VIH et Cardiologie

MERCK

Bourse d'éducation permettant la réalisation du projet

CHUM CENTRE HOSPITALIER DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL
UHRESS
UNITÉ HOSPITALIÈRE DE RECHERCHE, D'ENSEIGNEMENT ET DE SOINS SUR LE SIDA

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).

Remerciements
Sincères remerciements à tous ceux et celles qui ont contribué à la réalisation et la révision de ce document : Nathalie Gaudet, pharmacienne au Centre de santé et de services sociaux du Nord de Lanaudière (CSSSNL), Léa Prince-Duthel, pharmacienne, Jean-Rémi Hoegy, stagiaire en pharmacie (France), Geneviève Duplain Cyr, pharmacienne à la clinique SAMI (soins ambulatoires en maladies infectieuses) du CHUS (Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke), Nathacha Beaulieu, pharmacienne (section BCC) et Marie-Claude Berthiaume (section métabolisme des antirétroviraux).

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 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.

Janiver 2012

Site internet : www.guidetherapeutiquevih.com

Avant-propos

Les antirétroviraux sont connus 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 en cardiologie. 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 des informations disponibles.

Le document a comme objectif de servir d'outil de base permettant les échanges entre les professionnels afin d'assurer une gestion la plus sécuritaire possible de ces 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 ou des pathologies cardiaques.

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 de la transcriptase inverse), les IP (inhibiteurs de la protéase virale), le maraviroc et le raltégravir.

Légende

Les flèches indiquent la variation de la SSC potentielle ⇧ ou observées ⬆ du médicament associé (flèches bleues) ou de l'antirétroviral (flèches oranges) :

⇔ : Aucune interaction n'est anticipée.

⇔ : Aucune interaction n'a été observée.

⇧ **Augmentation potentielle** de la concentration plasmatique du médicament associé ou de l'antirétroviral. Une diminution de la dose peut être nécessaire. Suivre l'apparition d'effets indésirables.

⬆ **Augmentation observée** de la concentration plasmatique du médicament associé ou de l'antirétroviral. Une diminution de la dose peut être nécessaire. Suivre l'apparition d'effets indésirables.

⇩ **Diminution potentielle** de la concentration plasmatique du médicament associé ou de l'antirétroviral. Une augmentation de la dose peut être nécessaire. Suivre l'efficacité clinique.

⬇ **Diminution observée** de la concentration plasmatique du médicament associé ou de l'antirétroviral. Une augmentation de la dose peut être nécessaire. Suivre 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 est 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.

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

CYP : cytochrome

INNTI : inhibiteurs de la transcriptase inverse

IP : inhibiteur de la protéase virale

UGT : uridine diphosphate glucuronosyl transférase

RNI : ratio international normalisé

Table des matières

- Métabolisme des antirétroviraux 7
- Anticoagulants 13
- Antiplaquettaires 21
- Antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARA) 29
- Antiarythmiques 34
- Bêtabloquants 47
- Bloqueurs des canaux calciques (BCC) 53
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) 58
- Hypolipidémiants (statines) 66
- Hypolipidémiants (autres) 75
- Références 81

Métabolisme
des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

	Substrats Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Inhibiteurs/Inducteurs Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Élimination
Efavirenz (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 % à 34 % sous forme de métabolites* ***Fèces :*** *16 % à 61 %, principalement sous forme inchangée* ***T ½ vie*** *:* *Dose unique : 52-76 heures* *Doses multiples :* *40-55 heures (induit son propre métabolisme)*
Étravirine (Intelence)	*3A4, 2C9 et 2C19 (majeurs)* *Métabolites principales ~ 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 heures (± 20 heures)*
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 heures* *Doses multiples :* *25-30 heures (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 heures*

Métabolisme
des inhibiteurs de la protéase virale

	Substrats Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Inhibiteurs/Inducteurs Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Élimination
Atazanavir (Reyataz)	*3A4 (majaur)* *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 à 8 heures sans ritonavir, 9 à 18 heures 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 heures 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 heures avec le ritonavir*

Métabolisme
des inhibiteurs de la protéase virale

	Substrats Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Inhibiteurs/Inducteurs Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Élimination
Lopinavir/r (Kaletra) *(voir aussi ritonavir ci–dessous)*	*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 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 heures*
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 1A2 (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 heures*
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 à 5 heures*

Métabolisme
des inhibiteurs de la protéase virale

	Substrats Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Inhibiteurs/Inducteurs Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	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 % à 3 %* ***Fèces :*** *81 % à 88 %* ***T ½ vie :*** *7 à 12 heures 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 heures avec ritonavir*

Métabolisme de l'inhibiteur de l'intégrase

	Substrats Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Inhibiteurs/Inducteurs Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Élimination
Raltégravir (Isentress)	*UGT1A1*		***Urine :*** *32 % dont 9 % sous forme inchangée* ***Fèces :*** *51 % sous forme inchangée* ***T1/2 vie :*** *Biphasique.* *Phase 1 : 1 heure* *Phase 2 : 9 heures*

Métabolisme de l'inhibiteur du CCR5

	Substrats Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Inhibiteurs/Inducteurs Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Élimination
Maraviroc (Celsentri)	*3A4 (majeur)* *Métabolites inactifs* *P-gp*	*P-gp* *Selon la monographie, le maraviroc pourrait influer la biodisponibilité de certains médicaments transportés par la P-gp au niveau intestinale. 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* ***T1/2 vie :*** *14 à 18 heures*

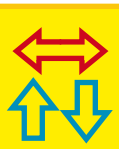
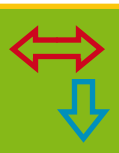
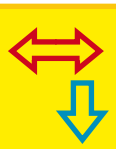
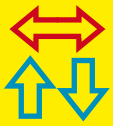
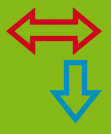
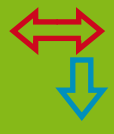
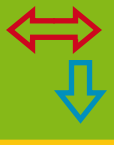
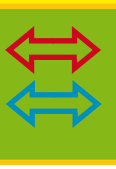
Métabolisme
Anticoagulants

	Substrats Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Inhibiteurs/Inducteurs Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Élimination
Acénocoumarol (Sintrom)	*L'acénocoumarol est transformé par les CYP en deux énantiomères qui produisent un effet anticoagulant comparable ou avec possiblement un effet plus grand pour l'énantiomère R.* *Énantiomère S (−) : métabolisé par le 2C9* *Énantiomère R (+) : métabolisé par le 1A2, 2C19 et 3A4*		***Urine :*** *60 % sous forme de métabolites* ***Fèces :*** *29 % sous forme de métabolites* ***T ½ vie*** *: 8 à 11 heures*
Apixaban (Eliquis)	*3A4/5 (majeur)* *1A2 et 2J2 (mineurs)* *2C8, 2C9 et 2C19 (très mineurs)* *SULT1A1 : O-demethyltransferase sulfate (métabolite inactif)* *P-gp et BCRP* *25-30 % de la dose se retrouve sous forme de métabolites inactifs. Le principal métabolite est le O-déméthyl apixaban sulfate (métabolite inactif)*	*Selon les études pré-cliniques : le potentiel d'inhibition du CYP 450 est minimal*	***Urine :*** *25-28 % dont 22-24 % sous forme inchangée* ***Fèces :*** *56 % principalement sous forme de métabolites* ***T ½ vie :*** *8 à 13 heures*
Dabigatran etexilate (Pradax) Pro-médicament	*Faible biodisponibilité en raison de sa faible solubité à un pH supérieur à 3 et à l'action de la P-gp au niveau des entérocytes* *Métabolisé au foie en dabigatran, l'hydrolyse étant catalysée par une estérase* *UGT : conjugué en acylglucuronides actifs avec 4 isomères représentant chacun moins de 10 % de la quantité totale du dabigatran* *P-gp*		***Urine :*** *85 % de la dose totale* ***Fèces :*** *6 % principalement sous forme inchangée* ***T ½ vie*** *: 11-17 heures*

Métabolisme
Anticoagulants

	Substrats Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Inhibiteurs/Inducteurs Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Élimination
Rivaroxaban (Xarelto)	*3A4 (majeur)* *2J2 (mineur)* *P-gp*		***Urine :*** *33 % sous forme inchangée et 33 % sous forme de métabolites inactifs* ***Fèces :*** *33 % sous forme de métabolites inactifs* ***T ½ vie*** *: 5 à 13 heures*
Warfarine (Coumadin)	*Mélange racémique des énantiomères R et S* *L'énantiomère S exerce une action anticoagulante de 2 à 5 fois plus élevée que celle de l'énantiomère R* *2C9 (majeur)* *2C19, 2C8, 2C18, 1A2 et 3A4 (mineurs)* *2C9 est la principale voie du métabolisme de la warfarine S. Les métabolisateurs lents du CYP2C9 auraient besoin d'une plus faible dose de warfarine*	***Inhibiteur*** *2C9 (modéré)* *2C19 (faible)*	**Urine :** *92 % principalement sous forme de métabolites* ***T ½ vie*** *: 20 à 60 heures*

Anticoagulants et INNTI

	Acénocoumarol (Sintrom)	Apixaban (Eliquis)	Dabigatran (Pradax)	Rivaroxaban (Xarelto)	Warfarine (Coumadin)
Éfavirenz (Sustiva, Atripla)	 1	 3	4	 6	7
Étravirine (Intelence)	 1	 3	5	6	8
Névirapine (Viramune)	2	 3	4	6	9
Rilpivirine (Edurant, Complera)	2	 3	4	 6	10

Légende

1. ↑ possible de l'énantiomère S de l'acénocoumarol en raison de l'inhibition du CYP 2C9 par l'éfavirenz et l'étravirine. En contrepartie, l'éfavirenz et l'étravirine sont des inducteurs du CYP 3A4 et pourraient ↓ l'énantiomère R de l'acénocoumarol. Effet clinique réel inconnu.

   Récemment un cas avec l'association éfavirenz et acénocoumarol a été publié. Dans cette publication, la dose de l'acénocoumarol a dû être augmentée pour maintenir un RNI thérapeutique.

   Recommandation : surveiller le RNI. Surveiller les signes et symptômes d'efficacité et l'apparition d'effets indésirables associés à l'acénocoumarol (A). Ajuster la dose au besoin.

2. Bien que la névirapine et la rilpivirine soient de faibles inducteurs du CYP 3A4, aucun effet cliniquement significatif n'est attendu en raison des autres voies métaboliques principales pour l'acénocoumarol.

   Recommandation : surveiller l'efficacité clinique (RNI) et l'innocuité de l'acénocoumarol.

3. ↓ possible de l'apixaban en raison de l'induction possible du CYP 3A4. Par contre, puisque l'apixaban a plusieurs voies métaboliques, on ne suspecte pas un impact cliniquement significatif des INNTI sur l'apixaban.
   Une étude pharmacocinétique avec la rifampicine, un puissant inducteur du CYP 3A4, démontre une diminution de 50% de l'apixaban, jugé non significatif selon l'auteur.

   Recommandation : aucune modification de dose n'est suggérée puisqu'aucune interaction cliniquement significative n'est attendue. Surveiller l'efficacité clinique.

Légende

4. Avec les informations actuellement disponibles, aucune interaction n'est anticipée.

5. Aucune interaction cliniquement significative anticipée en raison du faible effet d'inhibition potentiel de la P-gp avec l'étravirine.

6. ↓ possible de la concentration plasmatique du rivaroxaban en raison de l'induction du CYP 3A4 par l'éfavirenz, l'étravirine et la névirapine.

   L'effet d'induction de la rilpivirine n'est probablement pas suffisant pour occasionner une interaction cliniquement significative.

   Recommandation : surveiller l'efficacité clinique du rivaroxaban.

7. ↑ observée du RNI (rapport de cas) avec l'association de l'éfavirenz et de la warfarine. Après 22 jours de l'association éfavirenz et warfarine 5 mg le patient a été hospitalisé pour hématurie et RNI à 7. La dose de warfarine a été diminuée et une dose finale de 1,25 mg a été suffisante pour obtenir le RNI désiré.

   L'éfavirenz est un inhibiteur du CYP 2C9 et inducteur du CYP 3A4. L'effet clinique net est difficile à prédire. On suspecte dans ce rapport de cas une ↑ de l'énantiomère S de la warfarine en raison de l'inhibition le plus probable du CYP 2C9.

   Recommandation : surveiller le RNI. Suivre les signes et symptômes d'efficacité et l'apparition d'effets indésirables associés à la warfarine (B). Ajuster la dose au besoin.

8. ↑ possible du RNI avec l'association de l'étravirine et de la warfarine tel qu'observé avec l'éfavirenz en raison de l'inhibition potentiel du CYP 2C9. Voir note 7.

   Recommandation : surveiller le RNI. Suivre les signes et symptômes d'efficacité et l'apparition d'effets indésirables associés à la warfarine (B). Ajuster la dose au besoin.

9. ↓ observée du RNI (rapport de cas) avec l'association de la névirapine et de la warfarine.
   La névirapine est un inducteur du CYP 3A4 et peut potentiellement augmenter le métabolisme de la warfarine et diminuer son efficacité.

   Recommandation : la monographie suggère d'effectuer un suivi de l'efficacité et de l'innocuité de la warfarine (B). Ajuster la dose si nécessaire.

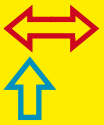
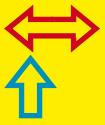
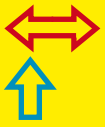
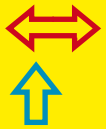
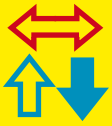
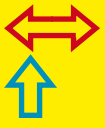
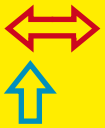
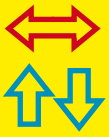
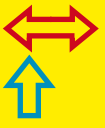
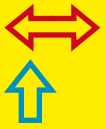
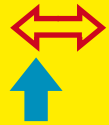
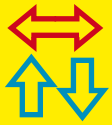
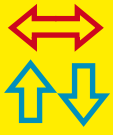
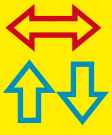
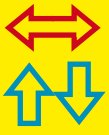
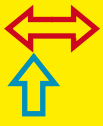
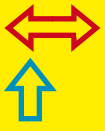
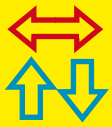
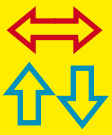
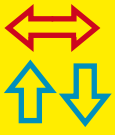
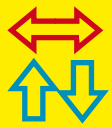
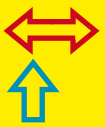
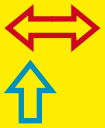
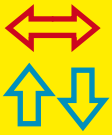
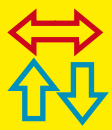
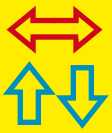
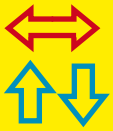
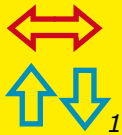
10. Aucune interaction n'est anticipée en raison du faible effet d'induction du CYP 3A4 par la rilpivirine.

