Fosamprénavir *Telzir*	Rapidement et presque complètement converti à l'amprénavir par des phosphatases cellulaires dans l'épithélium de l'intestin 3A4 (majeur) P-gp	**Inhibiteur** 3A4 (puissant) BCRP , MRP1, OATP 1B1, OATP 1B3 et P-gp **Inducteur** 3A4 (possible, effet net avec le ritonavir serait une inhibition)	**Urine :** 14 % sous forme de métabolites dont environ 1% sous forme inchangée **Fèces :** 75 % sous forme de métabolites, moins de 1 % sous forme inchangée **T ½ vie :** 15 - 23 h avec le ritonavir

Métabolisme des IP

	Substrats	Inhibiteurs/Inducteurs	Élimination
Lopinavir/r *Kaletra*	3A4 (majeur) 13 métabolites identifiés dont 5 métabolites liés au métabolisme du ritonavir MRP1, MRP2, P-gp, OATP1A2 et OATP1B1	**Inhibiteur** 3A4 et 2D6 (puissants) BCRP, MPR2, OATP1A2 , OATP1B1, OATP1B3 , OATP2B1 et P-gp* **Inducteur** 2C19 (puissant) 1A2, 2C9 et UGT (modérés) P-gp* (modéré) * Données *in vitro* suggèrent que Lopinavir et Ritonavir sont des inducteurs de la P-gp alors que les données *in vivo* montrent que l'effet net du Ritonavir est l'inhibition de la P-gp et que l'effet net du Lopinavir est l'induction de la P-gp lorsque le traitement est prolongé.	**Urine :** 10 % dont moins de 3 % sous forme inchangée **Fèces :** 83 % dont 20 % sous forme inchangée) **T ½ vie :** 5 à 6 h
Nelfinavir *Viracept*	3A4 (majeur) 2C19 (majeur) : métabolite actif M8 (activité comparable au nelfinavir) 2C9 et 2D6 (mineurs) P-gp, MRP1, MRP2	**Inhibiteur** 3A4 (puissant) BCRP, MRP1, OATP1A2, OATP1B1, OATP2B1, OCT1, OCT2 et P-gp **Inducteur** CYP 2C8, 2C9, 2B6, 2C19 et 1A2UGT (potentiels) Augmente expression de la P-gp	**Urine :** 1 % à 2 % **Fèces :** 98 % à 99 % dont 78 % sous forme de métabolites et 22 % sous forme inchangée **T ½ vie :** 3,5 à 5 h
Ritonavir *Norvir*	3A4 et 2D6 (majeurs) 1A2 et 2B6 (mineurs) 5 métabolites dont une faible concentration d'un métabolite actif (M-2) P-gp, MRP1, MRP2	**Inhibiteur** 3A4 et 2D6 (puissants) BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, MRP1, MRP2, OCT1, OCT2 et P-gp **Inducteur** 2B6, 2C8, 2C9, 1A2 et 2C19 (modérés) UGT (modéré)	**Urine :** 11 % dont 4 % sous forme inchangée **Fèces :** 86 % dont 34 % sous forme inchangée **T ½ vie :** 3 - 5 h

Métabolisme des IP

	Substrats	Inhibiteurs/Inducteurs	Élimination
Saquinavir *Invirase*	3A4 (majeur), important premier passage hépatique Rapidement métabolisé en une gamme de composés mono et bi-hydroxylés inactifs MRP1, MRP2, OTP1A2, OATP1B1, OATP1B3 et P-gp	**Inhibiteur** 3A4 (modéré) BCRP, MRP1, MRP2, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, OCT2 et P-gp	**Urine :** 1 % - 3 % **Fèces :** 81 % - 88 % **T ½ vie :** 7 - 12 h avec ritonavir
Tipranavir *Aptivus*	3A4 (majeur) P-gp	**Inhibiteur** 3A4 et 2D6 (puissants) P-gp **Inducteur** 3A4 (puissant) 2C19 et 1A2 (faibles) P-gp (puissant) Avec l'association Tipranavir et ritonavir, on peut avoir un effet d'inhibition et d'induction. L'effet net est souvent une inhibition mais cela dépend du substrat.	**Urines :** 4 %, principalement sous forme inchangée **Fèces :** 82 % **T ½ vie :** 6 h avec ritonavir

Métabolisme des IIn

	Substrats	Inhibiteurs/Inducteurs	Élimination
Dolutégravir *Tivicay*	UGT1A1 (51 %) CYP3A4 (21 %) UGT1A9 (6 %) UGT1A3 (3 %) Transporteurs: P-gp et BCRP	**Inhibiteur** OCT2, MATE1 et MATE-2K (faible)	**Urine :** < 1 % sous forme inchangée, 18,9 % sous forme de métabolite glucuroconjugué éthéré du dolutégravir, 3,6 % sous forme de métabolite N-désalkylé et 3 % sous forme de (métabolite formé par oxydation du carbone benzylique **Fèces :** 53% **T ½ vie :** 14 h
Elvitégravir/Cobicistat *Stribild*	Elvitégravir 3A4 et ensuite UGT1A1/3 Cobicistat 3A4 (majeur) et 2D6 (mineur)	**Inhibiteur** 3A4 (puissant), 2D6 (modéré) P-gp, BCRP, OATP1B1 et OATP1B3 **Inducteur** 2C9 (modéré)	Elvitégravir **Urine :** 6,7 % **Fèces :** 94,8 % (sécrétion hépatobiliaire) **T ½ vie :** 12,9 h Cobicistat **Urine :** 8,2 % **Fèces :** 86 % (sécrétion hépatobiliaire) **T ½ vie :** 3,5 h
Raltégravir *Isentress*	UGT1A1		**Urine :** 32 % dont 9 % sous forme inchangée **Fèces :** 51 % sous forme inchangée **T ½ vie :** biphasique Phase 1 : 1 h Phase 2 : 9 h

Métabolisme de l'inhibiteur du CCR5

	Substrats	Inhibiteurs/Inducteurs	Élimination
Maraviroc *Celsentri*	3A4 (majeur) P-gp	P-gp Selon la monographie, le maraviroc pourrait influer sur la biodisponibilité de certains médicaments transportés par la P-gp au niveau intestinal. Effet clinique inconnu à ce jour	**Urine :** 20 % dont 8 % sous forme inchangée En présence d'un inhibiteur du CYP 3A4, la clairance rénale du maraviroc augmenterait à 70 % **Fèces :** 76 % dont 25 % sous forme inchangée **T ½ vie :** 14 - 18 h

Métabolisme des opioïdes

	Substrats Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Inhibiteurs/Inducteurs Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Élimination
Codéine Pro-médicament	La codéine possède plusieurs métabolites, certains avec effets analgésiques et d'autres avec effets indésirables Morphine (10 %) Hydrocodone (mineur) Morphine-6-glucuronide (à considérer surtout chez les métabolisateurs rapides) Norcodéine Normorphine (activité analgésique potentielle) Morphine-3 glucuronide Codéine-6-glucuronide 2D6 (majeur) : transformé en morphine (10 %) (métabolite actif). La morphine est ensuite conjuguée par UGT2B7 et UGT1A3, en morphine 6-glucuronide (M6G) et en morphine 3-glucuronide (M3G). M6G étant un métabolite actif qui contribue à l'effet analgésique 3A4 (mineur) : norcodéine (10-15 %) (métabolite peu actif) UGT2B7 : métabolise en codéine-6 glucuronide (50-70 %) (métabolite actif)	**Inhibiteur** 2D6 (faible)	**Urine :** 3 - 16 % sous forme inchangée, de norcodéine et de morphine libre et conjuguée **Urine :** 90 % **Fèces :** 10 %
Fentanyl *Duragesic*	3A4 (majeur) : métabolites inactifs (99 % norfentanyl et plusieurs métabolites considérés inactifs)	**Inhibiteur** 3A4 (faible)	**Urine :** jusqu'à 75 % principalement sous forme de métabolites et 7 - 10 % sous forme inchangée **Fèces :** environ 9 % sous forme de métabolites
Hydrocodone *Hycodan*	2D6 (majeur): métabolite hydromorphone (1-7 %), Serait 30 fois plus puissant que l'hydrocodone 3A4 (mineur): métabolite norhydrocodone (5 %) : probablement actif. Environ 1/20e de la puissance de la morphine et 50 % de la puissance de l'hydrocodone UGT2B7 et UGT1A3 : en hydromorphone, et ce dernier est ensuite conjugué (voir hydromorphone) Autres métabolites (cétoréduction) : Norcodéine (en faible quantité – actif) Dihydrocodéine (actif) Dihydromorphine (actif)		**Urine :** 26 % principalement hydrocodone et hydromorphone 6-hydrocodol (dihydrocodéine) 5 % en hydromorphone et conjugués d'hydromorphone Métabolites conjugués 65 %