RNI : Ratio Normalisé International

A. Effets indésirables du acénocoumarol : saignements, hémorragie, nausée, anémie.

B. Effets indésirables de la warfarine : saignements, hémorragie, nausée, anémie, céphalée, nécrose cutanée.

Anticoagulants et IP

	Acénocoumarol (Sintrom)	Apixaban (Eliquis)	Dabigatran (Pradax)	Rivaroxaban (Xarelto)	Warfarine (Coumadin)
Atazanavir (Reyataz)	 1	 3	 5	 7	9
Atazanavir/r (Reyataz)	 1,2	 3	 5	7	 10
Darunavir/r (Prezista)	1,2	 3	 5	 7	11
Fosamprénavir/r (Telzir)	 1,2	 4	 6	8	 10
Lopinavir/r (Kaletra)	1,2	 3	 5	7	10,11
Nelfinavir (Viracept)	 1,2	 4	 6	8	10,11
Saquinavir/r (Invirase)	 1,2	 3	 5	7	 10
Tipranavir/r (Aptivus)	 1,2*	 4*	 6*	8*	 10*

R : Ritonavir (Norvir)

Légende

1. ↑ suspectée de l'énantiomère R en raison de l'inhibition du CYP 3A4. Effet clinique inconnu.

   Recommandation : surveiller le RNI. Surveiller les signes et symptômes d'efficacité et l'apparition d'effet indésirables associés à l'acénocoumarol (A). Ajuster la dose au besoin.

2. ↓ suspectée des énantiomères S et R du métabolite actif de l'acénocoumarol en raison de l'induction potentielle du CYP 2C9 et/ou 1A2 avec le nelfinavir ou les inhibiteurs de la protéase associés au ritonavir.

   Récemment, un cas avec l'association atazanavir/ritonavir et l'acénocoumarol a été publié. Dans cette publication, la dose de l'acénocoumarol a dû être augmentée pour maintenir un RNI thérapeutique. L'individu a ensuite été traité au raltégravir pour enrayer l'interaction. Un cas avec diminution importante de l'effet de l'acénocoumarol avait antérieurement été rapporté avec une forte dose (600 mg BID) de ritonavir.

   Recommandation : surveiller le RNI. Surveiller les signes et symptômes d'efficacité et l'apparition d'effets indésirables associés à l'acénocoumarol (A). Ajuster la dose au besoin.

3. ↑ possible de l'apixaban en raison de l'inhibition possible du CYP3A4. Par contre, puisque l'apixaban a plusieurs voies métaboliques, on ne suspecte pas un impact cliniquement significatif des IP sur l'apixaban.
   Une étude pharmacocinétique avec un inhibiteur puissant du CYP 3A4, soit le kétoconazole, a démontré une augmentation de 100 % (2 fois) de l'apixaban, jugé non significatif par l'auteur.

   Recommandation : aucune modification de dose n'est suggérée puisqu'aucune interaction cliniquement significative n'est attendue. Surveiller l'efficacité clinique et l'apparition d'effets indésirables associés à l'apixaban.

4. ↑ ou ↓ possible de l'apixaban en raison de l'induction ou l'inhibition possible de la P-gp ou du CYP3A4. Effet net difficile à prédire. Par contre, puisque l'apixaban a plusieurs voies métaboliques, on ne suspecte pas un impact cliniquement significative des IP sur l'apixaban.

   Une étude pharmacocinétique avec la rifampicine, un puissant inducteur du CYP 3A4 et de la P-gp a démontré une diminution de 50 % de l'apixaban jugé non significative selon l'auteur. Une étude avec un inhibiteur puissant du CYP 3A4, le kétoconazole, a démontré une augmentation de 100 % (2 fois) de l'apixaban jugée, également, non significatif par l'auteur.

   Recommandation : aucune modification de dose n'est suggérée puisque aucune interaction cliniquement significative n'est attendue. Surveiller l'efficacité clinique et l'apparition d'effets indésirables associés à l'apixaban.

5. ↑ suspectée du dabigatran en raison de l'inhibition potentielle de la P-gp avec les inhibiteurs de la protéase. La monographie du dabigatran mentionne que les inhibiteurs puissants de la P-gp pourraient augmenter la concentration plasmatique de ce dernier. En effet, avec l'amiodarone, le kétoconazole, la quinidine et le vérapamil, des augmentations de 50 à 150 % de la SSC du dabigatran ont été observées. Dans une étude avec le vérapamil à libération immédiate, on note une ↑ d'environ 150 % de la SSC du dabigatran. Lorsque le dabigatran est donné 2 heures avant le vérapamil, on observe une ↑ de seulement 20% de la SSC du dabigatran. L'hypothèse est qu'après 2 heures le dabigatran a eu le temps d'être absorbé.

   Recommandation : cette association est à éviter puisqu'elle n'a pas encore été étudiée. Choisir une solution de rechange au dabigatran ou à l'inhibiteur de la protéase.

   Si l'association ne peut être évitée, suivre les recommandations de la monographie faites avec le vérapamil, un puissant inhibiteur de la P-gp.

Légende

A. Prévention de la thromboembolie veineuse (TEV) chez les patients ayant subi une arthroplastie totale de la hanche ou du genou : diminuer la dose de dabigatran à 150 mg par jour et donner 2 heures avant l' inhibiteur de la protéase.

B. Fibrillation auriculaire : aucun ajustement de dose n'est suggérée et donner le dabigatran 2 heures avant l'inhibiteur de la protéase.

Surveiller l'efficacité et l'apparition d'effets indésirables associés au dabigatran (B). On devrait suspecter un saignement en présence d'une baisse inexpliquée de l'hémoglobine et/ou de l'hématocrite ou d'une baisse de la tension artérielle. Chez les patients présentant un saignement, un test du temps de céphaline activée peut être utile pour déterminer un effet anticoagulant excessif. Un temps de céphaline activée supérieur à 80 secondes à la fin de l'intervalle posologique (Cmin) du dabigatran est associé à un risque plus élevé de saignement.

6. ↑ ou ↓ possible du dabigatran. L'effet est difficile à prévoir. Avec le nelfinavir ou l'association fosamprénavir/ritonavir et tipranavir/ritonavir, un effet d'induction de la P-gp pourrait être observé. Il est donc possible d'observer une diminution du dabigatran. La combinaison de la rifampicine, un inducteur important de la P-gp, a été associée à une diminution de 67 % de la SSC du dabigatran.

   Recommandation : éviter cette association. Surveiller l'efficacité clinique du dabigatran et les effets indésirables associés au dabigatran (B).

7. ↑ observée du rivaroxaban en raison de l'inhibition du CYP 3A4 et/ou de la P-gp. Dans une étude avec le ritonavir à forte dose (600 mg BID), on a observé une ↑ de 150 % (2,5 fois) de la SSC du rivaroxaban.

   Recommandation : la monographie recommande d'éviter cette association. Choisir une solution de rechange au rivaroxaban ou à l'inhibiteur de la protéase. Si cette association ne peut être évitée, surveiller l'efficacité clinique et les effets indésirables associés au rivaroxaban (C).

8. ↓ ou ↑ possible du rivaroxaban en raison de l'effet d'induction ou d'inhibition du CYP 3A4 et/ou de la P-gp avec le fosamprénavir/ritonavir, le nelfinavir et le tipranavir/ritonavir. L'effet net est difficile à prédire. Aucune étude pharmacocinétique n'a été faite à ce jour.

   Recommandation : la monographie recommande d'éviter cette association. Choisir une solution de rechange au rivaroxaban ou à l'inhibiteur de la protéase. Si cette association ne peut être évitée, surveiller l'efficacité clinique et les effets indésirables associés au rivaroxaban (C).

9. Aucune interaction cliniquement significative n'est anticipée, bien qu'une diminution du métabolisme de la warfarine au CYP 3A4 soit possible.

10. ↓ possible de l'énantiomère S de la warfarine en raison de l'induction du CYP 2C9 par le ritonavir ou le nelfinavir. Cas rapportés où l'augmentation de la dose de la warfarine a été nécessaire pour maintenir un RNI thérapeutique en présence du ritonavir. On peut également suspecter une ↑ de la warfarine en raison de l'inhibition du CYP 3A4. Toutefois, selon les cas rapportés, l'effet clinique semble être une diminution de l'effet de la warfarine. Voir aussi la note 11.

    Recommandation : surveiller le RNI. Surveiller l'efficacité clinique et l'apparition d'effets indésirables avec la warfarine (D). Ajuster la dose au besoin. Choisir une solution de rechange à l'inhibiteur de la protéase s'il est difficile d'obtenir un RNI thérapeutique.

11. ↓ observée de 21 % de SSC de la S-warfarine avec l'association warfarine et lopinavir/ritonavir et l'association warfarine et darunavir/ritonavir. Cas rapportés ou l'augmentation de la dose de la warfarine a été nécessaire pour maintenir un RNI térapeutique en présence du lopinavir/ritonavir.

RNI : Ratio Normalisé International

A. Effets indésirables de l'acénocoumarol : hémorragie qui peut se présenter sous forme de paralysie, de paresthésie, de céphalées, de douleur à la poitrine, à l'abdomen, aux articulations, d'étourdissements, d'essoufflement, de dyspepsie, de dysphagie ou de difficultés respiratoires, d'œdème inexpliqué, de faiblesse, d'hypotension, de choc inexpliqué, d'hématome, d'épistaxis, de gingivorragie.

B. Effets indésirables du dabigatran : saignements (un saignement devrait être suspecté en présence d'une baisse de l'hémoglobine et/ou de l'hématocrite ou de la tension artérielle), anémie, hématome, hématurie, épistaxis, troubles gastro-intestinaux (douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie et nausée), hémorragie digestive et urinaire.

C. Effets indésirables du rivaroxaban : saignements, hémorragie, nausée, anémie.

D. Effets indésirables de la warfarine : saignements, hémorragie, nausée, anémie, céphalée, nécrose cutanée.

* Le tipranavir/ritonavir a été associé à des cas d'hémorragie intracrânienne. Utiliser prudemment avec les anticoagulants.

Anticoagulants et Maraviroc/Raltégravir

	Acénocoumarol (Sintrom)	Apixaban (Eliquis)	Dabigatran (Pradax)	Rivaroxaban (Xarelto)	Warfarine (Coumadin)
Maraviroc (Celsentri)	⇔ 1	⇔ 1	⇔ ⇑ 2	⇔ ⇑ 2	⇔ 1
Raltégravir (Isentress)	⇔ 1	⇔ 1	⇔ 1	⇔ 1	⇔ 1

Légende

1. Aucune interaction n'est anticipée.

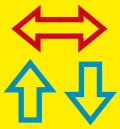
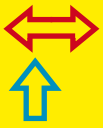
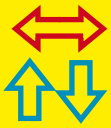
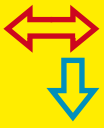
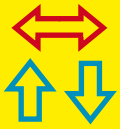
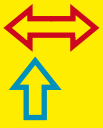
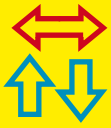
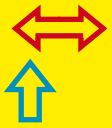
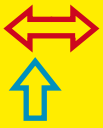
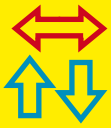
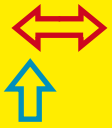
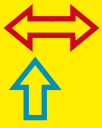
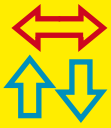
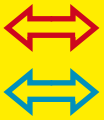
2. Le maraviroc est potentiellement un inhibiteur de la P-gp et il pourrait donc augmenter le dabigatran et le rivaroxaban. Signification clinique inconnu.

   Recommandation : par prudence donner le dabigatran 2 heures avant le maraviroc. Surveiller l'efficacité clinique et l'innocuité du dabigatran et du rivaroxaban.

Métabolisme
Antiplaquettaires

	Substrats Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Inhibiteurs/Inducteurs Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Élimination
Clopidogrel (Plavix) Pro-médicament	***Deux principales voies :*** *1. Hydrolyse par estérase (85 %) : dérivé acide carboxylique (inactif)* *2. Oxydation en deux étapes par les CYP (15 %) : Oxydation primaire en un métabolite intermédiaire, le 2-oxo-clopidogrel. Suivie d'une seconde oxydation en un dérivé thiol du clopidogrel (actif)* *2C19 et 3A4 (majeurs)* *1A2, 2B6 et 2C9 (mineurs)*	***Inhibiteur*** *2B6 (modéré)* *2C9 (faible)*	***Urine :*** *50 %* ***Fèces :*** *46 %* ***T ½ vie*** *: 8 heures*
Prasugrel (Effient) Pro-médicament	*Rapidement hydrolysé dans l'intestin en thiolactone (inactive), métabolite intermédiaire. Celle-ci est transformé en une seule étape par les CYP en métabolite actif* *3A4 et CYP2B6 (majeurs)* *2C9 et 2C19 (mineurs)* *Le métabolite actif est métabolisé de nouveau en deux composés inactifs par S-méthylation ou conjugaison avec la cystéine*	***Inhibiteur*** *2B6 (faible)*	***Urine :*** *68 % sous forme de métabolites inactifs* ***Fèces :*** *27 % sous forme de métabolites inactifs* ***T ½ vie*** *: 2 à 15 heures, 7,4 heures en moyenne*
Ticagrélor (Brilinta)	*3A4 et 3A5 : métabolite actif avec une activité semblable au ticagrélor* *P-gp*	***Inhibiteur*** *3A4 (faible)* *P-gp (faible)* ***Inducteur*** *3A4 (faible)* *L'effet d'induction ou d'inhibition du ticagrélor sur le CYP 3A4 dépend du médicament (substrat) associé.*	***Fèces :*** *principalement sous forme de métabolite actif* ***T ½ vie*** *du tigagréclor : 6,9 heures* ***T ½ vie*** *du métabolite actif : 5,6 heures*
Ticlopidine (Ticlid) Pro-médicament	*Le métabolisme de la ticlopidine n'est pas clairement élucidé. Il y a formation de plusieurs métabolites (actifs et inactifs)* *2C9 et 2B6 : 2-oxo-ticlopidine (métabolite actif)* *3A4 : métabolite pyridinium* *P-gp*	***Inhibiteur*** *2C19 et 2D6 (puissants)* *1A2, 2C9 et 2B6 (modérés)* *2E1 et 3A4 (faibles)* *La ticlopidine inhiberait son propre métabolisme*	***Urine :*** *60 % sous forme de métabolites* ***Fèces :*** *23 % dont 33 % sous forme inchangée* ***T ½ vie*** *: 4 à 5 jours*

Antiplaquettaires et INNTI

	Clopidogrel (Plavix)	Prasugrel (Effient)	Ticagrélor (Brilinta)	Ticlopidine (Ticlid)
Éfavirenz (Sustiva, Atripla)	 1	 3	 4	 5
Étravirine (Intelence)	 1	 3	 4	5
Névirapine (Viramune)	 2	 3	 4	6
Rilpivirine (Edurant, Complera)	 2	 3	 4	 6

Légende

1. ↓ possible de la formation du métabolite actif du clopidogrel en raison de l'inhibition du CYP 2C19 par l'éfavirenz ou l'étravirine. Par contre, l'induction du CYP 3A4 pourrait favoriser la formation (↑) du métabolite actif.