Métabolisme des opioïdes

	Substrats Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Inhibiteurs/Inducteurs Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Élimination
Hydromorphone *Dilaudid*	UGT2B7 et UGT1A3 : en métabolites actifs et/ou toxiques, soit hydromorphone-3-glucuronide, hydromorphone-6-glucuronide Et autres métabolites : Dihydromorphine (DHM) Norhydromorphone : métabolites mineurs possédant presque la même puissance que la morphine		**Urine :** 1,3 - 13,2 % sous forme inchangée 22 - 51 % sous forme conjuguée
Mépéridine *Demerol*	**Métabolite actif :** normépéridine avec 30 -50 % de l'activité analgésique de la mépéridine et avec 2-3 fois les effets de la mépéridine au niveau du SNC (↓ du seuil de convulsion). Ce métabolite peut s'accumuler avec de fortes doses égales ou supérieures à 600 mg/jour ou avec une diminution de la fonction rénale ou hépatique. CYP 2B6 57 % CYP 3A4 28 % CYP 2C19 15 % **Métabolites inactifs :** acide mépéridinique et acide normépéridinique.		**Urine :** 0,5 - 5,2 % sous forme inchangée 0,6 - 21 % sous forme de métabolite actif
Morphine *Statex*	La morphine serait à 50-60 % convertie par UGT 2B7 et UGT 1A3 en morphine-3 glucuronide (inactif et aurait des effets neuroexcitateurs qui sembleraient être responsables de certains effets indésirables (myoclonies, hallucinations, convulsions, etc) et environ 10-15 % en morphine-6 glucuronide (effet analgésique). 2D6, 3A4 et 2C8 (mineurs) La morphine semble également être transportée par la P-gp intestinale et au niveau de la barrière hémato-encéphalique.		**Urine :** 90 % principalement sous forme de morphine -6 glucuronide et 2-12 % sous forme inchangée **Fèces :** 7-10 %

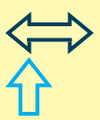
	Substrats Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Inhibiteurs/Inducteurs Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Élimination
Oxycodone *Supeudol, OxyNéo*	**Métabolisme principalement oxydatif (CYP450). CYP3A4 et 2D6 étant les CYP principaux.** **Deux métabolites actifs :** oxymorphone et noroxycodone 3A4 (majeur) : noroxycodone: (~ 1% de l'activité de l'oxycodone). Mais considéré comme un métabolite inactif. 2D6 (mineur) : oxymorphone contribue à l'effet analgésie. Oxymorphone ensuite métabolisée en noroxymorphone par le CYP3A4 et UGT2B7 en oxymorphone-6-glucuronide. N. B. : probablement transportée par la p-gp via la barrière hémato-encéphalique.		**Urine :** 19 % sous forme de molécule-mère et plus de 64 % sous forme de métabolites
Tapentadol *Nucynta IR et CR*	UGT1A9 et UGT2B7 : tapentadol-O-glucuronide (inactif) 2C19, 2C9, 2D6 (mineurs) : métabolites inactifs	***Inhibiteur*** 2D6 : mais probablement non significatif aux concentrations utilisées en clinique.	**Urine :** 99 % dont 70 % sous forme de métabolites conjugués et 3 % sous forme inchangée
Tramadol Tramacet *Ralivia, Tridural, Ultram, Zytram XL*	2D6 (majeurs) : mono-O-desméthyltramadol (M1), six fois plus puissant que la molécule-mère 3A4 (mineur) : nortramadol Nortramadol (M2 : 1/5 puissance de M1, jugé inactif) et M2 est ensuite transformé en M5 faiblement actif (moins que M1) 2B6 (mineur) Et autres nombreux métabolites inactifs		**Urine :** 90 % excrétion urinaire (60 % métabolites et 30 % sous forme inchangée) **Fèces :** 10 %

Opioïdes et INNTI

Tableau 1/2

	Codéine	Fentanyl *Duragesic*	Hydrocodone *Hycodan*	Hydromorphone *Dilaudid*
Éfavirenz *Sustiva, Atripla*	1	3	4	5
Étravirine *Intelence*	1	3	4	5
Névirapine *Viramune*	1	3	4	5
Rilpivirine *Edurant, Complera*	2	2	2	5

Tableau 2/2

	Mépéridine	Morphine	Oxycodone *Supeudol, OxyNéo*	Tapentadol *Nucynta IR ou CR*	Tramadol Tramacet *Ralivia, Tridural, Ultram, Zytram XL*
Éfavirenz *Sustiva, Atripla*	6	5	7	5	8
Étravirine *Intelence*	5	5	7	5	8
Névirapine *Viramune*	 6	5	7	5	8
Rilpivirine *Edurant, Complera*	5	5	2	5	2

Pas d'interaction | Ajustement et/ou suivi | À éviter | Contre-indiquée

Opioïdes et INNTI

Il y a peu d'information dans la littérature concernant les interactions entre les analgésiques et les antirétroviraux. La majorité de l'information présentée ici est basée sur l'extrapolation du métabolisme de chacun des agents.

1. ↓ possible de l'effet analgésique de la codéine en raison de l'induction du CYP 3A4, le cytochrome formant un métabolite mineur peu actif (norcodéine). Donc, possiblement moins de codéine disponible au CYP 2D6 pour la conversion de la codéine en son métabolite actif, la morphine.

   Recommandation : aucun ajustement de dose n'est d'emblée nécessaire. Surveiller les signes de sevrage aux opioïdes* et ajuster la dose de la codéine si nécessaire.

2. La rilpivirine aurait un faible effet d'induction sur le CYP 3A4. Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue.

   Recommandation : aucun ajustement de dose n'est recommandé.

3. ↓ possible de la concentration plasmatique du fentanyl en raison de l'induction du CYP 3A4.

   Recommandation : surveiller les signes de sevrage aux opioïdes* et ajuster la dose de fentanyl si nécessaire ou choisir une solution de rechange, par exemple morphine ou hydromorphone à dose adaptée s'il n'y a pas de contre-indications.

4. ↓ possible de l'effet analgésique de l'hydrocodone en raison de l'induction du CYP 3A4, le cytochrome formant un métabolite mineur non actif (norhydrocodone). Donc, possiblement moins d'hydrocodone disponible au CYP 2D6 pour la conversion de l'hydrocodone en son métabolite actif, l'hydromorphone.

   Recommandation : surveiller l'efficacité de l'hydrocodone et ajuster la dose de l'hydrocodone si nécessaire ou choisir une solution de rechange, par exemple sirop simple et dextrométorphane si l'hydrocodone était prescrite pour la toux, ou morphine ou hydromorphone à dose adaptée si l'hydrocodone était prescrite à des fins analgésiques et s'il n'y a pas de contre-indications.

5. Aucune interaction cliniquement significative n'est prévue.

   Recommandation : aucun ajustement de dose n'est recommandé.

6. ↑ possible du métabolite actif de la mépéridine en raison de l'induction du CYP3A4 par l'éfavirenz, l'étravirine et la névirapine. On ne connaît pas l'effet clinique réel.

   Recommandation : surveiller les effets indésirables associés à la mépérine lorsque cette dernière est donnée pour plus d'une dose.

7. ↓ possible de l'effet analgésique de l'oxycodone en raison de l'induction au CYP 3A4, le cytochrome formant des métabolites possédant un effet analgésique faible. Il n'y a pas d'étude avec les antirétroviraux et l'oxycodone. Par contre, avec la rifampicine et le Millepertuis, tous deux inducteurs du CYP 3A4 on observe une diminution respective de 86 % et 50 % de la SSC de l'oxycodone. On observe également une diminution de la T½ vie de 3,7 à 2,4 heures avec la rifampicine et de 3,8 à 3 heures avec le Millepertuis.

   Recommandation : surveiller l'efficacité clinique et les signes et symptômes de sevrage aux opioïdes*. Augmenter la dose de l'oxycodone si nécessaire ou choisir une solution de rechange, par exemple morphine ou hydromorphone à dose adaptée s'il n'y a pas de contre-indications.

8. ↓ possible de l'effet analgésique du tramadol par induction du CYP 3A4, le cytochrome formant un métabolite mineur non actif (nortramadol). On suspecte qu'il y aura moins de tramadol disponible pour être transformé au CYP 2D6 en son métabolite actif.

   Recommandation : surveiller les signes et symptômes de sevrage aux opioïdes* et augmenter la dose du tramadol si nécessaire ou choisir une solution de rechange, par exemple morphine ou hydromorphone à dose adaptée s'il n'y a pas de contre-indications.

---

* Signes et symptômes de sevrage aux opioïdes : besoin d'avoir un opioïde (craving), irritabilité, myalgies, spasmes musculaires, rougeurs, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, diaphorèse, larmoiement, rhinorrhée, mydriase, bâillements, piloérection, tachycardie, tremblements.

Opioïdes et IP

Tableau 1/2

	Codéine	Fentanyl *Duragesic*	Hydrocodone *Hycodan*	Hydromorphone *Dilaudid*	Mépéridine *Demerol*
Atazanavir *Reyataz*	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇑ 3	⇔ ⇑ 4	⇔ ⇔ 6	⇔ ⇔ 8
Atazanavir/r *Reyataz/Norvir*	⇔ ⇓ 2	⇔ ⇑ 3	⇔ ⇑⇓ 5	⇔ ⇓ 7	⇔ ⇑⇓ 9
Darunavir/r *Prezista/Norvir*	⇔ ⇓ 2	⇔ ⇑ 3	⇔ ⇑⇓ 5	⇔ ⇓ 7	⇔ ⇑⇓ 9
Fosamprénavir/r *Telzir/Norvir*	⇔ ⇓ 2	⇔ ⇑ 3	⇔ ⇑⇓ 5	⇔ ⇓ 7	⇔ ⇑⇓ 9
Lopinavir/r *Kaletra*	⇔ ⇓ 2	⇔ ⇑ 3	⇔ ⇑⇓ 5	⇔ ⇓ 7	⇔ ⇑⇓ 9
Nelfinavir *Viracept*	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇑ 3	⇔ ⇑ 4	⇔ ⇓ 7	⇔ ⇔ 8
Saquinavir/r *Invirase/Norvir*	⇔ ⇓ 2	⇔ ⇑ 3	⇔ ⇑⇓ 5	⇔ ⇓ 7	⇔ ⇑⇓ 9
Tipranavir/r *Aptivus*	⇔ ⇓ 2	⇔ ⇑ 3	⇔ ⇑⇓ 5	⇔ ⇓ 7	⇔ ⇑⇓ 9

Pas d'interaction | Ajustement et/ou suivi | À éviter | Contre-indiquée

Tableau 2/2

	Morphine	Oxycodone [c] *Supeudol, OxyNéo*	Tapentadol *Nucynta CR*	Tramadol [d]Tramacet *Ralivia, Tridural, Ultram, Zytram XL*
Atazanavir *Reyataz*	⇔ ⇔ 6	⇔ ⇑ 11	⇔ ⇔ 13	⇔ ⇑ 14
Atazanavir/r *Reyataz/Norvir*	⇔ ⇓ 10	⇔ ⇑ 12	⇔ ⇔ 13	⇔ ⇓ 15
Darunavir/r *Prezista/Norvir*	⇔ ⇓ 10	⇔ ⇑ 12	⇔ ⇔ 13	⇔ ⇓ 15
Fosamprénavir/r *Telzir/Norvir*	⇔ ⇓ 10	⇔ ⇑ 12	⇔ ⇔ 13	⇔ ⇓ 15
Lopinavir/r *Kaletra*	⇔ ⇓ 10	⇔ ⇑ 12	⇔ ⇔ 13	⇔ ⇓ 15
Nelfinavir *Viracept*	⇔ ⇓ 10	⇔ ⇑ 11	⇔ ⇔ 13	⇔ ⇑ 14
Saquinavir/r *Invirase/Norvir*	⇔ ⇓ 10	⇔ ⇑ 12	⇔ ⇔ 13	⇔ ⇓ 15
Tipranavir/r *Aptivus*	⇔ ⇓ 10	⇔ ⇑ 12	⇔ ⇔ 13	⇔ ⇓ 15

Pas d'interaction — Ajustement et/ou suivi — À éviter — Contre-indiquée

Opioïdes et IP

Il y a peu d'information dans la littérature concernant les interactions entre les analgésiques et les antirétroviraux. La majorité de l'information présentée est basée sur une extrapolation du métabolisme de chacun des agents.

1. Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue.
   L'inhibition du CYP 3A4 semble avoir peu d'effet sur la pharmacocinétique de la codéine. De plus, aucun cas ou étude pharmacocinétique suggérant une interaction significative entre la codéine et un inhibiteur du CYP3A4 n'a été rapportée.

   Recommandation : aucun ajustement de dose n'est suggéré.

2. ↓ possible de l'effet analgésique en raison de la diminution de la formation du métabolite actif (morphine) de la codéine due à l'inhibition du CYP2D6 par le ritonavir.

   Recommandation : surveiller l'efficacité clinique et ajuster la dose de codéine si nécessaire ou choisir une solution de rechange.

3. ↑ observée du fentanyl en raison de l'inhibition du CYP 3A4. Une étude pharmacocinétique a démontré que le ritonavir diminue significativement le métabolisme du fentanyl et augmente sa T½ vie.

   De plus, un décès a été rapporté avec l'association du lopinavir/ritonavir et le fentanyl. Un cas de délirium a été rapporté avec le diltiazem (puissant inhibiteur du CYP3A4) et le fentanyl. Des cas d'intoxication au fentanyl ont également été rapportés avec l'utilisation d'un antifongique comme l'itraconazole (puissant inhibiteur du CYP 3A4).

   Recommandation : nécessite une attention particulière.

   Si le patient est déjà sous fentanyl et que la thérapie antirétrovirale est débutée : retirer le timbre et commencer 8 heures plus tard une dose diminuée de fentanyl (suggéré : 50 % de la dose) et ajuster ensuite selon efficacité et tolérance ou choisir une solution de rechange (morphine ou hydromorphone). Par mesure de prudence, utiliser 60-75 % de la dose convertie. Si possible, cesser le timbre de fentanyl 48 heures avant d'introduire les antirétroviraux et commencer l'analgésie de substitution 8 heures après l'arrêt du fentanyl. Surveiller étroitement les signes et symptômes de toxicité aux opioïdes *.

   Si le fentanyl est ajouté à une thérapie antirétrovirale déjà existante : débuter avec une petite dose et augmenter graduellement selon tolérance et efficacité ou choisir une solution de rechange (morphine ou hydromorphone). Surveiller étroitement les signes et symptômes de toxicité aux opioïdes*.

4. Aucun effet cliniquement significatif n'est attendu puisque l'hydrocodone est principalement métabolisé par le CYP2D6. On pourrait également penser qu'étant donné que l'atazanavir et le nelfinavir inhibent le CYP 3A4, ils pourraient augmenter la concentration de l'hydrocodone et ainsi augmenter la quantité métabolisée au CYP 2D6 en hydromorphone (métabolite actif avec effet analgésique plus grand que l'hydrocodone).

   Recommandation : aucun ajustement de dose n'est recommandé. Surveiller l'apparition d'effets indésirables associés aux opioïdes* et ajuster la dose si nécessaire.

5. ↓ possible de la formation du métabolite actif (l'hydromorphone) en raison de l'inhibition du CYP 2D6. L'hydrocodone est habituellement utilisé pour son effet antitussif. La substance mère et le métabolite actif contribuent à cet effet et l'impact clinique de l'inhibition du CYP 2D6 est difficile à prédire.

   Recommandation : débuter avec une plus petite dose et surveiller l'efficacité clinique et les signes et symptômes de toxicité aux opioïdes.* Ajuster la dose de l'hydrocodone si nécessaire ou choisir un autre antitussif (sirop simple et dextrométorphane) ou changer pour un autre analgésique si cet effet est recherché (morphine ou hydromorphone à dose adaptée s'il n'y a pas de contre-indication).

6. Aucune interaction cliniquement significative n'est prévue.

7. ↓ possible de l'hydromorphone mais également ↑ métabolites glucuronoconjugués (métabolites avec effets analgésiques ou inactifs neuroexcitateurs) en raison de l'induction de l'UGT. Effet clinique inconnu. L'accumulation des métabolites conjugués serait plus importante en présence d'une insuffisance rénale.

   Recommandation : aucun ajustement de dose n'est suggéré. L'hydromorphone est considérée une solution de rechange avec moins de risque d'interactions médicamenteuses. Surveiller l'efficacité clinique et l'apparition d'effets indésirables. Un ajustement de dose de l'hydromorphone peut être nécessaire.

8. L'effet de l'atazanavir et du nelfinavir sur la mépéridine n'est pas connu.

   Recommandation : utiliser avec prudence.

9. L'effet du ritonavir à faible dose sur la mépéridine n'est pas connu. Par contre, une étude avec de fortes doses de ritonavir a démontré une ↓ de 67 % de la SSC de la mépéridine et une ↑ de 47 % de la SSC de la normépéridine. La normépéridine serait responsable d'effets neurotoxiques tels que les convulsions.

   Recommandation : utiliser cette association avec prudence. L'utilisation à long terme n'est pas recommandée. Surveiller l'efficacité clinique et l'apparition d'effets indésirables associés à la mépéridine**.

10. ↓ possible de la morphine, mais également ↑ métabolites glucuronoconjugués (métabolites avec effets analgésiques ou inactifs neuroexcitateurs) en raison de l'induction de l'UGT. Effet clinique inconnu. L'accumulation des métabolites conjugués serait plus importante en présence d'une insuffisance rénale.

    Recommandation : aucun ajustement de dose n'est suggéré. La morphine est considérée une solution de rechange avec moins de risque d'interactions médicamenteuses. Surveiller l'efficacité clinique et l'apparition d'effets indésirables. Un ajustement de la dose de la morphine peut-être nécessaire.

11. ↑ possible de l'oxycodone et du métabolite de l'oxymorphone en raison de l'inhibition du CYP 3A4.

    Recommandation : utiliser la plus petite dose efficace et titrer la dose selon la réponse clinique et l'apparition d'effets indésirables aux opioïdes*. (voir c).

12. ↑ observée de 2,6-3 fois la SSC de l'oxycodone, dans une étude avec le lopinavir/ritonavir et le ritonavir. Le voriconazole, un puissant inhibiteur du CYP 3A4 augmente la SSC de l'oxycodone de 3,6 fois et la T½ vie de 3,5 à 7 heures.

    Recommandation : utiliser la plus petite dose efficace et titrer la dose selon la réponse clinique et l'apparition d'effets indésirables aux opioïdes*. (voir c).

13. Selon les informations pharmacocinétiques disponibles pour le tapentadol, aucune interaction cliniquement significative n'est prévue.

14. ↑ possible de l'effet analgésique du tramadol en raison de l'inhibition du CYP 3A4 qui favoriserait la transformation du tramadol en son métabolite actif au CYP 2D6.

    Recommandation : utiliser la plus petite dose efficace et titrer la dose selon la réponse clinique et l'apparition d'effets indésirables aux opioïdes*.

15. ↓ possible de l'effet analgésique du tramadol en raison de l'inhibition du CYP 2D6. On suspecte une augmentation du tramadol et une diminution du métabolite actif M1 ayant une plus grande activité sur les récepteurs μ-opioïdes (voir d). Une étude avec la paroxétine, un inhibiteur du CYP 2D6 a démontré une diminution d'environ 50 % du métabolite actif du tramadol (M1) et une diminution partielle de l'effet analgésique.

    Recommandation : surveiller l'efficactié clinique et les signes et symptômes de sevrage aux opioïdes* et ajuster la dose de tramadol si nécessaire ou choisir une solution de rechange.