   À ce jour, aucun cas n'a été rapporté et aucune étude pharmacocinétique n'a été faite. Signification clinique inconnue. Dans une étude avec l'oméprazole (inhibiteur du CYP 2C19), on a observé une diminution de plus de 40 % du métabolite actif du clopidogrel avec une diminution de l'effet sur l'agrégation plaquettaire de plus de 30 %. On rapporte également dans plusieurs études une diminution de l'efficacité clinique.

   NB.: La constante d'inhibition (Ki) de l'étravirine pour le CYP 2C19 serait inférieure à l'oméprazole mais supérieure au pantoprazole. Ceci suggère un effet d'inhibition sur le CYP19 possible mais moindre que celui observé avec l'oméprazole.

   Recommandation : si possible éviter l'association du clopidogrel avec l'éfavirenz ou l'étravirine. Surveiller l'efficacité clinique et l'apparition d'effets indésirables associés au clopidogrel (A). Choisir une solution de rechange à l'INNTI ou au clopidogrel, si jugé nécessaire. Par exemple, évaluer selon les informations actualisées dans la littérature, si le prasugrel peut être une solution de rechange.

Légende

2. ↑ possible de la concentration plasmatique du métabolite actif du clopidogrel, en raison de l'induction du CYP 3A4 avec la névirapine ou la rilpivirine. La rilpivirine induit faiblement le CYP 3A4, il est possible qu'il n'y ait pas d'effet cliniquement significatif sur le clopidogrel.

   Recommandation : surveiller l'apparition d'effets indésirables associés au clopidogrel (A). Ajuster la dose ou choisir une solution de rechange à l'INNTI ou au clopidogrel, si jugé nécessaire.

3. ↑ possible de la concentration plasmatique du métabolite actif du prasugrel, en raison de l'induction du CYP 3A4. Signification clinique inconnue.

   Toutefois, la rifampicine, un puissant inducteur du CYP 3A et du CYP 2B6 et également un inducteur du CYP 2C9, du CYP 2C19 et du CYP 2C8, n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique du prasugrel ni l'inhibition de l'agrégation plaquettaire qu'il induit.

   Aucune étude ou rapport de cas avec les antirétroviraux n'a été rapportée, à ce jour.

   Recommandation : surveiller l'efficacité et l'apparition d'effets indésirables associés au prasugrel (B).

4. ↓ possible du ticagrélor et ↑ possible de son métabolite actif équipotent. Signification clinique inconnue.

   Avec la rifampicine, un puissant inducteur du CYP 3A4, on observe une diminution de 86 % et de 46 % du ticagrélor et de son métabolite actif.
   Aucune étude n'a été faite à ce jour avec les INNTI. Signification clinique inconnue.

   Recommandation : si cette association est utilisée, surveiller étroitement l'efficacité clinique et l'innocuité du ticagrélor (C).

5. ↓ possible de la formation du métabolite actif de la ticlopidine due à l'inhibition du CYP 2C9 par l'étravirine et l'éfavirenz. Signification clinique inconnue. Augmentation possible mais probablement non significative de l'étravirine en raison de l'inhibition du CYP 2C19 par la ticlopidine.

   Recommandation : éviter cette association. Choisir une solution de rechange à la ticlopidine ou à l'INNTI, si jugé nécessaire. Surveiller l'efficacité clinique de la ticlopidine.

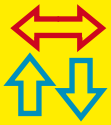
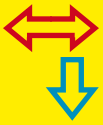
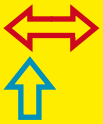
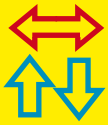
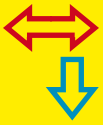
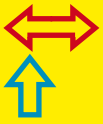
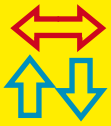
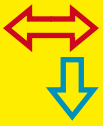
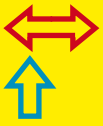
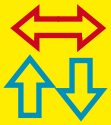
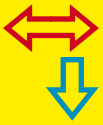
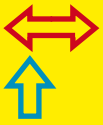
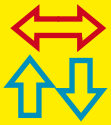
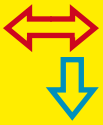
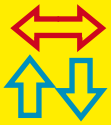
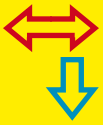
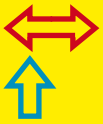
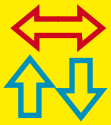
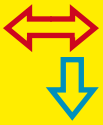
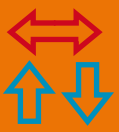
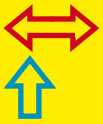
6. Selon les informations disponibles à ce jour, aucune interaction n'est anticipée.

A. Effets indésirables du clopidogrel : saignements, ecchymoses, dyspepsie, diarrhée/constipation, symptôme speudo-grippaux et céphalées.

B. Effets indésirables du prasugrel : saignements inhabituels ou persistants (nez, gencives et vagin), facilité à faire des ecchymoses, anémie, faiblesse, constipation.

C. Effets indésirables du ticagrélor : saignements (épistaxis, hémorragie digestive/cutanée), ecchymoses, dyspnée, céphalées, étourdissements, effets gastro-intestinaux (nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhée ou constipation), bradycardie.

Antiplaquettaires et IP

	Clopidogrel (Plavix)	Prasugrel (Effient)	Ticagrélor (Brilinta)	Ticlopidine (Ticlid)
Atazanavir (Reyataz)	1	3	4	5
Atazanavir/r (Reyataz)	 2	 3	4	 6
Darunavir/r (Prezista)	 2	 3	4	 6
Fosamprénavir/r (Telzir)	 2	 3	4	 6
Lopinavir/r (Kaletra)	 2	 3	4	 6
Nelfinavir (Viracept)	 2	 3	4	5
Saquinavir/r (Invirase)	 2	 3	4	 6
Tipranavir/r (Aptivus)	 2*	 3*	 4*	 6*

r : ritonavir (Norvir)

Légende

1. ↓ possible de la formation du métabolite actif du clopidogrel en raison de l'inhibition du CYP 3A4 par l'atazanavir. À ce jour, aucun cas n'a été rapporté et aucune étude pharmacocinétique n'a été faite. Signification clinique inconnue.

   Dans une étude avec l'érythromycine (inhibiteur du CYP 3A4), on a observé une agrégation plaquettaire de 93 % de base, ensuite une agrégation plaquettaire de 42 % avec l'ajout du clopidogrel et enfin une agrégation plaquettaire de 55 % lorsque le clopidogrel est associé à l'érythromycine. L'auteur conclut que l'ajout d'un inhibiteur du CYP 3A4 peut potentiellement diminuer l'effet antiplaquettaire du clopidogrel. De plus, bien que les résultats soient variables d'une étude à l'autre, plusieurs études rapportent également une perte d'efficacité avec l'association de l'atorvastatine (inhibiteur du CYP 3A4) et du clopidogrel.

   Recommandation : si possible éviter cette association. Surveiller l'efficacité clinique du clopidogrel. Choisir une solution de rechange à l'inhibiteur de la protéase virale ou au clopidogrel, si jugé nécessaire. Par exemple, évaluer selon les informations actualisées dans la littérature, si le prasugrel peut être une solution de rechange.

2. ↓ ou ↑ possible de la formation du métabolite actif du clopidogrel en raison de l'inhibition du CYP 3A4 ou de l'induction du 2C19 par le nelfinavir ou les inhibiteurs de la protéase associés au ritonavir. À ce jour, aucun cas n'a été rapporté et aucune étude pharmacocinétique n'a été faite. Voir commentaire 1 pour l'inhibition potentielle du CYP 3A4.

   Recommandation : si possible éviter cette association. Surveiller l'efficacité clinique et l'apparition d'effets indésirables associés au clopidogrel (A). Choisir une solution de rechange à l'inhibiteur de la protéase ou au clopidogrel, si jugé nécessaire. Par exemple, évaluer selon les informations actualisées dans la littérature, si le prasugrel peut-être une solution de rechange.

3. ↓ suspectée de la formation du métabolite actif du prasugrel en raison de l'inhibition du CYP 3A4. En présence du ritonavir, on pourrait potentiellement voir une augmentation de la formation du métabolite actif du prasugrel en raison de l'induction probable du CYP 2B6.

   Une étude in vitro a démontré une diminution de la formation du métabolite actif lorsque le ritonavir est associé avec le prasugrel. Une étude pharmacocinétique chez des sujets VIH + est présentement en cours.

   En contrepartie, la monographie du produit mentionne qu'on ne s'attend pas à un effet significatif des inhibiteurs du CYP 3A4 sur le métabolisme du prasugrel. Une étude avec le kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP 3A4, n'a pas eu un effet significatif sur la formation du métabolite actif du prasugrel. Seule une diminution de 34 % du Cmax a été observée. De plus, il n'y a pas eu de modification de l'effet du prasugrel sur les plaquettes.

   Recommandation : surveiller l'efficacité clinique et l'apparition d'effets indésirables associés au prasugrel (B) et être à l'affût des nouvelles études qui prendront position concernant cette interaction.

4. ↑ possible du ticagrélor et ↓ possible de son métabolite actif équipotent en raison de l'inhibition du CYP 3A4.

   Dans une étude avec le kétoconazole (puissant inhibiteur), on a observé une augmentation de la SSC du ticagrélor de 140 % et une diminution de son métabolite actif de 89 %. La monographie indique que l'association du ritonavir ou d'un autre puissant inhibiteur du CYP 3A4 tel que l'atazanavir avec le ticagrélor est contre-indiquée.

   Recommandation : tel que recommandé par la monographie, ne pas associer le ticagrélor avec les inhibiteurs de la protéase. Si cette association est utilisée, surveiller étroitement l'efficacité clinique et l'innocuité du ticagrélor (C).

Légende

5. Avec les informations disponibles, aucune interaction cliniquement significative n'est anticipée.

6. ↑ suspectée de la formation du métabolite actif de la ticlopidine en raison de l'induction du CYP 2C19 par le ritonavir. Signification clinique inconnue. À ce jour, aucun cas n'a été rapporté et aucune étude pharmacocinétique n'a été faite.

   Recommandation : surveiller l'apparition d'effets indésirables associés à la ticlopidine (D). Choisir une solution de rechange si jugé nécessaire.

* Le tipranavir/ritonavir a été associé à des cas d'hémorragie intracrânienne. Utiliser prudemment avec les antiplaquettaires.

A. Effets indésirables du clopidogrel : saignements, ecchymoses, dyspepsie, diarrhée/constipation, symptômes pseudo-grippaux et céphalées.

B. Effets indésirables du prasugrel : saignements inhabituels ou persistants (nez, gencives et vagin), facilité à faire des ecchymoses, anémie, faiblesse, constipation.

C. Effets indésirables du ticagrélor : saignements (épistaxis, hémorragie digestive/cutanée), ecchymoses, dyspnée, céphalées, étourdissements, effets gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée ou constipation), bradycardie.

D. Effets indésirables de la ticlopidine : saignements, ecchymoses, effets gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, dyspepsie, douleurs abdominales), éruption cutanée, neutropénie, thrombocytopénie.

Antiplaquettaires et Maraviroc/Raltégravir

	Clopidogrel (Plavix)	Prasugrel (Effient)	Ticagrélor (Brilinta)	Ticlopidine (Ticlid)
Maraviroc (Celsentri)	1	1	1	1
Raltégravir (Isentress)	1	1	1	1

Légende

1. Aucune interaction n'est anticipée.

Métabolisme
Antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARA)

	Substrats Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Inhibiteurs/Inducteurs Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Élimination
Candésartan (Atacand) Pro-médicament	*Hydrolysé en candesartan lors de l'absorption par le tractus gastro-intestinal.* *2C9 et 2C8 (mineurs)*	***Inhibiteur*** *2C9 et 2C8 (faibles)*	***Urine :*** *60 % dont 26 % sous forme de candesartan* ***Fèces :*** *40 %* ***T ½ vie*** *: 9 heures*
Éprosartan (Teveten)	*Ne serait pas métabolisé par les cytochromes*	***Inhibiteur*** *2C9 et 2C8 (faibles)*	***Urine :*** *7 % principalement sous forme inchangée* ***Fèces :*** *90 %* ***T ½ vie*** *: 5 à 9 heures*
Irbésartan (Avapro, Avalide)	*3A4 et 2C9 (mineurs)*	***Inhibiteur*** *2C9 et 2C8 (modérés)*	***Urine :*** *20 %* ***Fèces :*** *80 %* ***T ½ vie*** *: 11 à 15 heures*
Losartan (Cozaar, Hyzaar)	*2C9 (majeur) : métabolite actif, 40 fois plus actif que le losartan* *3A4 (majeur) : métabolite inactif* *P-gp*	***Inhibiteur*** *2C9 et 2C8 (modérés)* *2C19, 3A4 et 1A2 faibles)*	***Urine :*** *35 %* ***Fèces :*** *60 %* ***T ½ vie*** *: 2 heures, métabolite actif 6 à 9 heures*
Olmésartan (Olmetec) Pro-médicament	*OATP1B1* *Hydrolysé en métabolite actif dans le tractus gastro-intestinal*		***Urine :*** *35-50 % sous forme de métabolite actif* ***Fèces :*** *50-60 %* ***T ½ vie*** *: 13 heures*
Telmisartan (Micardis)	*UGT 1A1* *OATP1B3*	***Inhibiteur*** *2C19 (faible)*	***Fèces :*** *97 % sous forme inchangée* ***T ½ vie*** *: 24 heures*
Valsartan (Diovan, Tareg)	*OATP1B1 et MRP2*	***Inhibiteur*** *2C9 ou/et 2C8 (faibles)*	***Urine :*** *13 % principalement sous forme inchangée* ***Fèces :*** *83 %* ***T ½ vie*** *: 6 heures*

Antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARA) et INNTI

	Candésartan (Atacand)	Éprosartan (Teveten)	Irbésartan (Avapro, Avalide)	Losartan (Cozaar, Hyzaar)	Olmésartan (Olmetec)	Telmisartan (Micardis)	Valsartan (Diovan, Tareg)
Éfavirenz (Sustiva, Atripla)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇕ 2	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1
Étravirine (Intelence)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇕ 2	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1
Névirapine (Viramune)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ↓ 3	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1
Rilpivirine (Edurant, Complera)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 4	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1

Légende

1. Selon les informations actuellement disponibles, aucune interaction cliniquement significative n'est anticipée.

2. ↓ ou ↑ possible du losartan ou de son métabolite actif en raison de l'inhibition potentielle au CYP 2C9 et de l'induction possible au CYP 3A4 par l'éfavirenz et l'étravirine. À ce jour, il n'y a aucune information concrète concernant cette interaction.