Informations supplémentaires

a. Chez les métabolisateurs rapides du CYP 2D6, on observe une augmentation de la transformation de la codéine en morphine et une augmentation de l'efficacité ou de la toxicité liée aux opioïdes. Chez les métabolisateurs lents du CYP 2D6, on observe une diminution de la transformation de la codéine en morphine et une diminution de l'effet analgésique. On note également une augmentation des effets indésirables liés à l'accumulation de la codéine.

b. Chez les métabolisateurs lents du CYP 2D6, on peut observer une diminution de la transformation de l'hydrocodone en hydromorphone et une accumulation de la molécule-mère, soit l'hydrocodone. L'effet clinique réel n'est pas connu.

c. On a observé une augmentation de la toxicité de l'oxycodone chez les métabolisateurs lents au 2D6, dont des décès suspectés.

d. On observe chez les métabolisateurs rapides du CYP 2D6 un ratio métabolite actif (M1)/tramadol 14 fois plus élevé par rapport aux métabolisateurs lents au CYP 2D6. L'efficacité/toxicité sera donc accrue.

* Signes et symptômes de toxicité aux opioïdes : myosis, euphorie, dysphorie, somnolence, confusion, sédation excessive, diminution de la vigilance, hallucinations, étourdissements, bradycardie, myoclonies, hypotension, dépression respiratoire prolongée ou récurrente.

** Les principaux risques associés à la mépéridine sont la dépression respiratoire, et, à un moindre degré, la dépression circulatoire; on a observé des cas d'arrêt respiratoire, de choc et d'arrêt cardiaque. Les réactions indésirables les plus fréquemment observées sont notamment les suivantes : vertiges, étourdissements, sédation, nausées, vomissements et sudation.

Opioïdes et maraviroc/IIn

Tableau 1/2

	Codéine	Fentanyl *Duragesic*	Hydrocodone *Hycodan*	Hydromorphone *Dilaudid*	Mépéridine *Demerol*
Elvitégravir/Cobicistat *Stribild*	⇔⇩ 2	⇔⇧ 2	⇧⇩ 2	⇔⇔ 1	⇧⇩ 2
Dolutégravir *Tivicay*	⇔⇔ 1	⇔⇔ 1	⇔⇔ 1	⇔⇔ 1	⇔⇔ 1
Maraviroc *Celsentri*	⇔⇔ 1	⇔⇔ 1	⇔⇔ 1	⇔⇔ 1	⇔⇔ 1
Raltégravir *Isentress*	⇔⇔ 1	⇔⇔ 1	⇔⇔ 1	⇔⇔ 1	⇔⇔ 1

Tableau 2/2

	Morphine	Oxycodone (c) *Supeudol, OxyNéo*	Tapentadol *Nucynta CR*	Tramadol (d)Tramacet *Ralivia, Tridural, Ultram, Zytram XL*
Elvitégravir/Cobicistat *Stribild*	⇔⇔ 1	⇔⇧ 2	⇔⇔ 1	⇔⇩ 2
Dolutégravir *Tivicay*	⇔⇔ 1	⇔⇔ 1	⇔⇔ 1	⇔⇔ 1
Maraviroc *Celsentri*	⇔⇔ 1	⇔⇔ 1	⇔⇔ 1	⇔⇔ 1
Raltégravir *Isentress*	⇔⇔ 1	⇔⇔ 1	⇔⇔ 1	⇔⇔ 1

Pas d'interaction | Ajustement et/ou suivi | À éviter | Contre-indiquée

1. Aucune interaction cliniquement significative n'est prévue.

2. Le cobicistat inhibe les mêmes cytochromes que le ritonavir mais, contrairement à ce dernier, il ne semble pas affecter la glucuronidation et l'effet sur le CYP 2D6 serait plutôt faible. Les interactions attendues avec les opioïdes sont donc les mêmes qu'avec le ritonavir, sauf pour la morphine et l'hydromorphone, tous deux métabolisés par des UGT. Voir ritonavir et opioïde.

Métabolisme buprénorphine et méthadone

	Substrats Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Inhibiteurs/Inducteurs Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Élimination
Buprénorphine *Suboxone* *BuTrans* *Sublinox*	3A4 (majeur- 65%) et 2C8 (mineur-30%) : nor-buprénorphine (faible activité analgésique) Buprénorphine et norbuprénorphine : P-gp probable UGT1A1 : glucuronides buprénorphine (10%) et glucuronide de norbuprénorphine (30%), UGT1A3 : glucuronide de norbuprénorphine), UGT2B7 (majeurs) : glucuronides de buprénorphine (40%) Métabolites glucuronidés : (activité analgésique probable)	**Inhibiteur** 1A2, 2A6, 2C19 et 2D6 (faibles) **P-gp :** probable	**Urine :** 30 % sous forme de norbuprénorphine et faible quantité de buprénorphine 3-glucuronide **Fèces :** 70 % sous forme inchangée
Méthadone *Metadol*	Mélange racémique des énantiomères R et S. L'énantiomère R est principalement responsable de l'activité opioïde 2B6 et 3A4* (majeurs) 2D6, 2C18, 2C8, 2C9, 1A2 et 2C19 (mineurs) P-gp Stéréosélectivité 2B6 (isomère S) 2C19 (isomère R)	**Inhibiteur** 2D6 (modéré) 3A4 (faible)	**Urine :** 4-21 % sous forme inchangée (pH dépendant) Fèces : 10-45% En présence d'une insuffisance rénale l'excrétion se fait surtout par voie biliaire (dérivation de la voie d'excrétion)

Buprénorphine/ méthadone et INNTI

	Buprénorphine *Suboxone*	Méthadone *Metadol*
Éfavirenz *Sustiva, Atripla*	1	5
Étravirine *Intelence*	2	6
Névirapine *Viramune*	3	5
Rilpivirine *Edurant, Complera*	4	7

Pas d'interaction | Ajustement et/ou suivi | À éviter | Contre-indiquée

1. ↓ observée de 50 % de la SSC de la buprénorphine et ↓ observée de 71 % de la SSC de la norbuprénorphine (actif). Aucun signe clinique de sevrage aux opioïdes n'a été observé.

   Aucun effet sur l'éfavirenz n'a été observé.

   La buprénorphine peut être préférable à la méthadone chez les patients nécessitant l'éfavirenz. Aucun effet cliniquement significatif n'est attendu.

   Recommandation : aucun effet cliniquement significatif n'est attendu. Par précaution, surveiller les signes et symptômes de sevrage aux opioïdes* et ajuster la dose de buprénorphine si nécessaire.

2. ↓ 25% de la buprénorphine. Par contre, aucun effet cliniquement significatif n'est anticipé.

   Recommandation : surveiller les signes et symptômes de sevrage aux opioïdes* et ajuster la dose de buprénorphine si nécessaire.

3. Aucune interaction significative n'a été observée.

   Recommandation : aucun ajustement de la dose n'est recommandé.

4. Aucune interaction significative n'est suspectée.

   Recommandation : aucun ajustement de la dose n'est recommandé.

5. ↓ observée d'environ 50 % de la SSC de la méthadone après 7 jours de traitement. Des signes et symptômes de sevrage ont été observés 4 à 15 jours après le début de l'éfavirenz ou la névirapine et un ajustement de la dose de la méthadone a été nécessaire chez plusieurs patients. Une augmentation moyenne de 20 % à 50 % de la méthadone a été nécessaire avec l'association à la névirapine ou à l'éfavirenz.

   Recommandation : surveiller les signes de sevrage aux opioïdes* dans les jours suivant (particulièrement dans les 2 premières semaines) l'introduction de l'antirétroviral et augmenter la dose si nécessaire.

6. ↑ 8 % de la SSC de la R-méthadone après 14 jours, probablement secondaire à l'inhibition du CYP 2C19 par l'étravirine. Aucun symptôme de toxicité ou de sevrage aux opioïdes cliniquement significatif n'a été observé pour la période de l'étude de 14 jours.

   Il est possible qu'on observe une induction enzymatique et une diminution de la concentration plasmatique de la méthadone après cette période d'observation. Cependant, nous n'avons pas d'étude avec une période d'observation de plus de 14 jours.

   Recommandation : par prudence, on suggère une surveillance clinique des symptômes de sevrage aux opioïdes et d'effectuer un ajustement de la dose de méthadone si nécessaire.

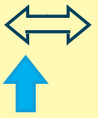
7. ↓ observée de 15-20 % de la R-méthadone et S-méthadone mais aucun effet cliniquement significatif attendu.

   Recommandation : aucun ajustement de dose de la méthadone n'est suggéré. Néanmoins, surveiller les signes et symptômes de sevrage* et ajuster la dose si nécessaire. On recommande d'être prudent car la méthadone et la rilpivirine sont à risque d'augmenter l'intervalle QTc.

---

* Signes et symptômes de sevrage aux opioïdes : besoin d'avoir un opioïde ("craving"), irritabilité, myalgies, spasmes musculaires, rougeurs, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, diaphorèse, larmoiement, rhinorrhée, mydriase, bâillements, piloérection, tachycardie, tremblements.

Buprénorphine/ méthadone et IP

	Buprénorphine *Suboxone*	Méthadone *Metadol*
Atazanavir *Reyataz*	1	6
Atazanavir/r *Reyataz/Norvir*	1	7
Darunavir/r *Prezista/Norvir*	 2	8
Fosamprénavir/r *Telzir/Norvir*	3	9
Lopinavir/r *Kaletra*	4	10
Nelfinavir *Viracept*	4	11
Saquinavir/r *Invirase/Norvir*	3	12
Tipranavir/r *Aptivus*	5	13

Pas d'interaction | Ajustement et/ou suivi | À éviter | Contre-indiquée

Buprénorphine/ méthadone et IP

1. ↑ observée de 67 % de la SSC de la buprénorphine et ↑ 100 % de la SSC de la norbuprénorphine lorsque associée avec l'atazanavir combiné ou non au ritonavir. Des rapports de cas décrivent des patients qui ont présenté des effets indésirables et chez qui une diminution de la dose de la buprénorphine a été nécessaire.

   Recommandation : surveiller les signes et symptômes d'intoxication aux opioïdes* et ajuster la dose de buprénorphine si nécessaire ou, dans les cas de nouvelle association, débuter avec une faible dose.

   Il faut savoir que la buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs opioïdes. La portée clinique d'une augmentation des concentrations plasmatiques du médicament pourrait (bien que nous ne puissions en avoir la certitude) être moins dramatique que pour un autre opioïde puissant comme la morphine.

   N. B. : Avec l'atazanavir seul sans le ritonavir, on observe une tendance à une diminution de la concentration de l'atazanavir. La signification clinique de cette observation est inconnue.

   Recommandation : certains auteurs suggèrent d'être prudent et d'éviter l'utilisation de l'atazanavir sans le ritonavir lorsque associée à la buprénorphine.

2. Aucune modification significative de la buprénorphine. ↑ observée de 46 % de la SSC de la norbuprénorphine.

   L'augmentation de la norbuprénorphine ne semble pas être associée à un risque accru de toxicité.

   Recommandation : surveiller les signes et symptômes d'intoxication aux opioïdes* et ajuster la dose de buprénorphine si nécessaire ou, dans les cas de nouvelle association, débuter avec une faible dose.

3. Comme la plupart des autres IP combinés au ritonavir, aucun effet clinique significatif n'est attendu.

   Recommandation : surveiller les signes et symptômes d'intoxication aux opioïdes* et ajuster la dose de buprénorphine si nécessaire ou, dans les cas de nouvelle association, débuter avec une faible dose.

4. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée.

   Recommandation : aucun ajustement de dose n'est recommandé.

5. Aucun effet sur la buprénorphine. ↓ observée de 80 % de la concentration de la norbuprénorphine. Aucun signe ou symptôme de sevrage aux opioïdes n'a été observé. ↓ observée de 40% du Cmin du tipranavir. L'effet sur le tipranavir est jugé cliniquement non significatif.

   Recommandation : surveiller les signes et symptômes de sevrage de la buprénorphine et ajuster la dose si nécessaire.

6. Aucun effet significatif sur la R-méthadone. ↓ observée de 15 % de la SSC de la S-méthadone. Certains patients ont nécessité une augmentation de leur dose quotidienne de méthadone.

   Recommandation : par prudence, surveiller les signes et symptômes de sevrage aux opioïdes** et ajuster la dose de la méthadone*** si nécessaire.

7. Aucune interaction significative n'a été observée. Par contre, certains patients ont nécessité une augmentation de leur dose quotidienne de méthadone.

   Recommandation : par prudence, surveiller les signes et symptômes de sevrage aux opioïdes** et ajuster la dose de méthadone*** si nécessaire.

8. ↓ observée de 15 % de la SSC de la R-méthadone et ↓ observée de 36 % de la SSC de la S-méthadone. Aucun effet clinique significatif n'a été observé.

   Recommandation : par prudence, surveiller les signes et symptômes de sevrage aux opioïdes** et ajuster la dose de méthadone*** si nécessaire.

9. ↓ observée de 18 % de la SSC de la R-méthadone et ↓ observée de 42 % de la SSC de la S-méthadone. Aucun effet clinique significatif observé.

   Recommandation : par prudence, surveiller les signes et symptômes de sevrage aux opioïdes** et ajuster la dose de méthadone*** si nécessaire.

10. ↓ observée de plus de 40 % de la SSC de la méthadone totale. Peu de patients auraient eu des symptômes de sevrage.

    Recommandation : par prudence, surveiller les signes et symptômes de sevrage aux opioïdes** et ajuster la dose de méthadone*** si nécessaire.

    Nb. : Un rapport de cas décrit une toxicité potentielle à la méthadone (torsade de pointe) huit jours après l'arrêt du lopinavir/ritonavir. Le mécanisme proposé est qu'à l'arrêt du lopinavir/ritonavir l'effet d'induction a été perdu et la concentration de la méthadone a augmenté.

11. ↓ observée de 43 % de la SSC de la R-méthadone et ↓ observée de 51 % de la S-méthadone. ↓ observée dans une étude du M8 (métabolite actif du nelfinavir) et aucun effet sur le nelfinavir. Peu de patients auraient eu des symptômes de sevrage aux opioïdes **.

    Recommandation : par prudence, surveiller les signes et symptômes de sevrage aux opioïdes** et ajuster la dose de méthadone*** si nécessaire. De plus, surveiller également l'efficacité du nelfinavir.

12. ↓ observée de 37 % de la SSC de la R-méthadone. Aucun effet clinique n'a été observé.

    Recommandation : par prudence, surveiller les signes et symptômes de sevrage aux opioïdes** et ajuster la dose de méthadone*** si nécessaire.

13. ↓ observée de 48% de la SSC de la R-méthadone (forme active) et ↓ observée de 63% de la SSC de la S-méthadone (forme inactive).

    Recommandation : par prudence, surveiller les signes et symptômes de sevrage aux opioïdes** et ajuster la dose de méthadone*** si nécessaire.

---

* Signes et symptômes de toxicité aux opioïdes : myosis, euphorie, dysphorie, somnolence, confusion, sédation excessive, diminution de la vigilance, hallucinations, étourdissements, bradycardie, myoclonies, hypotension, dépression respiratoire prolongée ou récurrente.

** Signes et symptômes de sevrage aux opioïdes : besoin d'avoir un opioïde (craving), irritabilité, nervosité, myalgies, spasmes musculaires, rougeurs, douleurs abdominales, musculaires ou osseuses, nausées, vomissements, diarrhée, diaphorèse, larmoiement, rhinorrhée, mydriase, bâillements, piloérection, tachycardie, tremblements.

*** En présence de symptômes de sevrage, augmenter la dose de la méthadone si nécessaire. Si cette association est cessée, la dose de méthadone doit être diminuée sur une période de 1-2 semaines.

Buprénorphine/méthadone et maraviroc/IIn

	Bubrenorphine *Suboxone*	Méthadone *Métadol*
Elvitégravir/Cobicistat *Stribild*	⇔ ↑ 1	⇔ ↔ 2
Dolutégravir *Tivicay*	⇔ ⇔ 3	⇔ ↔ 2
Maraviroc *Celsentri*	⇔ ⇔ 3	⇔ ⇔ 3
Raltégravir *Isentress*	⇔ ⇔ 3	⇔ ↔ 2

Pas d'interaction — Ajustement et/ou suivi — À éviter — Contre-indiquée

1. ↑ 35 % de la SSC (↑ 66 % Cmin) de la buprénorphine et ↑ 42 % de la SSC (↑ 57 % Cmin) de la norbuprénorphine. Cette augmentation a été jugée non significative. Aucune interaction cliniquement significative n'est anticipée.

   Recommandation : aucun ajustement de la dose n'est recommandé.

2. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée.

   Recommandation : aucun ajustement de la dose n'est recommandé.

3. Aucune interaction n'est anticipée.

   Recommandation : aucun ajustement de la dose n'est recommandé.

Références

Général

- Amstrong SC, Wynn GH and Sandson NB. Pharmacokinetic drug interactions of synthetic opiate analgesics, Psychosomatics 2009; 5092: 169-176.
- Bruce RD, Altice FL, Gourevitch MN, and Friedland GH. Pharmacokinetic drug interactions between opioid agonist therapy and antiretroviral medications: implications and management for clinical practice. J Acquir Immune Defic Syndr 2006;41: 563-72.
- Elinore F, McCance-Katz, Lynn E Sullivan et Coll. Drug interactions of clinical importance among the opioids, methadone and buprenorphine and other frequently prescribed medications: A review. The American Journal of Addictions 2009; 19: 4-16.
- Holmquist GL. Opioid Metabolism and Effects of Cytochrome P450. Pain Medicine 2009; 10 (S1): S20-9.
- Overholser BR and Foster DR. Opioid pharmacokinetic drug-drug interactions. Am J manag Care 2011;17 Suppl 11: S276-87.
- Kleine-Brueggeney M , Musshoff F, Stuber F et Coll. Pharmacogenetics in palliative care. Forensic Science International 2010;203: 63–70.
- Smith H. Opioid metabolism. Mayo Clnic Proc 2009;84(7);613-624.
- Tseng A, Foisy M. Important Drug-Drug Interactions in HIV-Infected Persons on Antiretroviral Therapy: An Update on New Interactions Between HIV and Non-HIV Drugs. Curr Infect Dis Rep 2012; 14: 67–82.

Monographies

- Darunavir (Prezista) monographie. Janssen. Toronto. 2014.
- Dolutegravir (Tivicay). Monographie. ViiV Healthcare. Laval. 2014.
- Efavirenz (Sustiva) monographie. Bristol Myers Squibb. Kirkland. 2012.
- Elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate (Stribild). Monographie. Gilead. Missisauga. 2012.
- Etravirine (Intelence) monographie Janssenn. Toronto. 2012.
- Névirapine (Viramune). Boreigher Ingelheim. Ontario 2013.
- Ritonavir (Norvir) monographie. Laboratoires Abbott. Saint-Laurent. 2014.
- Rilpivirine (Complera), Gilead, Ontario, Canada, 2014.
- Rilpivirine (Edurant), Janssen, Ontario, Canada, 2014.