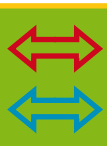
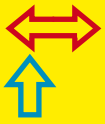
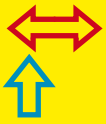
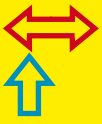
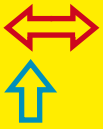
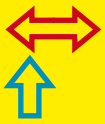
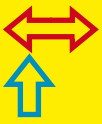
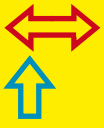
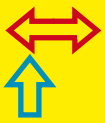
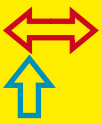
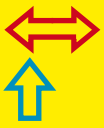
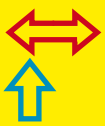
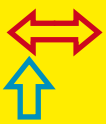
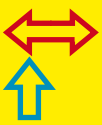
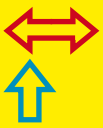
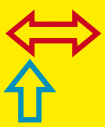
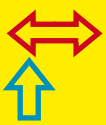
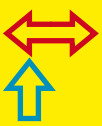
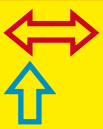
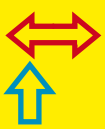
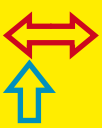
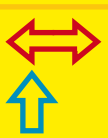
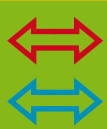
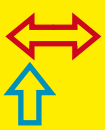
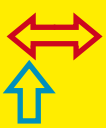
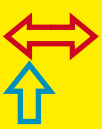
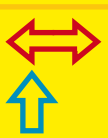
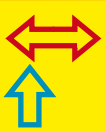
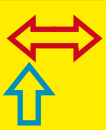
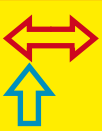
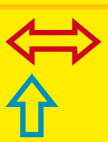
   Recommandation : surveiller l'efficacité clinique et l'apparition d'effets indésirables, et ajuster la dose si nécessaire.

3. ↓ possible du losartan en raison de l'induction potentielle au CYP 3A4 par la névirapine. Par contre, le métabolite actif du losartan au 2C9 pourrait être augmenté. Interaction probablement cliniquement non significative.

   Recommandation : surveiller l'efficacité clinique et ajuster la dose si nécessaire.

4. L'effet d'induction de la rilpivirine sur le CYP 3A4 étant faible, aucune interaction cliniquement significative n'est anticipée.

Antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARA) et IP

	Candésartan (Atacand)	Éprosartan (Teveten)	Irbésartan (Avapro, Avalide)	Losartan (Cozaar, Hyzaar)	Olmésartan (Olmetec)	Telmisartan (Micardis)	Valsartan (Diovan, Tareg)
Atazanavir (Reyataz)	 1	1	1	 2	 4	 4	 5
Atazanavir/r (Reyataz)	1	1	1	 3	4	 4	 5
Darunavir/r (Prezista)	1	1	1	 3	4	 4	 5
Fosamprénavir/r (Telzir)	1	1	1	 3	 4	 4	 5
Lopinavir/r (Kaletra)	1	1	1	 3	 4	 4	 5
Nelfinavir (Viracept)	1	1	1	 2	4	 4	 5
Saquinavir/r (Invirase)	 1	1	1	 3	 4	 4	 5
Tipranavir/r (Aptivus)	1	1	1	 3	 4	 4	 5

R : Ritonavir (Norvir)

LÉGENDE

1. Aucune donnée clinique. Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue.

2. ↑ possible du losartan due à l'inhibition du 3A4/P-gp.

   Recommandation : surveiller l'efficacité clinique et l'apparition d'effets indésirables (A).

3. ↑ possible du losartan due à l'inhibition du CYP 3A4/P-gp et ↑ possible du métabolite actif du losartan en présence du ritonavir en raison de l'induction potentielle du CYP 2C9.

   Recommandation : surveiller l'apparition d'effets indésirables et ajuster la dose si nécessaire (A).

4. ↑ possible du l'olmésartan ou du telmisartan due à l'inhibition potentielle de l'OATP1B1 ou de l'OATP1B3 par les inhibiteurs de la protéase virale. À ce jour, il y a aucune donnée concrète disponible concernant cette interaction.

   Recommandation : surveiller l'efficacité clinique et l'apparition d'effets indésirables (B, C).

5. ↑ possible du valsartan due à l'inhibition potentielle de l'OATP1B1 par les inhibiteurs de la protéase virale. À ce jour, il n' y a aucune donnée concrète disponible concernant cette interaction.

   Recommandation : surveiller l'efficacité clinique et l'apparition d'effets indésirables (D).

A. Effets indésirables de losartan : étourdissements, vertiges, palpitations, céphalées, hypotension orthostatique, troubles du sommeil, somnolence.

B. Effets indésirables de l'olmésartan : étourdissements, vertiges, hypotension, angine de poitrine, bronchite, toux, pharyngite, rhinite, sinusite, effets gastro-intestinaux, douleurs osseuses, hématurie, infection des voies urinaires, douleurs thoraciques, fatigue, syndrome grippal, oedèmes périphériques, élévation de la créatine phosphokinase, hypertriglycéridémie, hyperuricémie, augmentation des enzymes hépatiques.

C. Effets indésirables du telmisartan : Étourdissements, hypotension, céphalées, symptômes pseudo-grippaux, oedème, palpitations, insomnie, troubles gastro-intestinaux (douleur abdominale, diarrhée, constipation, dyspepsie, nausée), arthralgie, myalgie, anxiété, éruption cutanée.

D. Effets indésirables du valsartan : céphalées, vertiges, hypotension orthostatique, rares cas de détérioration de la fonction rénale, hyperkaliémie.

Antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARA) et Maraviroc/Raltégravir

	Candésartan (Atacand)	Éprosartan (Teveten)	Irbésartan (Avapro, Avalide)	Losartan (Cozaar, Hyzaar)	Olmésartan (Olmetec)	Telmisartan (Micardis)	Valsartan (Diovan, Tareg)
Maraviroc (Celsentri)	1	1	1	1	1	1	1
Raltégravir (Isentress)	2	2	2	2	2	2	2

Légende

1. Le maraviroc a eu un effet hypotenseur (surtout à forte dose).

   Recommandation : surveiller l'effet sur la tension artérielle et la survenue d'hypotension orthostatique.

2. Aucune interaction n'est anticipée.

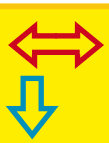
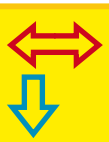
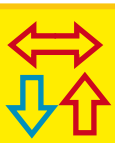
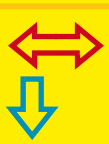
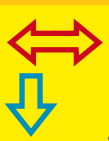
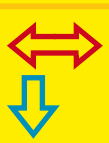
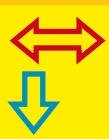
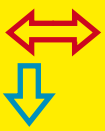
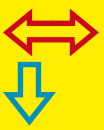
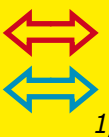
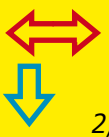
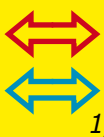
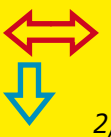
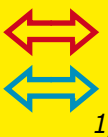
Métabolisme
Antiarythmiques

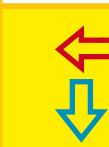
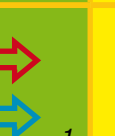
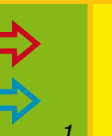
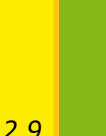
	Substrats Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Inhibiteurs/Inducteurs Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Élimination
Adénosine (Adénocard)	*Métabolisme enzymatique au niveau cellulaire*		***T ½ vie** : moins de 10 secondes*
Amiodarone (Cordarone)	*Métabolite actif N-déséthylamiodarone (DHE) formé au 3A4 et 2C8 (majeurs) 1A2, 2C19 et 2D6 (mineurs)* *P-gp*	***Inhibiteur** 3A4, 2A6, 2C9 et 2D6 (modérés) 1A2, 2B6 et 2C19 (faibles)* *P-gp*	***Urine :** négligeable, moins de 1 %* ***Fèces :** principalement* ***T ½ vie** : 1 semaine à 3 mois moyenne 53 heures*
Digoxine (Lanoxin)	*P-gp et OATP4C1*		***Urine :** 50-70 % sous forme inchangée* ***T ½ vie** : 35 à 40 heures*
Disopyramide (Rythmodan)	*3A4 (majeur)*		***Urine :** 80 % sous forme inchangée* ***Fèces :** 10-15 % sous forme de métabolites* ***T ½ vie :** 10 à 14,5 heures*
Dronédarone (Multaq)	*3A4 (majeur) : métabolite actif (N-débutyle) 3 à 10 fois moins actif que le dronédarone*	***Inhibiteur** 3A4 (modéré) 2D6 (faible)* *P-gp et OAT*	***Urine :** 6 % sous forme de métabolites* ***Fèces :** 84 % sous forme de métabolites* ***T ½ vie** : 25 à 30 heures*
Esmolol (Brevibloc)	*Métabolisé par les estérases érythrocytaires sanguines et/ou tissulaires*		***Urine :** 73-88 % sous forme de métabolites, moins de 2 % sous forme inchangée* ***T ½ vie :** 9 minutes*
Flécaïnide (Tambocor)	*2D6 (majeur) 1A2 (mineur)*	***Inhibiteur** 2D6 (faible)*	***Urine :** 80-90 % dont 10-50 % sous forme inchangée ou de métabolites* ***T ½ vie** : 14 heures*

Métabolisme
Antiarythmiques

	Substrats Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Inhibiteurs/Inducteurs Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Élimination
Ibutilide (Corvert)	*Métabolisme hépatique important. Formation de 8 métabolites dont 1 faiblement actif. Mais selon la monographie le CYP 450 serait peu impliqué*		***Urine :*** *82 % dont 7 % sous forme inchangée* ***Fèces :*** *19 %* ***T ½ vie :*** *2 à 12 heures (moyenne 6 heures)*
Lidocaïne (Xylocaine)	*2D6 et 3A4 (majeurs)* *2C9, 2B6, 2A6 et 1A2 (mineurs)* *Métabolites actifs : monoéthylglycinexylidide et glycinexylidide* *P-gp*	***Inhibiteur*** *1A2 (puissant)* *2D6 et 3A4 (modérés)*	***Urine :*** *90 % sous forme de métabolites et moins de 10 % sous forme inchangée* ***T ½ vie*** *: 1,5 à 2 heures*
Mexilétine (Mexitil)	*1A2 et 2D6 (majeurs)*	***Inhibiteur*** *1A2 (puissant)*	***Urine :*** *8-15 % sous forme inchangée* ***T ½ vie*** *: 8 à 15 heures (moyenne 10 heures)*
Procaïnamide (Pronestyl)	*2D6 (majeur)* *Métabolite actif : N-acétyl procainamide (NAPA) par acétylation*		***Urine :*** *30-60 % sous forme inchangée et 50 % sous forme de NAPA* ***Fèces :*** *moins de 5 % sous forme inchangée* ***T ½ vie*** *: 4 heures*
Propafénone (Rythmol)	*La propafénone possède une activité clinique (bêta-bloqueur et classe 1c) 2D6 (majeur) : 5-hydroxypropafénone (métabolite actif classe 1c)* *1A2 et 3A4 (mineurs) : N-depropylpropafénone (métabolite actif)*	***Inhibiteur*** *2D6 et 1A2 (faibles)* *P-gp*	***Urine :*** *20-40 % sous forme de métabolites et moins de 1 % sous forme inchangée* ***Fèces :*** *sous forme inchangée* ***T ½ vie*** *: 6 heures*
Quinidine (Biquin-Durule, Cardioquine)	*3A4 (majeur)* *2C9 et 2E1 (mineurs)* *P-gp*	***Inhibiteur*** *2D6 et 3A4 (puissants)* *2C9 (faible)* *P-gp, OCT, OATP*	***Urine :*** *50 % dont 15-25 % sous forme inchangée* ***Fèces :*** *moins de 5 % sous formes de métabolites* ***T ½ vie :*** *environ 6 heures*

Antiarythmiques et INNTI

	Adénosine (Adénocard)	Amiodarone (Cordarone)	Digoxine (Lanoxin)	Disopyramide (Rythmodan)	Dronédarone (Multaq)	Esmolol (Brevibloc)	Flécaïnide (Tambocor)
Éfavirenz (Sustiva, Atripla)	1	 3	1	 5	 6	1	1
Étravirine (Intelence)	1	 3	 4	 5	6	1	 7
Névirapine (Viramune)	1	 3	1	 5	6	1	1
Rilpivirine (Edurant, Complera)	 1,2	 2,3	 1,2	 2,5	2,6	1,2	 1,2

	Ibutilide (Corvert)	Lidocaïne (Xylocaine)	Mexilétine (Méxitil)	Procaïnamide (Pronestyl)	Propafénone (Rhythmol)	Quinidine
Éfavirenz (Sustiva, Atripla)	1	 8	9	1	10	11
Étravirine (Intelence)	1	8	9	1	 10	11
Névirapine (Viramune)	1	8	8	1	 10	11
Rilpivirine (Edurant, Complera)	1,2	2,8	2,9	 1,2	2,10	2,11

Légende

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

1. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'est anticipée.

2. La rilpivirine a été associée à un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, ce qui peut augmenter le risque d'arythmie cardiaque. Les renseignements sur le risque d'interaction pharmacodynamique entre la rilpivirine et les médicaments qui allongent l'intervalle QT sont limités et la prudence est de mise.

   Recommandation : la monographie du rilpivirine recommande la prudence quant à l'association de ce dernier avec des médicaments présentant un risque connu de torsades de pointes (voir www.qtdrugs.org) ou en présence de facteurs de risques de dysrythmie (Ex. : QTc supérieur à 500 ms, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, âge avancé, hypokaliémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, bradycadie etc).

3. ↓ suspectée de l'amiodarone et ↑ suspectée du métabolite actif de l'amiodarone en raison de l'induction potentielle du CYP 3A4 par les INNTI. Signification clinique inconnue. L'amiodarone est un inhibiteur du CYP 3A4 et pourrait potentiellement augmenter la concentration des INNTI mais il est peu probable que cette augmentation soit cliniquement significative.

   Recommandation : surveiller l'efficacité clinique et ajuster la dose si nécessaire.

4. ↑ possible de la concentration de la digoxine lorsque combinée à l'étravirine en raison de l'inhibition possible de la P-gp. Par contre, on ne s'attend pas à une interaction cliniquement significative et aucun ajustement de dose de la digoxine n'est suggéré.

   Recommandation : surveiller la digoxinémie à l'état d'équilibre (3 à 7 jours) et l'apparition d'effets indésirables (A).

5. ↓ suspectée du disopyramide en raison de l'induction potentielle du CYP 3A4 par les INNTI. Interaction non documentée et signification clinique inconnue.

   Recommandation : surveiller l'efficacité clinique et ajuster la dose si nécessaire.

6. ↓ suspectée de la drodénarone en raison de l'induction potentielle du CYP 3A4 par les INNTI. La drodénarone est un inhibiteur modéré du CYP 3A4 et pourrait potentiellement augmenter la concentration des INNTI mais la signification clinique est inconnue.

   Recommandation : utiliser avec prudence. Surveiller l'efficacité clinique et ajuster la dose si nécessaire.

7. ↓ possible de la flécaïnide lorsque combiné à l'étravirine, tel que rapporté dans la monographie de l'étravirine.

   Recommandation : La monographie recommande la prudence lorsque ces médicaments sont co-administrés. Surveiller l'efficacité clinique et ajuster la dose si nécessaire.

8. ↓ suspectée de la lidocaïne en raison de l'induction potentielle du CYP 3A4 par les INNTI. Signification clinique inconnue. La lidocaïne est un inhibiteur du CYP 3A4 et pourrait potentiellement augmenter la concentration des INNTI mais il est peu probable que cette augmentation soit cliniquement significative.