Métabolisme des antirétroviraux

- Aarnoutse RE, Kleinnijenhuis J, Koopmans PP et Coll. Effect of low-dose ritonavir (100 mg twice daily) on the activity of cytochrome P450 2D6 in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther 2005; 78: 664-74.
- Brown KC, Hosseinipour MC, Hoskins JM et Coll. Exploration of CYP450 and drug transporter genotypes and correlations with nevirapine exposure in Malawians. Pharmacogenomics 2012;13(1): 113-21.
- Chen S, St Jean P, Borland J, Song I et Coll. Evaluation of the effect of UGT1A1 polymorphisms on dolutegravir pharmacokinetics. Pharmacogenomics 2014;15(1): 9-16.
- Dolutegravir. Drug information: Metabolism/Transport effects, Pharmacodynamics/Kinetics. Uptodate. Waltham, MA. 2013.
- Josephson F. Drug-drug interactions in the treatment of HIV infection: focus on pharmacokinetic enhancement through CYP3A inhibition. J Intern Med 2010; 268: 530-9.
- Kharasch ED, Mitchell D, Coles R, Blanco R. Rapid clinical induction of hepatic cytochrome P4502B6 activity by ritonavir. Antimicrob Agents Chemother 2008;52: 1663-9.
- Kakuda TN, Schôller-Gyûre M, Hoetelmans RM. Pharmacokinetic interactions between etravirine and non-antiretroviral drug. Clin Pharmacokinet 2011; 50(1): 25-39.
- Kirby BJ, Collier AC, Kharasch ED et Coll. Complex drug interactions of HIV protease inhibitors 1: inactivation, induction, and inhibition of cytochrome P450 3A by ritonavir or nelfinavir. Drug Metab Dispos 2011 39(6): 1070-8.
- Kirby BJ, Collier AC, Kharasch ED et Coll. Complex drug interactions of the HIV protease inhibitors 3; effect of simultaneous or staggered dosing of digoxin and ritonavir, nelfinavir, rifampin, or bupropion. Drug Metabolism and Disposition 2012; 40; 610-616.
- Reese MJ, Savina PM, Generaux GT, Tracey H, Humphreys JE, Kanaoka E, Webster LO, Harmon KA, Clarke JD, Polli JW. In vitro investigations into the roles of drug transporters and metabolizing enzymes in the disposition and drug interactions of dolutegravir, a HIV integrase inhibitor. Drug Metab Dispos 2013;41(2): 353-61.

Références

Buprénorphine

- Baker J, Rainey PM, Moody D et Coll. Interactions between buprenorphine and antiretrovirals: nucleos(t) ide reverse transcriptase inhibitors didanosine, lamivudine and tenofovir. Am J Addict 2009;19(1): 17–29.
- Bruce R et Coll. Pharmacokinetic interactions between buprenorphine/naloxone and tipranavir/ritonavir in HIV-negative subjects chronically receiving buprenorphine/ naloxone. Drug Alcohol Depend 2009; 105(3): 234-9.
- Bruce RD et Coll. Pharmacokinetic interactions between buprenorphine/naloxone and once-daily lopinavir/ ritonavir. J Acquir Immune Defic Syndr 2010;54 (5): 511-4.
- Bruce RD, Altice FL Three case reports of a clinical pharmacokinetic interaction with buprenorphine and atazanavir plus ritonavir. AIDS; 2006; 20: 783-784.
- Chang Y, Moody D, McCance-Katz EF. Novel metabolites of buprenorphine detected in human liver microsomes and human urine. Drug Metab Dispos 2006; 34(3): 440-8.
- Gruber VA and McCance-Katz. Methadone, bubrenorphine and street drug interactions with antiretroviral medications. Curr HIV/AIDS Rep 2010;7: 152-160.
- Gruber VA, Rainey PM, Moody DE et Coll. Interactions Between Buprenorphine and the Protease Inhibitors Darunavir-Ritonavir and Fosamprenavir-Ritonavir. Clin Infect Dis 2012; 54(3): 414–423.
- Holmquist GL. Opioid Metabolism and Effects of Cytochrome P450. Pain Medicine 2009;10: S20-S29.
- Iribarne C, Berthou F, Carlhant D et Coll. Inhibition of methadone and buprenorphine N-dealkylations by three HIV-1 protease inhibitors. Drug Metab Dispos 1998;26: 257–60.
- McCance-Katz EF, Moody DE, Morse G et Coll. Interactions between buprenorphine and antiretrovirals I: Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors I: efavirenz and delavirdine. Clin Infect Dis 2006;43(suppl 4): S224-S234.
- McCance-Katz EF, Moody DE, Morse GD et Coll. Interaction between buprenorphine and atazanavir or atazanavir/ritonavir. Drug Alcohol Depend 2007, 91 (2-3): 269-278.
- McCance-Katz EF, Moody DE, Morse GD et Coll. Lack ofclinically significant drug interactions between nevirapine and buprenorphine. Am J Addict 2009;19(1): 30–7.
- McCance-Katz EF, Moody DE, Smith PF et Coll. Interactions between buprenorphine and antiretrovirals. II. The protease inhibitors nelfinavir, lopinavir/ritonavir and ritonavir. Clin Infect Dis 2006, 43 (Suppl 4): S235-246.
- McCance-Katz EF, Pade P, Friedland G, Morse G et Coll. Efavirenz Decreases Buprenorphine Exposure, but is not associated with Opiate Withdrawal in Opioid Dependent Individuals. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston. Feb 22-25, 2005. Abstract #653.
- Moody DE, Chang Y, Huang W and McCance-Katz EF. The in vivo response of novel buprenorphine metabolites, M1 and M3, to antiretroviral inducers and inhibitors of buprenorphine metabolism. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2009; 105(3): 211-5.
- Ribarne C, Berthou F, Carlhant D et Coll. Inhibition of methadone and buprenorphine N-dealkylations by three HIV-1 protease inhibitors. Drug Metab Dispos 1998;26: 257–60.
- Sekar V, Tomaka F, Lefebevre E et Coll. Pharmacokinetic interactions between darunavir/ritonavir and opioid maintenace therapy using methadone or buprenorphine/ naloxone. J Clin Pharmacol 2011;51(2): 271–8.
- Vergara-Rodriguez, P, Tozzi MJ, Botsko, M et Coll. Hepatic Safety and Lack of Antiretroviral Interactions With Buprenorphine/Naloxone in HIV-Infected Opioid-Dependent Patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2011;56: S62–S67.

Codéine

- Caraco Y, Sheller J, Wood AJ Pharmacogenetic determinants of codeine induction by rifampin: the impact on codeine's respiratory, psychomotor and miotic effects. J Pharmacol Exp Ther 1997; 281(1): 330-336.
- Dalén P, Frengell C, Dahl ML et Coll. Quick onset of severe abdominal pain after codeine in an ultrarapid metabolizer of debrisoquine. Ther Drug Monit 1997; 19(5): 543-544.
- Eissing T, Lippert J and Willmann S. Pharmacogenomics of codeine, morphine, and morphine-6-glucuronide: model-based analysis of the influence of CYP2D6 activity, UGT2B7 activity, renal impairment, and CYP3A4 inhibition. Mol Diagn Ther 2012 Feb 1; 16(1): 43-53.
- Gasche Y, Daali Y, Fathi M et Coll. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism [published correction appears in N Engl J Med 2005; 352 (6): 638] N Engl J Med 2004;351(27): 2827-2831.
- Kirchheiner JH, Schmidt H and Tzvetkov M. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. The Pharmacogenomics Journal 2006: 1–9
- Mikus G, Bochner F, Eichelbaum M. et Coll. Endogenous codeine and morphine in poor and extensive metabolisers of the CYP2D6 polymorphisme. J Pharmacol 1996; 51(3-4): 289-295.

Références

- Poulsen L, Brosen K, rendt-Nielsen L et Coll. Codeine and morphine in extensive and poor metabolisers of the of sparteine: pharmacokinetics, analgesic effect and side effects. Eur J Clin Pharmacol 1996; 51(3-4): 289-295.
- Susce MT, Murray-Carmichael E and de Leon J. Response to hydrocodone, codeine and oxycodone in a CYP2D6 poor metabolizer. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2006;30(7): 1356-1358.
- Vree TB, van Dongen RT and Koopman-Kimenai PM. Codeine analgesia is due to codeine-6-glucuronide, not morphine. Int J Clin Pract 2000;54(6): 395-398.

Fentanyl

- Anesthesiology 1999; 91: 681-85.Saari TI, Laine K, Neuvonen M et al. Effect of voriconazole and fluconazole on the pharmacokinetics of intravenous fentanyl. Eur J Clin Pharmacol 2008; 64(1): 25-30.
- Bulletin canadien des effets indésirables. Timbre de Fentanyl et effets indésirables mortels 2008: 18(3): 1-2.
- Labroo RB, Paine MF, Thummel KE and Kharasch ED. Fentanyl metabolism by human hepatic and intestinal cytochrome P450 3A4: implications for interindividual variability in disposition, efficacy, and drug interaction. Drug Metab Dispos 1997;25(9): 1072-1080.
- Levin TT, Bakr MH and Nikolova T. Case report: delirium due to a diltiazem-fentanyl CYP3A4 drug interaction. Gen Hosp Psychiatry 2010; 32(6): 648e9-648e10.
- Mercadante S, Villari P and Ferrera P. Itraconazole–Fentanyl Interaction in a Cancer Patient. Journal of Pain and Symptom Management 2012; 24: 284-286.
- Morii H, Chiba M, Konishi H et Coll. Failure of pain control using transdermal fentanyl during rifampicin treatment, J Pain Symptom Manage. 2007; 33(1): 5-6.
- Olkkola KT, Palkama VJ, Neuvonen PJ. Ritonavir's role in reducing fentanyl clearance and prolonging its half-life Anesthesiology 1999; 91: 681-85.
- Saari TI, Laine K, Neuvonen M et al. Effect of voriconazole and fluconazole on the pharmacokinetics of intravenous fentanyl. Eur J Clin Pharmacol 2008; 64(1): 25-30.
- Takane H, Nosaka A, Wakushima H et Coll. Rifampin reduces the analgesic effect of transdermal fentanyl. Ann Pharmaco Ther 2005; 39(12): 2139-2140.

Hydrocodone et hydromorphone

- Chen YL, Hanson GD, Jiang X and Naidong W. Simultaneous determination of hydrocodone and hydromorphone in human plasma by liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection. J Chromatorgr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2002; 769(1): 55-64.
- Kaplan HL, Busto UE, Baylon GJ et Coll. Inhibition of cytochrome P450 2D6 metabolism of hydrocodone to hydromorphone does not importantly affect abuse liability. J Pharmacol Exp Ther 1997; 281(1): 103-108.

Hydrocodone

- Foster A, Mobley E and Wang Z. Complicated pain management in a CYP450 2D6 poor metabolizer. Pain Pract 2007;7(4): 352-6. Epub 2007.
- Hutchinson MR, Menelaou A, Foster D, et Coll. CYP2D6 and CYP3A4 involvement in the primary oxidative metabolism of hydrocodone by human liver microsomes. Br J Clin Pharmacol 2004; 57(3): 287–297.

Mépéridine

- Piscitelli SC, Rock Kress D, Bertz RJ et Coll. The effect of ritonavir on the pharmacokinetics of meperidine and normeperidine. Pharmacother 2000;20(5): 549-53.
- Ramirez J, Innocenti F, Schuetz EG et Coll. CYP2B6, CYP3A4 and CYP2C19 are responsible for the in vitro N-demethylation of meperidine in human liver microsomes. Drug Metab Dispos 2004; 32: 930-6.

Méthadone

- Altice FL, Cooney E, Friedland GH. Nevirapine induced methadone withdrawal: Implications for antiretroviral treatment of opiate dependent HIV infected patients. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago 1999 Abstract 372.
- Altice FL, Friedland GH and Cooney EL. Nevirapine induced opiate withdrawal among injection drug users with HIV infection receiving methadone. AIDS 1999;13: 957-962.
- Anderson MS, Mabalot Luk JA, Hanley WD et Coll. Effect of raltegravir on the pharmacokinetics of methadone. J Clin Pharmacol 2010; 50(12): 1461-6.
- Arroyo E, Valenzuela B, Portilla J et Coll. Pharmacokinetics of methadone in human-immunodeficiency-virus infected patients receiving nevirapine once daily. Eur J Clin Pharmacol 2007;63;669-675.
- Bauer, B. et al. In vivo activation of human pregnane X receptor tightens the blood-brain barrier to methadone through P-glycoprotein up-regulation. Mol Pharmacol 2006 (70) 1212–1219.
- Bertz R, Hsu A, Lam L et Coll. Pharmacokinetic interactions between Kaletra (lopinavir/ritonavir or ABT-378/r) and other non-HIV drugs. 5th International Congress of Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, Scotland 2000. Abstract 438.

Références

- Boffito M, Rossati A, Dal Conte I et Coll. Opiate withdrawal syndrome in new efavirenz recipients under methadone maintenance regimen. 1st IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment. 2001, Buenos Aires, Argentina. Abstract 340.
- Cao Y et Coll. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone enantiomers after coadministration with fosamprenavir-ritonavir in opioid-dependent subjects. Pharmacotherapy 2008; 28 (7): 863-74.
- Clarke S, Mulcahy F, Back D et Coll. Managing methadone and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: guidelines for clinical practice. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, 2000 Abstract 88.
- Clarke S, Mulcahy F, Barry M et Coll. The pharmacokinetics and tolerability of methadone and efavirenz in injecting drug users with HIV infection. 7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-infection. Lisbon, Portugual, 1999. Abstract 1210.
- Clarke S, Mulcahy F, Bergin C, Reynolds H, Boyle N, Barry M, Back DJ. Absence of opioid withdrawal symptoms in patients receiving methadone and the protease inhibitor lopinavir-ritonavir. Clin Infect Dis 2002; 34: 1143-5.
- Clarke S, Mulcahy F, Tjia H et Coll. The pharmacokinetics of methadone in HIV-positive patients receiving the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz. Br J Clin Pharmacol 2001;51: 213-217.
- Clarke SM, Mulcahy FM, Tija J et Coll. Pharmacokinetic Interactions of Nevirapine and Methadone and Guidelines for Use of Nevirapine to Treat Injection Drug Users. Clin Infect Dis 2001;33(9): 1595-1597.
- Cobb MN, Desai J, Brown LS et Coll. The effect of fluconazole on the clinical pharmacokinetics of methadone. Clin Pharmacol Ther 1998; 63(6): 655-662.
- Crauwels H, van Heeswijk R, Vandevoorde A et Coll. Pharmacokinetic interaction study between TMC278, a next-generation NNRTI, and methadone. Abstract WEPE0089, presented at the XVIII International AIDS Conference; 2010; Vienna, Austria.
- Ferrari A, Coccia CP, Bertolini A and Sternieri E. Methadone-metabolism, pharmacokinetics and interactions. Pharmacol Ther 2004; 50(6): 551-559.
- Fredheim OM, Moksnes K, Borchgrevink PC et Coll. Clinical pharmacology of methadone for pain. Acta Anaesthesiol Scand 2008; 52(7): 879-889.
- Friedland G, Andrews L, Schreibman T et Coll. Lack of an effect of atazanavir on steady-state pharmacokinetics of methadone in patients chronically treated for opiate addiction. AIDS 2005 19: 1635-1641.
- Geletko SM, Erickson AD. Decreased methadone effect after ritonavir initiation. Pharmacother 2000;20(1): 93-94.
- Gerber JG, Rhodes RJ, Gal J. Stereoselective metabolism of methadone N-demethylation by cytochrome P4502B6 and 2C19. Chirality 2004; 16: 36-44.
- Gerber JG, Rosenkranz S, Segal Y et Coll. Effect of ritonavir/saquinavir on stereoselective pharmacokinetics of methadone: results of AIDS Clinical Trials Group (ACTG) 401. J Acquir Immune Defic Syndr 2001;27: 153-160.
- Gourevitch MN and Friedland GH. Methadone and antiretroviral medications, Part I and II. AIDS Clin Care 1999;11: 30-31, 37-38.
- Gruber VA, McCance-Katz. Methadone, buprenorphine and street drug interactions with antiretroviral medications. Curr HIV/AIDS Rep 2010;7: 152-160.
- Heelon MW, Meade LB. Methadone withdrawal when starting an antiretroviral regimen including nevirapine. Pharmacother 1999;19: 471-472.
- Hsu A, Granneman GR, Carothers L et Coll. Ritonavir does not increase methadone exposure in healthy volunteers. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago 1998 Abstract 342.
- Jamois C, Smith P, Mirrison R et Coll. Addict Biol 2009;14(3):321-7. Effect of boosted saquinavir on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of racemic methadone in opiate-dependent patients on stable methadone maintenance therapy. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, 2006, abstract 293.
- Kharasch ED, Bedynek PS, Walker et Coll. Mechanism of ritonavir changes in methadone pharmacokinetics and pharmacodynamics: II. Ritonavir effects on CYP3A and P-glycoprotein activities. Clin Pharmacol Ther 2008; 84: 506-12.
- Kharasch ED, D Whittington, D Ensign et Coll.Mechanism of Efavirenz Influence on Methadone Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther 2012 91(4): 673-84.
- Kharasch ED, Bedynek, Park S et Coll. Mechanism of ritonavir changes in methadone clearance. Clin Pharmacol Ther 2008;84: 497-505.
- Kharasch ED and Stubbert K. Role of cytochrome P4502B6 in methadone metabolism and clearance. J Clin Pharmacol 2013 ;53(3): 305-13.
- Kharasch ED and Stubbert K. Cytochrome P4503A does not mediate the interaction between methadone and ritonavir-lopinavir. Drug Metab Dispos. 2013;41 (12): 2166-74.