   Recommandation : surveiller l'efficacité clinique et ajuster la dose si nécessaire.

9. Selon les informations disponibles sur le métabolisme de la mexilétine, aucune interaction n'est anticipée avec les INNTI.

10. ↓ suspectée de la propafénone en raison de l'induction potentielle du CYP 3A4 par les INNTI. Par contre, le CYP 3A4 ne serait qu'une voie métabolique mineur pour la propafénone. Signification clinique inconnue.

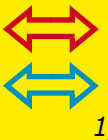
    Recommandation : surveiller l'efficacité clinique et ajuster la dose si nécessaire.

11. ↓ suspectée de la quinidine en raison de l'induction potentielle du CYP 3A4 par les INNTI. Signification clinique inconnue. La quinidine est un inhibiteur du CYP 3A4 et pourrait potentiellement augmenter la concentration des INNTI mais il est peu probable que cette augmentation soit cliniquement significative.

    Recommandation : surveiller l'efficacité clinique et ajuster la dose si nécessaire.

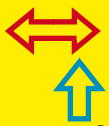
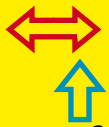
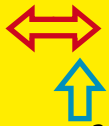
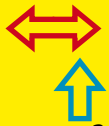
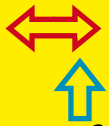
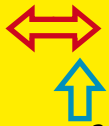
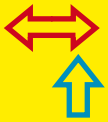
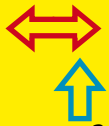
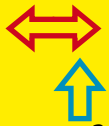
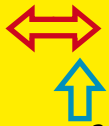
A. Effets indésirables de la digoxine : effets gastro-intestinaux (malaises abdominaux, nausée/vomissements, diarrhée, anorexie, dyspepsie), effets sur le système nerveux central, troubles de la vision, fatigue, céphalées, bradycardie et troubles du rythme.

Antiarythmiques et IP

	Adénosine (Adénocard)	Amiodarone (Cordarone)	Digoxine (Lanoxin)	Disopyramide (Rythmodan)	Dronédarone (Multaq)	Esmolol (Brevibloc)	Flécaïnide (Tambocor)
Atazanavir (Reyataz)	1,2	2,3	2,4	2,5	2,6	1,2	1,2
Atazanavir/r (Reyataz)	 1,2	2,3	2,4	2,5	2,6	1,2	2,7
Darunavir/r (Prézista)	1,2	2,3	2,4b	2,5	2,6	1,2	2,7
Fosamprénavir/r (Telzir)	1,2	2,3	2,4	2,5	2,6	1,2	2,7
Lopinavir/r (Kalétra)	1,2	2,3	2,4c	2,5	2,6	1,2	2,7
Nelfinavir (Viracept)	1,2	2,3	2,4	2,5	2,6	1,2	1,2
Saquinavir/r (Invirase)	1,2	2,3	2,4d	2,5	2,6	1,2	2,7
Tipranavir/r (Aptivus)	1,2	2,3	2,4e	2,5	2,6	1,2	2,7

R : Ritonavir (Norvir)

Antiarythmiques et IP

	Ibutilide (Corvert)	Lidocaïne (Xylocaine)	Mexilétine (Méxitil)	Procaïnamide (Pronestyl)	Propafénone (Rhythmol)	Quinidine
Atazanavir (Reyataz)	2,8	2,9	1,2	1,2	 2,12	 2,13
Atazanavir/r (Reyataz)	2,8	2,9	2,10	2,11	2,12	 2,13
Darunavir/r (Prézista)	2,8	2,9	2,10	2,11	2,12	 2,13
Fosamprénavir/r (Telzir)	2,8	2,9	2,10	2,11	2,12	 2,13
Lopinavir/r (Kalétra)	2,8	2,9	2,10	2,11	2,12	 2,13
Nelfinavir (Viracept)	2,8	2,9	1,2	1,2	 2,12	 2,13
Saquinavir/r (Invirase)	2,8	2,9	2,10	2,11	2,12	 2,13
Tipranavir/r (Aptivus)	2,8	2,9	2,10	2,11	2,12	 2,13

Légende

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

1. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'est attendue.

2. Augmentation potentielle du risque d'allongement de l'espace PR ou QTc.

   On a observé dans des études de cohorte ou des rapports de cas une augmentation de l'intervalle PR ou QTc à l'ECG, des blocs auriculo-ventriculaires ou des blocs de branche et de rares cas de torsades de pointes avec les inhibiteurs de la protéase virale. Cependant, les bénéfices de l'utilisation des inhibiteurs de la protéase surpassent le risque associé à cet effet.

   Avec tous les antiarrythmiques, on recommande d'éviter de les associer avec d'autres médicaments, à risque d'augmenter l'intervalle QT (voir : www.qtdrugs.org). Particulièrement chez les patients avec un QTc de base augmenté ou des facteurs de risques de dysrythmie (patients avec des troubles de conduction, des maladies cardiaques ischémiques, des cardiomyopathies, en présence d'une hypocalcémie, d'une hypokalémie ou d'une hypomagnésémie réfractaire, de bradycardie, d'un intervalle QT de départ supérieur à 500 ms). Le risque est d'autant plus grand puisque les IP peuvent diminuer le métabolisme de la majorité des antiarythmiques.

3. ↑ suspectée de l'amiodarone et ↓ suspectée du métabolite actif de l'amiodarone en raison de l'inhibition potentielle du CYP 3A4 ou de l'inhibition de la P-gp par les IP. Signification clinique inconnue. Selon la monographie de l'amiodarone, il y a eu un rapport de cas avec l'indinavir où une augmentation sérique de l'amiodarone a été observée. L'amiodarone est un inhibiteur du CYP 3A4 et pourrait potentiellement augmenter la concentration des IP mais il est peu probable que cette augmentation soit cliniquement significative.

   Recommandation : la plupart des monographies recommandent d'éviter l'association de l'amiodarone avec les IP. Si elle doit être donnée, débuter avec une faible dose ou diminuer la dose si le patient prend déjà l'amiodarone. Surveiller l'efficacité, l'apparition d'effets indésirables (A) et ajuster la dose si nécessaire. Suivi de l'ECG.

   NB. : La demi-vie de l'amiodarone étant longue et variable, le risque d'une interaction n'existe pas seulement durant le traitement concomitant, mais également après l'arrêt de l'amiodarone.

4. ↑ suspectée ou documentée de la digoxine en raison de l'inhibition potentielle de la P-gp (diminution de la clairance rénale) par les inhibiteurs de la protéase virale.

   a. ↑ 1,2 de la SSC de la digoxine po et ↑ 1,9 fois de la SSC de la digoxine IV a été observée avec le ritonavir administré seul.
   b. ↑ 1,4 fois de la SSC de la digoxine avec le darunavir/ritonavir.
   c. ↑ 1,8 fois de la SSC de la digoxine avec le lopinavir/ritonavir
   d. ↑ 1,5 fois de la SSC de la digoxine avec le saquinavir/ritonavir
   e. ↑ 1,9 fois de la SSC de la digoxine avec le tipranavir/ritonavir avec la première dose de tipranavir/ritonavir et par la suite aucun effet lorsque la concentration du tipranavir/ritonavir à l'équilibre est atteinte.

   Recommandation : débuter avec une faible dose ou diminuer la dose de moitié si le patient prend déjà la digoxine. Surveiller l'efficacité, l'apparition d'effets indésirables (B) et ajuster la dose si nécessaire. Suivi de l'ECG. Surveiller la digoxinémie à l'état d'équilibre (3 à 7 jours). Suivi de l'ECG.

Légende

5. ↑ possible du disopyramide en raison de l'inhibition potentielle du CYP 3A4 par les inhibiteurs de la protéase virale. La monographie mentionne ne pas être certaine du métabolisme au CYP 3A4 pour le disopyramide. Par contre, elle rapporte des cas où la combinaison avec l'érythromycine (puissant inhibiteur du CYP 3A4) a provoqué une tachycardie ventriculaire polymorphe, un allongement de l'intervalle QTc ainsi qu'une augmentation de la concentration du disopyramide.

   Recommandation : éviter cette association. Si l'association ne peut être évitée, débuter avec une faible dose ou diminuer la dose si le patient prend déjà le disopyramide. Surveiller l'efficacité, l'apparition d'effets indésirables (C) et ajuster la dose si nécessaire. Surveiller l'ECG.

6. ↑ possible de la SSC de la dronédarone en présence des IP en raison de l'inhibition du 3A4 par ces derniers. On a observé avec le kétoconazole (puissant inhibiteur du 3A4) une augmentation de 17 fois la SSC du dronédarone. On s'attend à un effet semblable avec le ritonavir et l'atazanavir. Bien que le dronédarone soit un inhibiteur du CYP 3A4, on ne s'attend pas à que ce dernier ait un effet cliniquement significatif sur la concentration plasmatique de l'inhibiteur de la protéase virale.

   La monographie 2011 contre-indique le ritonavir avec le dronédarone.
   La monographie recommande de cesser le dronédarone si le QTc s'élève à 500 ms ou plus durant le traitement.

   Recommandation : éviter cette association. Si elle doit être donnée, débuter avec une faible dose ou diminuer la dose si le patient prend déjà la dronédarone. Surveiller étroitement l'efficacité, l'apparition d'effets indésirables (D) et ajuster la dose si nécessaire. Le suivi de l'ECG serait souhaitable.

7. ↑ possible de la SSC de la flécaïnide en présence des IP associés au ritonavir en raison de l'inhibition potentielle du CYP 2D6.

   Recommandation : éviter cette association. Si l'association ne peut être évitée, débuter avec une faible dose ou diminuer la dose si le patient prend déjà la flécaïnide. Surveiller l'efficacité, l'apparition d'effets indésirables (E) et ajuster la dose si nécessaire. Le suivi de l'ECG est souhaitable.

8. Puisque le cytochrome P450 n'est pas impliqué dans le métabolisme de l'ibutilide, on ne s'attend pas à des interactions cliniquement significatives avec les inhibiteurs de la protéase. L'utilisation de l'ibutilide est déconseillée chez les patients dont l'intervalle QTc supérieur à 440 ms.

9. ↑ possible de la lidocaïne en raison de l'inhibition potentielle du CYP 3A4/CYP 2D6 par les IP. Aucun effet significatif attendu sur la concentration plasmatique de l'inhibiteur de la protéase virale, bien que la lidocaïne soit connu comme un inhibiteur du CYP 3A4.

   Recommandation : éviter cette association. Si l'association ne peut être évitée, débuter avec une faible dose de la lidocaine. Surveiller l'efficacité, l'apparition d'effets indésirables (F) et ajuster la dose si nécessaire. Le suivi de l'ECG est souhaitable.

10. ↑ possible de la mexilétine en présence des IP associés au ritonavir en raison de l'inhibition du CYP 2D6.

    Recommandation : éviter cette association. Si l'association ne peut être évitée, débuter avec une faible dose de la méilétine. Surveiller l'efficacité, l'apparition d'effets indésirables (G) et ajuster la dose si nécessaire. Le suivi de l'ECG est souhaitable.

11. ↑ possible de la procaïnamide en présence des IP associés au ritonavir en raison de l'inhibition potentielle du CYP 2D6.

    Recommandation : éviter cette association. Si l'association ne peut être évitée, débuter avec une faible dose de la procaïnamide. Surveiller l'efficacité, l'apparition d'effets indésirables (H) et ajuster la dose si nécessaire. Le suivi de l'ECG est souhaitable.

12. ↑ possible de la SSC du propafénone en présence des IP associés au ritonavir en raison de l'inhibition potentielle du CYP 2D6. ↑ possible de la propafénone avec l'atazanavir et nelfinavir en raison de l'inhibition du CYP 3A4.

    Recommandation : éviter cette association. Si l'association ne peut être évitée, débuter avec une faible dose de propafénone. Surveiller l'efficacité, l'apparition d'effets indésirables (I) et ajuster la dose si nécessaire. Le suivi de l'ECG est souhaitable.

13. ↑ possible de la SSC d la quinidine en présence des IP en raison de l'inhibition potentielle du CYP 3A4.

    Recommandation : éviter cette association. Si l'association ne peut être évitée, débuter avec une faible dose de quinidine. Surveiller l'efficacité, l'apparition d'effets indésirables (J) et ajuster la dose si nécessaire. Le suivi de l'ECG est souhaitable.

A. **Effets indésirables de l'amiodarone :** effets gastro-intestinaux (nausées/vomissements, anorexie et constipation), fatigue, effets sur le SNC (troubles de la coordination/ataxie/céphalées, étourdisements/ insomnie, etc.), anomalies hépatiques, photosensibilité, hypo et hyperthyroïdie, altération de l'odorat, faiblesse musculaire, neuropathie, fibrose pulmonaire, dépôts cornéens/ troubles de la vision, coloration gris-bleue de la peau, bradycardie, troubles de conduction.

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

C. **Effets indésirables de la disopyramide :** effets anticholinergiques (bouche sèche, rétention urinaire, constipation, vision brouillée, sécheresse des yeux), effets gastro-intestinaux (nausées/vomissements, altération du goût, diarrhée, anorexie), étourdissements, somnolence, vertiges, prurit, effets cardiaques (hypotension, insuffisance cardiaque, œdème), allongement du QRS et de l'intervalle QT, torsade de pointe.

D. **Effets indésirables de la dronédarone :** effets gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleurs abdominales), fatigue, asthénie, bradycardie, éruption cutanée et prurit, augmentation de l'intervalle QTc.

E. **Effets indésirables de la flécaïnide :** étourdissements, troubles visuels, vertiges, dyspnée, nausées, palpitations, douleurs thoraciques, œdème, troubles du rythme, angine, effets proarythmiques, céphalées, fatigue, asthénie, tremblements, nervosité, paresthésie et éruption cutanée.

F. **Effets indésirables de la lidocaïne :** étourdissements, effets gastro-intestinaux (nausées, vomissements), somnolence, hypo ou hypertension, difficulté à parler, confusion, engourdissements périoraux, tinnitus, peu d'effet sur l'intervalle PR, le QRS et l'intervalle QT.

Légende

G. **Effets indésirables de la mexilétine :** malaises abdominaux, nausées/vomissements, sensation de tête légère, nervosité, ataxie, céphalées, tremblements, étourdissements, troubles de la vision, nystagmus, confusion, démarche chancelante, convulsions, hypotension, paresthésie, acouphènes, allongement du QRS et de l'intervalle QT.

H. **Effets indésirables de la procaïnamide :** effets anticholinergiques, syndrome du lupus érythémateux, dépression, psychose, allongement du QRS et de l'intervalle QT, torsade de pointe.

I. **Effets indésirables de la propafénone :** étourdissements, effets gastro-intestinaux (nausées/vomissements, altération du goût, constipation), fatigue, vertiges, dyspnée, céphalées, vision brouillée, paresthésies, hypotension, bradycardie, effets inotrope négatif, asthme, effets proarythmiques.

J. **Effets indésirables de la quinidine :** diarrhée, nausées/vomissements, douleurs abdominales, anorexie, goût amer, effets anticholinergiques, céphalées, troubles de vision et d'audition (acouphènes), réaction d'hypersensibilité (fièvre, rash et thrombocytopénie), troubles du rythme, allongement du QRS et de l'intervalle QT, torsades de pointes (2-10 %).

Antiarythmiques et Maraviroc/Raltégravir

	Adénosine (Adénocard)	Amiodarone (Cordarone)	Digoxine (Lanoxin)	Disopyramide (Rythmodan)	Dronédarone (Multaq)	Esmolol (Brevibloc)	Flécaïnide (Tambocor)
Maraviroc (Celsentri)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ↑ 2	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1
Raltégravir (Isentress)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1

	Ibutilide (Corvert)	Lidocaïne (Xylocaine)	Mexilétine (Méxitil)	Procaïnamide (Pronestyl)	Propafénone (Rhythmol)	Quinidine	Flécaïnide (Tambocor)
Maraviroc (Celsentri)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1
Raltégravir (Isentress)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1

Légende

1. Aucune interaction n'est anticipée.

2. ↑ possible de la concentration de la digoxine lorsque combinée à le maraviroc en raison de l'inhibition possible de la P-gp. Par contre, on ne s'attend pas à une interaction cliniquement significative et aucun ajustement de dose de la digoxine n'est suggéré.

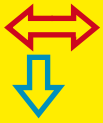
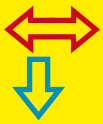
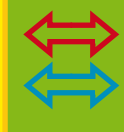
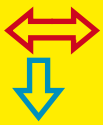
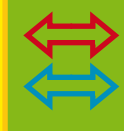
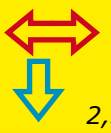
   Recommandation : surveiller la digoxinémie à l'état d'équilibre (3 à 7 jours) et l'apparition d'effets indésirables (A).

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

Métabolisme
Bêtabloquants

	Substrats Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Inhibiteurs/Inducteurs Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Élimination
Acébutolol (Sectral)	*Substrat ?* *1er passage hépatique important : métabolite actif (diacétol)*	***Inhibiteur*** *2D6 (faible)*	***Urine :*** *30-40 % sous forme de diacétol* **Fèces :** *50-60 %* ***T ½ vie*** *: 3 à 4 heures*
Bisoprolol (Monocor)	*3A4 (majeur)* *2D6 (mineur)*		***Urine :*** *50 % sous forme inchangée* ***Fèces :*** *moins de 2 %* ***T ½ vie :*** *9 à 12 heures*
Carvédilol (Coreg)	*2D6, 2C9 et 3A4 (majeurs) : métabolites actifs, le 4-hydroxyphényl a un effet 13 fois plus important que celui de la molécule mère* *2E1 et 1A2 (mineurs)* *P-gp*	***Inhibiteur*** *P-gp*	***Fèces :*** *principalement* ***T ½ vie*** *: 7 à 10 heures*
Labétalol (Trandate)	*2D6 (mineur)* *UGT*	***Inhibiteur*** *2D6 (faible)*	***Urine :*** *55-60 % sous forme de métabolites glucuronoconjugés et moins de 5 % sous forme inchangée* ***T ½ vie*** *: 6 à 8 heures*
Métoprolol (Lopressor)	*2D6 (majeur)* *2C19 (mineur)*	***Inhibiteur*** *2D6 (faible)*	***Urine :*** *5-10 % sous forme inchangée* ***T ½ vie*** *: 3 à 7 heures*
Pindolol (Visken)	*2D6 (majeur)*	***Inhibiteur*** *2D6 (faible)*	***Urine :*** *35- 40 % sous forme inchangée* ***Fèces :*** *6-9 %* ***T ½ vie*** *: 3 à 4 heures*
Propranolol (Inderal)	*1A2 et 2D6 (majeurs)* *3A4 et 2C19 (mineurs)* *Métabolites actifs et inactifs*	***Inhibiteur*** *1A2 et 2D6 (faibles) : 4 hydroxypropanolol (actif)* *P-gp*	***Urine :*** *96-99 % sous forme de métabolites, moins de 1 % sous forme inchangée* ***T ½ vie*** *: 3 à 4 heures*
Timolol (Blocadren)	*2D6 (majeur)*	***Inhibiteur*** *2D6 (faible)*	***Urine :*** *15-20 % sous forme inchangée* ***T ½ vie*** *: 4 à 5 heures*

Bêtabloquants et INNTI

	Acébutolol (Sectral)	Bisoprolol (Monocor)	Carvédilol (Coreg)	Labétalol (Trandate)	Métoprolol (Lopressor)	Propranolol (Indéral)	Pindolol (Visken)	Timolol (Blocadren)
Éfavirenz (Sustiva, Atripla)	1	 2	1	1	1	1	1	1
Étravirine (Intelence)	1	 2	 1	1	1	1	1	1
Névirapine (Viramune)	1	 2	 1	1	1	1	1	1
Rilpivirine (Edurant, Complera)	1,3	 2,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3

Légende

Il a y a peu d'information dans la littérature concernant les interactions entre les bêtabloquants et les antirétroviraux. Les informations présentées ici ne sont que des extrapolations selon le métabolisme de chacun des agents.

1. Selon les voies métaboliques connues, aucune interaction cliniquement significative n'est suspectée.

2. ↓ suspectée du bisoprolol en raison de l'induction possible du CYP 3A4.

   Recommandation : surveiller l'efficacité clinique et ajuster la dose si nécessaire.

3. La rilpivirine a été associée à un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, ce qui peut augmenter le risque d'arythmie cardiaque. Les renseignements sur le risque d'interaction pharmacodynamique entre la rilpivirine et les médicaments qui allongent l'intervalle QT sont limités et la prudence est de mise.

   Recommandation : la monographie du rilpivirine recommande la prudence quant à l'association de ce dernier avec des médicaments présentant un risque connu de torsades de pointes (voir www.qtdrugs.org) ou en présence de facteurs de risques de dysrythmie (Ex. : QTc supérieur à 500 ms, insuffi sance cardiaque, infarctus du myocarde, âge avancé, hypokaliémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, bradycadie etc).

Il est à noter que l'aténolol (Tenormin), le nadolol (Corgard) et le sotalol (Sotacor) ne sont pas métabolisés au foie. Ils sont strictement éliminés par la voie rénale. Aucune interaction avec les INNTI n'est anticipée avec ces 3 bêtabloquants.

Bêtabloquants et IP

	Acébutolol (Sectral)	Bisoprolol (Monocor)	Carvédilol (Coreg)	Labétalol (Trandate)	Métoprolol (Lopressor)	Pindolol (Visken)	Propranolol (Inderal)	Timolol (Blocadren)
Atazanavir (Reyataz)	1,2	1,2	1,2	2	2	2	2	2
Atazanavir/r (Reyataz)	1,2	1,2	1,2	2,4	1,2,6	1,2	2,4	1,2
Darunavir/r (Prézista)	1,2	1,2	1,2	2,4	1,2,6	1,2	2,4	1,2
Fosamprénavir/r (Telzir)	1,2	2,3	2,3	2,4	1,2,6	1,2	2,4	1,2
Lopinavir/r (Kalétra)	1,2	1,2	1,2	2,4	1,2,6	1,2	2,4	1,2
Nelfinavir (Viracept)	1,2	1,2	1,2	2,5	2	2	2	2
Saquinavir/r (Invirase)	1,2	1,2	1,2	2,4	1,2,6	1,2	2,4	1,2
Tipranavir/r (Aptivus)	1,2	2,3	2,3	2,4	1,2,6	1,2	2,4	1,2

R : Ritonavir (Norvir)

LÉGENDE

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

1. ↑ suspectée des bêtabloquants en raison de l'inhibition potentielle du métabolisme hépatique des bêtabloquants (CYP 2D6, CYP 3A4 ou P-gp) par le ritonavir, l'atazanavir ou le nelfinavir.

   Recommandation : Débuter avec une dose plus faible ou diminuer la dose si le patient est déjà sous bêtabloquants. Surveiller la tension artérielle, la fréquence cardiaque et les effets indésirables associés aux bêtabloquants (A). Ajuster la dose si nécessaire.

2. Risque d'allongement de l'intervalle PR ou QT. On a observé dans des études de cohortes et des rapports de cas une augmentation de l'intervalle PR ou QT de l'ECG, des blocs auriculo-ventriculaires, blocs de branche et de rares cas de torsades de pointes avec les inhibiteurs de la protéase. Cependant, les bénéfices de l'utilisation des inhibiteurs de la protéase surpassent le risque associé à cet effet.

   Recommandation : être prudent avec l'association des IP avec d'autres médicaments à risque de torsade de pointe (voir : www.qtdrugs.org) chez les patients avec des troubles de conduction, des maladies cardiaques ischémiques, des cardiomyopathies, en présence d'une hypocalcémie, d'une hypokaliémie ou d'une hypomagnésémie réfractaire, de bradycardie, d'un intervalle QT de départ supérieur à 500 ms ou en présence d'autres médicaments qui peuvent augmenter l'intervalle QT ou PR. Toutefois si l'association ne peut être évitée, si possible, effectuer un ECG avant et après l'association.

3. ↑ ou ↓ possible du bêtabloquant en raison de l'effet d'inhibition ou d'induction avec le fosamprénavir/r et le tipranavir/r.

   Recommandation : exercer un monitorage et ajuster la dose si nécessaire.

4. ↑ ou ↓ possible du bêtabloquant en raison de l'effet d'inhibition au CYP 2D6 ou l'induction de la conjugaison UGT (induction du métabolisme du labétalol) ou du CYP 1A2 (induction du métabolisme du propranolol). L'effet net est difficile à prédire.

   Recommandation : exercer un monitorage et ajuster la dose si nécessaire.

5. ↓ possible du bêtabloquant en raison de l'induction possible de la conjugaison UGT avec le nelfinavir.

   Recommandation : exercer un monitorage et ajuster la dose si nécessaire.

6. Selon la monographie, le métoprolol est contre-indiqué avec les antirétroviraux inhibiteurs du CYP 2D6.

Il est à noter que l'aténolol (Tenormin), le nadolol (Corgard) et le sotalol (Sotacor) ne sont pas métabolisés au foie. Ils sont strictement éliminés par la voie rénale. Aucune interaction pharmacocinétique n'est anticipée avec les IP. Cependant, le risque d'allongement de l'intervalle PR ou QT s'applique également à ces agents.

A. Effets indésirables associés aux bêtabloquants : fatigue, insomnie, cauchemars, étourdissements, céphalées, effets gastro-intestinaux, arthralgie, asthénie, hypotension, bradycardie, œdème périphérique, dépression, hallucination, bronchospame, claudication, extrémités froides.

Bêtabloquants et Maraviroc/Raltégravir

	Acébutolol (Sectral)	Bisoprolol (Monocor)	Carvédilol (Coreg)	Labétalol (Trandate)	Métoprolol (Lopressor)	Propranolol (Indéral)	Pindolol (Visken)	Timolol (Blocadren)
Maraviroc (Celsentri)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1
Raltégravir (Isentress)	⇔ ⇔ 2	⇔ ⇔ 2	⇔ ⇔ 2	⇔ ⇔ 2	⇔ ⇔ 2	⇔ ⇔ 2	⇔ ⇔ 2	⇔ ⇔ 2

Légende

Il a y peu d'information dans la littérature concernant les interactions entre les bêtabloquants et les antirétroviraux. Les informations présentées ici sont des extrapolations selon le métabolisme de chacun des agents.

1. Puisque le maraviroc a eu un effet hypotenseur (surtout à forte dose), on peut suspecter un effet additif possible.

   Recommandation : surveiller l'effet sur la tension artérielle et la survenue d'hypotension orthostatique.

2. Aucune étude à ce jour. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'est anticipée.

Métabolisme
Bloqueurs des canaux calciques (BCC)

	Substrats Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Inhibiteurs/Inducteurs Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Élimination
Amlodipine (Norvasc)	*3A4 (majeur) :* *métabolites inactifs*	***Inhibiteur*** *1A2 (modéré)* *2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 3A4 et 2D6 (faibles)*	***Urine :*** *principalement (60 % sous forme de métabolites et 10 % sous forme inchangée)* ***T ½ vie :*** *30 à 50 heures*
Diltiazem (Cardizem, Tiazac)	*3A4 (majeur)* *2D6 et 2C9 (mineurs)* ***Désacétyldiltiazem*** *(métabolite actif ayant 25-50 % du pouvoir du diltiazem)* ***N-monodesméthyldiltiazem*** *(métabolite actif ayant 20 % du pouvoir du diltiazem)* *P-gp*	***Inhibiteur*** *3A4 (modéré)* *2D6 et 2C9 (faibles)*	***Urine :*** *2-4 % sous forme inchangée et 6 à 7 % sous forme de métabolite* ***Fèces*** ***T ½ vie :*** *3,5 à 6 heures*
Félodipine (Renedil, Plendil)	*3A4 (majeur)*	***Inhibiteur*** *2C8 (modéré)* *2C9, 3A4 et 2D6 (faibles)*	***Urine :*** *principalement dont 70 % sous forme de métabolites* ***Fèces :*** *10 %* ***T ½ vie :*** *11 à 16 heures*
Nifédipine (Adalat)	*3A4 (majeur)* *2D6, 1A2 et 2A6 (mineurs)*	***Inhibiteur*** *1A2 (modéré)* *2C9, 3A4 et 2D6 (faibles)*	***Urine :*** *60 à 80 % sous forme de métabolites* ***Fèces : :*** *possiblement par élimination biliaire* ***T ½ vie :*** *2 à 5 heures*
Nimodipine (Nimotop)	*3A4 (majeur)*		***Urine :*** *50 % sous forme de métabolites* ***Fèces :*** *32 %* ***T ½ vie :*** *1 à 2 heures*
Vérapamil (Isoptin)	*3A4 (majeur)* *1A2, 2B6, 2C9, 2C18, 2C8 et 2E1 (faibles)* *P-gp*	***Inhibiteur*** *3A4 (modéré)* *1A2, 2D6 et 2C9 (faibles)* *P-gp*	***Urine :*** *principalement dont 3 à 4 % sous forme inchangée* ***T ½ vie*** *: 3 à 7 heures*

Bloqueurs des canaux calciques et IP

	Dihydropyridines				Phénylalkylamine	Benzothiazépine
	Amlodipine (Norvasc)	Nifédipine (Adalat)	Nimodipine (Nimotop)	Félodipine (Renedil, Plendil)	Vérapamil (Isoptin)	Diltiazem (Cardizem, Tiazac)
Atazanavir (Reyataz)	⇔ ⇑ 1	⇔ ⇑ 1	⇔ ⇑ 3	⇔ ⇑ 1	⇔ ⇑ 1,4	⇔ ⇑ 1,4,5
Atazanavir/r (Reyataz)	⇔ ⇑ 1	⇔ ⇑ 1	⇔ ⇑ 3	⇔ ⇑ 1	⇔ ⇑ 1,4	⇔ ⇑ 1,4
Darunavir/r (Prezista)	⇔ ⇑ 1	⇔ ⇑ 1	⇔ ⇑ 3	⇔ ⇑ 1	⇔ ⇑ 1,4	⇔ ⇑ 1,4
Fosamprénavir/r (Telzir)	⇔ ⇑ 1	⇔ ⇑ 1	⇔ ⇑ 3	⇔ ⇑ 1	⇔ ⇑ 1,4	⇔ ⇑ 1,4
Lopinavir/r (Kaletra)	⇔ ⇑ 1	⇔ ⇑ 1,2	⇔ ⇑ 3	⇔ ⇑ 1	⇔ ⇑ 1,4	⇔ ⇑ 1,4
Nelfinavir (Viracept)	⇔ ⇑ 1	⇔ ⇑ 1,2	⇔ ⇑ 3	⇔ ⇑ 1	⇔ ⇑ 1,4	⇔ ⇑ 1,4
Saquinavir/r (Invirase)	⇔ ⇑ 1	⇔ ⇑ 1	⇔ ⇑ 3	⇔ ⇑ 1	⇔ ⇑ 1,4	⇔ ⇑ 1,4
Tipranavir/r (Aptivus)	⇔ ⇑ 1	⇔ ⇑ 1	⇔ ⇑ 3	⇔ ⇑ 1	⇔ ⇑ 1,4	⇔ ⇑ 1,4

R : Ritonavir (Norvir)

LÉGENDE

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

1. ↑ suspectée des BCC en raison de l'inhibition potentielle du métabolisme hépatique des BCC (CYP3A4) par les IP. Utiliser avec précaution. Bien que les BCC soient pour certains inhibiteurs du CYP 3A4, on prévoit une augmentation cliniquement significative des IP.