Références

- Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D and Sheffels P. Role of hepatic and intestinal cytochrome P450 3A and 2B6 in the metabolism, disposition, and miotic effects of methadone. Clin Pharmacol Ther 2004; 50(6): 551-559.
- Kharasch ED, Walker A, Whittington D et Coll. Methadone metabolism and clearance are induced by nelfinavir despite inhibition of cytochrome P4503A (CYP3A) activity. Drug Alcohol Depend 2009 ;101(3): 158-68.
- Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D et Coll. Methadone pharmacokinetics are independent of cytochrome P4503A (CYP3A) activity and gastrointestinal drug transport: insights from methadone interactions with ritonavir/indinavir. Anesthesiology 2009; 110: 660-72.
- Larke S, Mulcahy F, Bergin C et Coll. Absence of opioid withdrawal symptoms in patients receiving methadone and the protease inhibitor lopinavir-ritonavir. Clin Infect Dis 2002;34(8): 1143-1145.
- Liu P, Foster G, Lbadie R et Coll. Pharmacokinetic interaction between voriconazole and methadone at steady state in patients on methadone therapy. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51(1): 110-118.
- Lugo RA, Satterfield KL and Kern SE. Pharmacokinetics of methadone. J Pain Palliat Care PharmacoTher 2005; 19(4) : 13-24.
- Luthi B, Huttner A, Speck RF and Mueller NJ. Methadone-induced torsade de pointe after stopping lopinavir-ritonavir. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26: 367-9.
- Marzolini C, Troillet N, Telenti PB et Coll. Efavirenz decreases methadone blood concentration. AIDS 2000;14(9): 1291-1292.
- McCance-Katz EF, Gourevitch MN, Arnsten J et Coll. Modified directly observed therapy (MDOT) for injection drug users with HIV disease. Am J Addictions 2002;11;271-78.
- McCance-Katz EF, Sullivan LE, Nallani S. Drug interactions of clinical importance among the opiods, methadone and buprenorphine nad other frequently prescribed medications : a review. Am J Addict 2010; 19(1): 4-16.
- McCance-Katz EF, Rainey PM, Friedland G and Jatlow P. The protease inhibitor lopinavir-ritonavir may produce opiate withdrawal in methadone-maintained patients. Clin Infectious Dis 2003;37: 476-482.
- Munsiff AV and Patel J. Regimens with once daily ritonavir + Fortovase are highly effective in PI-experienced HIV-HCV co-infected patients on methadone [abstract 684]. 39th Annual meeting of the Infectious Diseases Society of America, October 25-28, 2001, San Francisco, CA.
- Otero MJ, Fuentes A, Sanchez R and Luna G. Nevirapine-induced withdrawal symptoms in HIV patients on methadone maintenance programme: an alert. AIDS 1999;8: 1004-1005.
- Pinzani V, Faucherre V, Peyriere H and Blayac JP. Methadone withdrawal symptoms with nevirapine and efavirenz. Ann Pharmacother 2000;34: 405-407.
- Portilla J, Arroyo E, Climent E et Coll. Pharmacokinetics of methadone in drug users taking methadone who start HAART with nevirapine once daily. 14th International AIDS Conference, Barcelona, July 2002, abstract MoPeC3408.
- Scholler-Gyure M, van den Brink W et Coll. Pharmacokinetic and pharmacodynamique study of concomitant administration of methadone and TMC125 in HIV-negative volunteers. J Clin Pharmacol 2008; 48; 322-9.
- Sekar V, Tomaka F, Lefebvre E et Coll. Pharmacokinetic interactions between darunavir/ritonavir and opioid maintenance therapy using methadone or buprenorphine/naloxone J Clin Pharmacol 2011;(2): 271-8.
- Shelton MJ, Cloen D, Di Francesco R et Coll. The effects of once-daily saquinavir/minidose ritonavir on the pharmacokinetics of methadone. J Clin Pharmacol 2004;44: 293-304.
- Smith P, Mc Cance-Katz E, Sarlo J, Di Francesco R and Morse GD. Methadone Increases Ritonavir (RTV) Exposure When Administered Alone But Not Lopinavir/RTV Combination. 43rd ICAAC. Chicago, USA, September 14-17, 2003 Abstract H-2000.
- Song I, Mark S, Chen S et Coll. Dolutegravir does not affect methadone pharmacokinetics in opioid-dependent, HIV-seronegative subjects. Drug Alcohol Depend 2013;133(2): 781-4.
- Stevens RC, Rapaport S, Maroldo-Connelly L et Coll. Lack of methadone dose alterations or withdrawal symptoms during therapy with lopinavir/ritonavir. J Acquir Imm Defic Syndr 2003;33(5): 650-651.
- Stocker H, Kruse G, Krekel P et Coll. Nevirapine Significantly Reduces the Levels of Racemic Methadone and (R)-Methadone in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. Antimicrob Agents Chemother 2004 November; 48(11): 4148–4153.
- Taochima K, Bose T, Gormley J et Coll. The potential impact of efavirenz on methadone maintenance. 9th European Conference of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Germany 1999. Abstract.

Références

- Tossonian H, Raffa J, Grebely J et Coll. Methadone dosing strategies when starting or changing HAART regimens in HIV-infected injection drug users (IDUs) enrolled in a directly observed therapy (DOT) program. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Rio de Janeiro, Brazil. July 24-27, 2005 Abstract WePe3.3C10.
- Tossonian HK, Raffa JD, Grebely J et Coll. Methadone dosing strategies in HIV-infected injection drug users enrolled in a directly observed therapy program. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007; 45(3): 324-327.
- Totah RA, Sheffels P, Roberts T et Coll. Role of CYP2B6 in stereoselective human methadone metabolism. Anesthesiology 2007; 108, 363–374.
- Wahawisan J, Kolluru S, Nguyeb T et Coll. Methadone Toxicity due to smoking cessation-A cas report on the drug-drug interaction involving cytochrome P450 isoenzyme 1A2. The annals of pharmacotherapy 2001; 45: e34.

Morphine

- De Gregori S, De Gregori M, Ranzani GN et Coll. Morphine metabolism, transport and brain disposition. Metab Brain 2012; 27: 1-5.
- Kharasch ED, Hoffer C, Whittongton D. Role of P-glycoprotein in the intestinal absorption and clinical effects of morphine. Clin Pharmacol Ther 2003; 74: 543-54.
- Kilpatrick GJ and Smith TW. Morphine-6-glucuronide: actions and mechanisms. Med Res Rev 2005;25(50): 521-44.
- Maurer HH, Sauer C and Theobald DS. Toxicokinetics of drug of abuse: current knowledge of the isoenzymes involved in the human metabolism of tetrahydrocannabinol, cocaine, heroin, morphine, and codeine. Ther Drug Monit 2006; 28(3): 447-53.
- Meissner K, Avram MJ, Yermolenka V et Coll. Cyclosporine-inhibitable blood-brain barrier drug transport influences clinical morphine pharmacodynamics. Anesthesiology 2013; 119(4): 1-23.
- Mercer SL and Coop A. Opioid analgesics and p-glycoprotein efflux transporters: A potential systems-level contribution to analgesic tolerance. Curr Top Med Chem 2011;11(9): 1157-1164.
- Projean D, Morin PE, Tu TM and Ducharme J. Identification of CYP3A4 and CYP2C8 as the major cytochrome P450 responsible for morphine N-demethylation in human liver microsomes. Xenobiotica 2003; 33(8): 841-54.

Oxycodone

- Crauwels H, van Heeswijk J, Vandevoorde A et Coll. Pharmacokinetic interaction study between TMC278, a next generation non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and methadone. Interaction Presentations at the 18th International AIDS Conference, Vienna, 2010. Abstract WEPE0089.
- Ford N, Lee J, Andrieux-Meyer I et Coll. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of rilpivirine: systematic review with emphasis on resource-limited setting. HIV/AIDS – Reseach and Paliative Care 2011; 3: 34-55.
- Gronlund J, Saari TI, Hagelberg et al. Exposure to oral oxycodone is increased by concomitant inhibition of CYP2D6 and 3A4 patways, but not by inhibition of 2D6 alone. Br J Clin Pharmacol 2010; 70(1): 78-87.
- Hagelberg NM, Nieminen TH, Saari TI et Coll. Voriconazole drastically increases exposure to oral oxycodone. Eur J Clin Pharmacol 2009; 65(3): 263-71.
- Kummer O, Hammann F, Moser C et Coll. Effect of the inhibition of CYP3A4 or CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. Eur J Clin Pharmacol 2011; 67(1): 63-71.
- Leppert W. Role of oxycodone and oxycodone/naloxone in cancer pain management. Pharmacol Rep 2010; 62(4): 578-91.
- Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI et Coll. Oxycodone concentrations are greatly increased by the concomitant use of ritonavir or lopinavir/ritonavir. Eur J Clin Pharmacol 2010; 66(10): 977-85.
- Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI et Coll. Rifampin greatly reduces the plasma cncentrations of intravenous and oral oxycodone. Anesthesiology 2009; 110(6): 1371-1378.
- Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI et Coll. St John's wort greatly reduces the concentraions of oral oxycodone. Eur J Pain 2010; 14(8): 854-859.
- Samer CF, Daali Y, Wagner M et Coll. Genetic polymorphisms and drug interactions modulating CYP2D6 and CYP3A activities have major effect on oxycodone analgesic efficacy and safety. Br J Pharmacol 2010; 160(4): 919-30.
- Samer CF, Daali Y, Wagner M et Coll. The effects of CYP2D6 and CYP3A4 activities on the pharmacokinetics of immediate release oxycodone. Br J Pharmacol 2010; 160(4): 907-18.

Tramadol

- Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. Clin Pharmacokinet 2004; 43(13): 879-923.
- Klotz U. Tramadol –the impact of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties on the clinical management of pain. Arzneimittelforschung 2003; 53(10): 681-687.
- Laugesen s, Enggaard TP, Pedersen RS et Coll. Paroxetine, a cytochrome P450 2D6 inhibitor, diminishes the stereoselective O-demethylation and reduces the hypoalgesic effect of tramadol. Clin Pharmacol Ther 2005; 77(4): 312-323.
- Nielsen AG, Pedersen RS, Noehr-Jensen l et al. Two separate dose-dependent effects of paroxetine: mydriasis and inhibition of tramadol's O-demethylation via CYP2D6. Eur J Clin Pharmacol 2010; 66(7): 655-660.
- Noehr-Jenses L, Zwisher ST, Larsen F et Coll. Escitalopram is a weak inhibitor of the CYP2D6 catalyzed O-demethylation of (+) tramadol but does not reduce the hypoalgesic effect in experimental pain. Clin Pharmacol Ther 2009; 86(6): 626-633.
- Stamer UM, Musshoff F, Kolilay M et Coll. Concentration of tramadol and o-desmethyltramadol enantiomers in different CYP2D6 genotypes. Clin Pharmacol Ther 2007; 82(1): 41-47.
- Wu WN, McKown LA, Liao S. Metabolism of analgesic drug ULTRAM (tramadol) in human: API-MS and MS/MS characterization of metabolites. Xenobiotica 2002; 32(5) : 411-425.