   Une étude a été faite avec l'association indinavir/ritonavir avec l'amlodipine chez des sujets VIH négatif. On a observé une ↑ de 90 % de l'amlodipine.

   Une étude avec indinavir/ritonavir et diltiazem a démontré une ↑ de 26,5 % du diltiazem et une ↑ de 102 % du métabolite actif, le désacétyldiltiazem. Aucun effet sur l'indinavir n'a été observé.

   Recommandation : débuter avec une dose plus faible ou diminuer la dose si le patient est déjà sous BCC. Suivre la tension artérielle, la fréquence cardiaque et les effets indésirables des BCC (A). Ajuster la dose selon l'effet clinique et l'apparition d'effets indésirables.

2. Un rapport de cas où l'association du nelfinavir et de la nifédipine longue action et de l'aténolol a été rapporté. Le patient connu avec pathologies cardiaques préexistantes a développé de l'hypotension orthostatique symptomatique, de la fatigue, des étourdissements et un bloc cardiaque complet suivant le début de la nifédipine. Le nelfinavir a été cessé et les symptômes ont disparu 24 heures après l'arrêt de ce dernier. Plus tard le nelfinavir a été repris et les symptômes ont repris.

   Dans un autre rapport de cas d'association du lopinavir/ritonavir et de la nifédipine longue action, le patient a développé une hypotension et une insuffisance rénale progressive. Il y a eu résolution à l'arrêt du traitement. Les mêmes symptômes avec oedème sont revenus quelques années plus tard lorsque l'association lopinavir/ritonavir et nifédipine a été reprise.

3. Selon la monographie la nimodipine est contre-indiquée avec les antirétroviraux inhibiteurs du CYP 3A4 puisque le métabolisme de cette dernière dépend uniquement du CYP 3A4.

   Recommandation : débuter avec une dose plus faible ou diminuer la dose si le patient est déjà sous BCC. Suivre la tension artérielle, la fréquence cardiaque et les effets indésirables des BCC (A). Ajuster la dose selon l'effet clinique et l'apparition d'effets indésirables.

4. Risque d'allongement de l'intervalle PR ou QT. On a observé dans des études de cohortes et des rapports de cas une augmentation de l'intervalle PR ou QT de l'ECG, des blocs auriculo-ventriculaires, blocs de branche et de rares cas de torsades de pointes avec les inhibiteurs de la protéase. Cependant, les bénéfices de l'utilisation des inhibiteurs de la protéase surpassent le risque associé à cet effet.

   Recommandation : être prudent avec l'associations des IP avec d'autres médicaments à risque de torsade de pointes (voir : www.qtdrugs.org) chez les patients avec des troubles de conduction, des maladies cardiaques ischémiques, des cardiomyopathies, en présence d'une hypocalcémie ou d'une hypomagnésémie réfractaire, de bradycardie, d'un intervalle QT de départ supérieur à 500 ms ou en présence d'autres médicaments qui peuvent augmenter l'intervalle QT ou PR. Toutefois si l'association ne peut être évitée, si possible, effectuer un ECG avant et après l'association.

5. ↑ observée de 2,25 fois de la SSC et 2,42 fois du Cmin du diltiazem lorsque associé à l'atazanavir. Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé pour l'atazanavir.

   Recommandation : la monographie de l'atazanavir suggère de débuter avec 50% de la dose ou diminuer de 50 % la dose si le patient prend déjà le diltiazem. Exercer un suivi étroit des effets indésirables associés au diltiazem (A).

A. Effets indésirables associés aux BCC : effets gastrointestinaux, fatigue, hypotension, palpitations, tachycardie ou bradycardie (diltiazem et vérapamil), oedème périphérique, étourdissements, nervosité, vertige, céphalées et somnolence.

Nb. : les BCC dihydropyridines sont associés à de l'hypotension et ne présentent généralement pas de risque d'allongement de l'onde PR ou QT. En revanche, les BCC benzothiazépine ou phénylalkylamine tels que diltiazem et vérapamil peuvent être associés à des bradycardies graves et à des allongements des ondes PR et QT.

Bloqueurs des canaux calciques et INNTI

	Dihydropyridines				Phénylalkylamine	Benzothiazépine
	Amlodipine (Norvasc)	Nifédipine (Adalat)	Nimodipine (Nimotop)	Félodipine (Renedil, Plendil)	Vérapamil (Isoptin)	Diltiazem (Cardizem, Tiazac)
Éfavirenz (Sustiva)	↓ ⇔ 1	↓ ⇔ 1	↓ ⇔ 1	↓ ⇔ 1	↓ ⇔ 1	↓ ⇔ 2
Étravirine (Intellence)	↓ ⇔ 1	↓ ⇔ 1	↓ ⇔ 1	↓ ⇔ 1	↓ ⇔ 1	↓ ⇔ 1
Névirapine (Viramune)	↓ ⇔ 1	↓ ⇔ 1	↓ ⇔ 1	↓ ⇔ 1	↓ ⇔ 1	↓ ⇔ 1
Rilpivirine (Edurant, Complera)	⇔ ⇔ 3	⇔ ⇔ 3	⇔ ⇔ 3	⇔ ⇔ 3	⇔ ⇔ 3,4	⇔ ⇔ 3,4

Légende

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

1. ↓ suspectée des BCC en raison de l'induction potentielle du métabolisme hépatique des BCC (CYP 3A4) par les INNTI.

   Recommandation : surveiller l'efficacité clinique et ajuster la dose si nécessaire.

2. ↓ observée de 69 % de la SSC du diltiazem. Aucun effet cliniquement significatif observé sur la concentration de l'éfavirenz.

   Recommandation : Surveiller l'efficacité clinique du diltiazem et ajuster la dose si nécessaire.

3. Aucune interaction n'est anticipée selon les voies métaboliques connues.

4. La rilpivirine a été associée à un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, ce qui peut augmenter le risque d'arythmie cardiaque. Les renseignements sur le risque d'interaction pharmacodynamique entre la rilpivirine et les médicaments qui allongent l'intervalle QT sont limités et la prudence est de mise.

   Recommandation : la monographie du rilpivirine recommande la prudence quant à l'association de ce dernier avec des médicaments présentant un risque connu de torsades de pointes (voir www.qtdrugs.org) ou en présence de facteurs de risques de dysrythmie (Ex. : QTc supérieur à 500 ms, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, âge avancé, hypokaliémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, bradycadie etc).

Bloqueurs des canaux calciques et Maraviroc/Raltégravir

	Dihydropyridines				Phénylalkylamine	Benzothiazépine
	Amlodipine (Norvasc)	Nifédipine (Adalat)	Nimodipine (Nimotop)	Félodipine (Renedil, Plendil)	Vérapamil (Isoptin)	Diltiazem (Cardizem, Tiazac)
Maraviroc (Celsentri)	⇔ 1,2	⇔ 1,2	⇔ 1,2	⇔ 1,2	⇔ 2,3	⇔ 2,3
Raltégravir (Isentress)	⇔ 1	⇔ 1	⇔ 1	⇔ 1	⇔ 1	⇔ 1

Légende

1. Aucune étude à ce jour. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'est anticipée.

2. Puisque le maraviroc a eu un effet hypotenseur (surtout à forte dose), on peut suspecter un effet additif possible.

   Recommandation : surveiller l'effet sur la tension artérielle et la survenue d'hypotension orthostatique.

3. Un ajustement du maraviroc est suggéré avec les inhibiteurs puissants du CYP 3A4. Malgré le fait que le diltiazem et le vérapamil soient des inhibiteurs modérés du CYP 3A4, ils ne figurent pas dans la monographie du maraviroc comme des inhibiteurs potentiels du métabolisme de ce dernier et aucun ajustement du maraviroc n'est suggéré.

Métabolisme
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)

	Substrats Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Inhibiteurs/Inducteurs Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Élimination
Bénazépril (Lotensin) Pro-médicament	*Principalement hydrolysé en bénazéprilate (métabolite actif) et en glycuroconjugués de bénazépril et de bénazéprilate*		***Urine :*** *20 % sous forme de bénazéprilate et 12 % sous forme de métabolites glycuroconjugués* ***T ½ vie :*** *10 à 11 heures*
Captopril (Capoten)	*2D6 (majeur)*		***Urine :*** *supérieure à 95 % dont 40-50 % sous forme inchangée*
Cilazapril (Inhibace) Pro-médicament	*Métabolisé en cilazaprilate (métabolite actif) par estérification*		***Urine :*** *principalement sous forme de cilazaprilate* ***T ½ vie :*** *35 à 48 heures*
Énalapril (Vasotec) Pro-médicament	*Principalement hydrolysé en énalaprilate (métabolite actif)* *3A4 (mineur)*		***Urine :*** *60 à 80 % dont 40 % sous forme d'énalaprilate* ***Fèces*** ***T ½ vie :*** *11 heures*
Fosinopril (Monopril) Pro-médicament	*Métabolisé à 75 % en fosinoprilate (actif) et 20-30 % sous forme de fosinoprilate par hydolyse (métabolite actif) glycuroconjugué (inactif)*		***Urine :*** *50 % dont 75 % sous forme de fosinoprilate* ***Fèces :*** *50 %* ***T ½ vie :*** *12 heures*
Lisinopril (Zestril)	*Non métabolisé*		***Urine :*** *principalement sous forme inchangée* ***T ½ vie :*** *11 à 12 heures*
Périndopril (Coversyl) Pro-médicament	*Métabolisé en périndoprilate (métabolite actif) au foie par conjugaison et hydrolyse*		***Urine :*** *principalement dont 75 % sous forme de périndoprilate et 4-12 % sous forme inchangée* ***T ½ vie :*** *17 heures*

Métabolisme
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)

	Substrats Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Inhibiteurs/Inducteurs Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Élimination
Quinapril (Accupril) Pro-médicament	*Métabolisé par hydrolyse en quinalaprilate (métabolite actif) par désestérification*		***Urine :*** *Principalement dont 50 -60 % sous forme de quinalaprilate* ***T ½ vie :*** *2 à 3 heures*
Ramipril (Altace) Pro-médicament	*Métabolisé par hydrolyse en ramiprilate (métabolite actif)*		***Urine :*** *60 % sous forme inchangée et de métabolites* ***Fèces :*** *40 % sous forme inchangée et de métabolites* ***T ½ vie :*** *13 à 17 heures*
Trandolapril (Mavik) Pro-médicament	*1er passage hépatique important* *Métabolisé par hydrolyse en trandolaprilat (métabolite actif)*		***Urine :*** *33 % dont 46 % sous forme de trandolaprilate* ***Fèces :*** *66 % dont 57 % sous forme de trandolaprilate* ***T ½ vie :*** *10 à 24 heures*

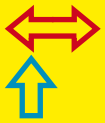
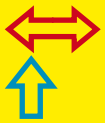
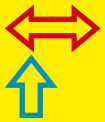
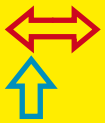
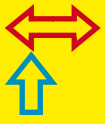
IECA et INNTI

	Bénazépril (Lotensin)	Captopril (Capoten)	Cilazapril (Inhibace)	Énalapril (Vasotec)	Fosinopril (Monopril)
Éfavirenz (Sustiva, Atripla)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1
Étravirine (Intellence)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1
Névirapine (Viramune)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1
Rilpivirine (Edurant, Complera)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1

	Lisinopril (Zestril)	Périndopril (Coversyl)	Quinapril (Accupril)	Ramipril (Altace)	Trandolapril (Mavik)
Efavirenz (Sustiva, Atripla)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1
Étravirine (Intellence)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1
Névirapine (Viramune)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1
Rilpivirine (Edurant, Complera)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1

1. Aucune interaction n'est anticipée en raison du faible métabolisme du CYP 3A4.

IECA et IP

	Bénazépril (Lotensin)	Captopril (Capoten)	Cilazapril (Inhibace)	Énalapril (Vasotec)	Fosinopril (Monopril)
Atazanavir (Reyataz)	1	1	1	1	1
Atazanavir/r (Reyataz)	1	 2	1	1	1
Darunavir/r (Prezista)	1	 2	1	1	1
Fosamprénavir/r (Telzir)	1	 2	1	1	1
Lopinavir/r (Kalétra)	1	 2	1	1	1
Nelfinavir (Viracept)	1	1	1	1	1
Saquinavir/r (Invirase)	1	2	1	1	1
Tipranavir/r (Aptivus)	1	 2	1	1	1

R=Ritonavir (Norvir)

IECA et IP

	Lisinopril (Zestril)	Périndopril (Coversyl)	Quinapril (Accupril)	Ramipril (Altace)	Trandolapril (Mavik)
Atazanavir (Reyataz)	1	1	1	1	1
Atazanavir/r (Reyataz)	1	1	1	1	1
Darunavir/r (Prezista)	1	1	1	1	1
Fosamprénavir/r (Telzir)	1	1	1	1	1
Lopinavir/r (Kalétra)	1	1	1	1	1
Nelfinavir (Viracept)	1	1	1	1	1
Saquinavir/r (Invirase)	1	1	1	1	1
Tipranavir/r (Aptivus)	1	1	1	1	1

Légende

1. Aucune interaction anticipée avec le métabolisme connu, à ce jour, avec ces agents. Aucune étude disponible dans la littérature actuellement.

2. ↑ possible de la SSC du captopril en raison de l'inhibition du CYP 2D6 avec tous les IP combinés au ritonavir. Aucune interaction rapportée à ce jour.

   Recommandation : surveiller l'efficacité clinique et les effets indésirables associés au captopril (A).

   A. Effets indésirables associés au captopril : troubles du sommeil, sensations vertigineuses, effets gastro-intestinaux, sécheresse buccale, altération du goût, palpitations, toux sèche et irritative, prurit et éruption cutanée, alopécie, troubles de la fonction rénale, fatigue et douleurs thoraciques.

IECA et Maraviroc/Raltégravir

	Bénazépril (Lotensin)	Captopril (Capoten)	Cilazapril (Inhibace)	Énalapril (Vasotec)	Fosinopril (Monopril)
Maraviroc (Celsentri)	1	1	1	1	1
Raltégravir (Isentress)	2	2	2	2	2

	Lisinopril (Zestril)	Périndopril (Coversyl)	Quinapril (Accupril)	Ramipril (Altace)	Trandolapril (Mavik)
Maraviroc (Celsentri)	1	1	1	1	1
Raltégravir (Isentress)	2	2	2	2	2

Légende

1. Puisque le maraviroc a eu un effet hypotenseur (surtout à forte dose), on peut suspecter un effet additif possible.

   Recommandation : surveiller l'effet sur la tension artérielle et la survenue d'hypotension orthostatique.

2. Aucune étude à ce jour. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'est anticipée.

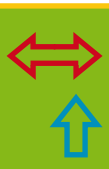
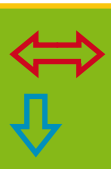
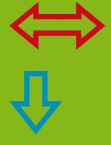
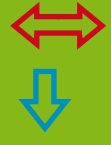
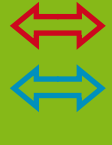
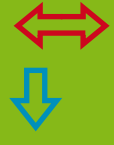
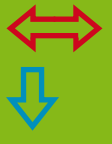
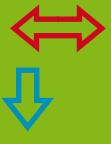
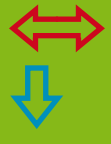
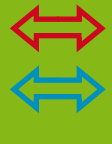
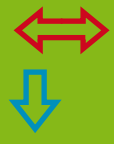
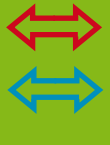
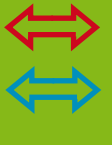
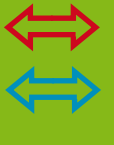
Métabolisme
Statines

	Substrats Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Inhibiteurs/Inducteurs Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Élimination
Atorvastatine (Lipitor)	*3A4 (majeur), 2C8 (mineur) : métabolisée en dérivés acides 2-hydroxy-atorvastatine et 4-hydroxy-atorvastatine (actifs).* *Les métabolites actifs sont responsables d'environ 70 % de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase circulante* *OATP1B1 et P-gp*	***Inhibiteur*** *3A4 (faible) OATP1B1* *P-gp*	***Urine :*** *moins de 1 %* ***Fèces :*** *principalement* ***T ½ vie :*** *14 heures*
Fluvastatine (Lescol)	*Constitué de 2 énantiomères : 3R, 5S (actif) et 5S, 3R (inactif).* *1er passage hépatique important.* *2C9 (majeur), 3A4, 2C8 et 2D6 (mineurs)* *OATP1B1*	***Inhibiteur*** *2C9 (modéré), 3A4, 2D6, 1A2, et 2C8 (faibles)*	***Urine :*** *5 %* ***Fèces :*** *90 % sous forme de métabolites* ***T ½ vie :*** *moins de 3 heures pour le comprimé régulier et 9 heures pour le comprimé à longue action*
Lovastatine (Mevacor)	*1er passage hépatique important* *Hydrolysée en acide bêta-hydroxylé (actif)* *3A4 (majeur)* *P-gp*	***Inhibiteur*** *2C9 et 2D6, 3A4 (faibles)* *P-gp*	***Urine :*** *10 %* ***Fèces :*** *80-85 %* ***T ½ vie :*** *1,1 à 1,7 heures*
Pravastatine (Pravachol)	*1er passage hépatique important* *Métabolisé en plusieurs métabolites. Principal métabolite 3a-hydroxy-iso-pravastatine (peu actif soit 2,5-10 % de l'activité de la molécule mère)* *3A4 (mineur)* *UGT* *P-gp, OATP1B1 et OATP1B3*	***Inhibiteur*** *2C9, 2D6 et 3A4 (faibles)*	***Urine :*** *20 % dont 8 % sous forme de métabolite actif* ***Fèces :*** *70 %* ***T ½ vie :*** *1,5 à 2 heures*

Métabolisme
Statines

	Substrats Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Inhibiteurs/Inducteurs Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Élimination
Rosuvastatine (Crestor)	*Faiblement métabolisée par les CYP. Environ 10 % de la rosuvastatine se retrouve sous forme de métabolites dans la circulation* *Rosuvastatine-lactone (métabolite inactif) observé après glucuronidation (UGT1A1, UGT1A3)* *La rosuvastatine contribue à 87 % de l'activité hypolipidémiante* *2C9 (mineur soit 10 % du métabolisme en N-desméthyl-rosuvastatine = 50 % de l'activité de la rosuvastatine)* *2C19 et 3A4 (très mineurs)* *OATP1B1, OATP1B3, BCRP et MRP2*		***Fèces :** 90 % principalement sous forme inchangée* ***T ½ vie :** 19 heures*
Simvastatine (Zocor)	*Métabolisée en acide bêta-hydroxylé (métabolite actif principal)* *1er passage hépatique important* *3A4 (majeur)* *OATP1B1*	***Inhibiteur*** *2C8, 2C9 et 2D6 (faibles)* *P-gp*	***Urine :** 13 %* ***Fèces :** 60 %* ***T ½ vie :** 2 heures*

Statines et innti

	Atorvastatine (Lipitor)	Fluvastatine (Lescol)	Lovastatine (Mevacor)	Pravastatine (Pravachol)	Rosuvastatine (Crestor)	Simvastatine (Zocor)
Éfavirenz (Sustiva, Atripla)	1	 5	 3	7	8	9
Étravirine (Intellence)	2	5	 3	 3	 8	 3
Névirapine (Viramune)	 3	6	 3	 3	 6	 3
Rilpivirine (Edurant, Complera)	4	6	 6	6	 6	 6

Légende

1. ↓ observée de 43 % de la SSC de l'atorvastatine et ↓ observée de 34 % de la concentration totale active (atorvastatine + métabolite actif). Aucun effet sur l'éfavirenz n'a été observé.

   Recommandation : surveiller l'efficacité clinique de l'atorvastatine et ajuster la dose si nécessaire.

2. ↓ observée de 37 % de la SSC de l'atorvastatine. Aucun effet sur l'étravirine n'a été observé.

   Recommandation : surveiller l'efficacité clinique de l'atorvastatine et ajuster la dose si nécessaire.

3. ↓ possible de l'atorvastatine, de la lovastatine, de la simvastatine et la pravastatine en raison de l'induction du CYP 3A4 par l'éfavirenz, l'étravirine et la névirapine.

   Recommandation : surveiller l'efficacité clinique de ces statines et ajuster la dose si nécessaire.

4. Aucun effet sur l'atorvastatine. ↑ minimale du métabolite actif de l'atorvastatine. Par ailleurs, une amélioration cliniquement significative de l'effet hypolipidémiant a été observée.

   Recommandation : aucun ajustement de l'atorvastine n'est recommandé en association avec la rilpivirine.

5. ↑ suspectée de la fluvastatine en raison de l'inhibition possible du CYP 2C9 par l'éfavirenz et l'étravirine. Dans une étude avec le fluconazole, qui est un inhibiteur du CYP 2C9, on a observé une ↑ de 44 % de la SSC de la fluvastatine et une ↑ de 84 % de sa T ½ vie.

   Recommandation : exercer un suivi de l'efficacité clinique et des effets indésirables (A).

6. Aucune interaction cliniquement significative n'est anticipée avec les données du métabolisme de ces agents. Par contre, aucune étude pharmacocinétique à ce jour.

   Recommandation : surveiller l'efficacité clinique et ajuster la dose si nécessaire.

7. ↓ observée de 40 % de la SSC de la pravastatine. Aucun effet sur l'éfavirenz n'a été observé.

   Recommandation : surveiller l'efficacité clinique et ajuster la dose de la pravastatine si nécessaire.

8. Aucune interaction cliniquement significative attendue malgré l'inhibition possible du CYP 2C9 par l'éfavirenz ou l'étravirine puisque le métabolisme hépatique via les cytochromes ne compterait que pour 10 % du métabolisme de la rosuvastatine. Dans une étude avec le fluconazole qui est un inhibiteur du CYP 2C9, on a observé uniquement une ↑ de 14 % de la SSC de la rosuvastatine.

   Recommandation : surveiller l'efficacité et surveiller l'apparition d'effets indésirables associés aux statines (A) et ajuster la dose si nécessaire.

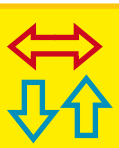
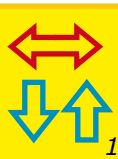
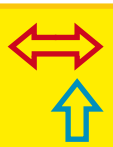
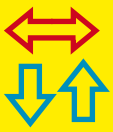
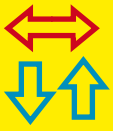
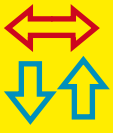
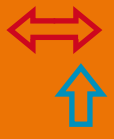
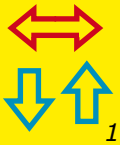
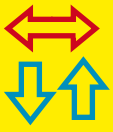
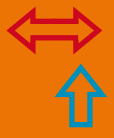
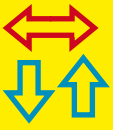
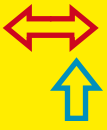
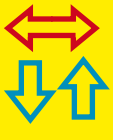
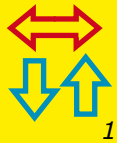
9. ↓ observée de 68 % de la SSC de la simvastatine. Aucun effet sur l'éfavirenz n'a été observé.

   Recommandation : surveiller l'efficacité clinique et ajuster la dose si nécessaire.

A. Effets indésirables associés aux statines : augmentation des enzymes hépatiques, dyspepsie, faiblesse musculaire, myalgies, crampes musculaires, myopathies, rhabdomyolyse et myoglobinurie conduisant à l'insuffisance rénale.

Surveiller : augmentation de la créatinine phosphokinase (CPK), enzymes hépatiques, symptômes de faiblesse ou douleurs musculaires. Mentionner aux patients de rapporter toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexpliquée.

Statines et IP

	Atorvastatine (Lipitor)	Fluvastatine (Lescol)	Lovastatine (Mevacor)	Pravastatine (Pravachol)	Rosuvastatine (Crestor)	Simvastatine (Zocor)
Atazanavir (Reyataz)	1	 8	9	 10	 1	9
Atazanavir/r (Reyataz)	1	 8	9	10	15	9
Darunavir/r (Prezista)	2	 8	9	11	16	9
Fosamprénavir/r (Telzir)	3	 8	 9	 10	17	9
Lopinavir/r (Kalétra)	4	 8	 9	12	18	9
Nelfinavir (Viracept)	5	 8	9	13	 1	20
Saquinavir/r (Invirase)	6	 8	9	14	1	21
Tipranavir/r (Aptivus)	7	8	9	 10	19	9

R: Ritonavir (Norvir)

Légende

1. ↑ possible de la statine. En raison de l'inhibition possible du CYP 3A4 ou des transporteurs.

   Recommandation : surveiller l'efficacité clinique et l'apparition d'effets indésirables associés aux statines (A).

2. ↑ observée de 200-300 % (≈ 3-4 fois) de la SSC de l'atorvastatine. Dans cette étude, une dose de 10 mg d'atorvastatine est équivalente à environ 40 mg. Aucun effet suspecté sur le darunavir.

   Recommandation : débuter avec une petite dose d'atorvastatine (10 mg) ou diminuer la dose si le patient prend déjà l'atorvastatine. Exercer un suivi de l'efficacité clinique et des effets indésirables (A).

3. ↑ observée de 153 % de la SSC de l'atorvastatine. Aucun effet sur le fosamprénavir n'a été observé.

   Recommandation : Voir recommandation no 2.

4. ↑ observée de 488 % (≈ 5 fois) de la SSC de l'atorvastatine. Aucun effet sur le lopinavir/ritonavir n'a été observé.

   Recommandation : débuter avec une petite dose d'atorvastatine 10 mg) ou diminuer la dose si le patient prend déjà l'atorvastatine. Exercer un suivi de l'efficacité clinique et des effets indésirables (A).

5. ↑ observée de 74 % de la SSC de l'atorvastatine. Aucun effet sur le nelfinavir n'a été observé.

   Recommandation : débuter avec une petite dose d'atorvastatine (10 mg) ou diminuer la dose si le patient prend déjà l'atorvastatine. Exercer un suivi de l'efficacité clinique et des effets indésirables (A).

6. ↑ observée de 347 % (≈ 4 fois) de la SSC de l'atorvastatine et ↑ de 79 % de la SSC l'atorvastatine totale active. Aucun effet n'a été observé sur le saquinavir.

   Recommandation : débuter avec une petite dose d'atorvastatine (10 mg) ou diminuer la dose si le patient prend déjà l'atorvastatine. Exercer un suivi de l'efficacité clinique et des effets indésirables (A).

7. ↑ observée de 840 % (≈ 9 fois) de la SSC de l'atorvastatine. Aucun effet sur le tipranavir/ritonavir n'a été observé.

   Recommandation : Association à éviter ou voir recommandation no 2.

8. La fluvastatine est principalement métabolisée au CYP 2C9. Théoriquement, l'association avec le ritonavir pourrait diminuer la concentration de la fluvastatine. À l'opposé, les inhibiteurs de la protéase, en inhibant les transporteurs, pourraient augmenter la concentration plasmatique de la fluvastatine. Cependant, ces associations n'ont pas été étudiées et l'effet réel n'est pas connu.

   Recommandation : exercer un suivi de l'effet clinique et des effets indésirables.

9. En raison du 1er passage hépatique important de la lovastatine et de la simvastatine, via le CYP 3A4, leur association avec les IP est contre-indiquée. Voir les augmentations observées avec la simvastatine aux numéros 20 et 21. Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés.

   Recommandation : association contre-indiquée.

Légende

10. ↑ ou ↓ possible de la pravastatine. L'effet sur la pravastatine est difficile à prédire en raison de son métabolisme et de ses transporteurs. Par exemple, on observe une ↑ de la pravastatine avec le lopinavir/r et le darunavir/r. En revanche, c'est une ↓ de la pravastatine qui est observée avec le saquinavir/r et le nelfinavir.

    Recommandation : débuter avec une dose plus faible et exercer un suivi de l'efficacité clinique et des effets indésirables (A).

11. ↑ observée de 81 % de la SSC de de la pravastatine. Quatre individus sur 14 ont eu une augmentation de 200 % de la SSC de la pravastatine. Aucun effet suspecté sur le darunavir.

    Recommandation : débuter avec une petite dose ou considérer diminuer la dose si le patient prend déjà la pravastatine. Exercer un suivi plus étroit de l'efficacité clinique et des effets indésirables (A).

12. ↑ observée de 33 % de la SSC de la pravastatine. Aucun effet sur le lopinavir/ritonavir n'a été observé. Il semble que cette interaction ne soit pas cliniquement significative.

    Recommandation : puisqu'il y a une grande variabilité interindividuelle de la pravastatine, il peut être prudent de débuter avec une dose plus faible et d'exercer un suivi de l'efficacité clinique et des effets indésirables (A).

13. ↓ observée de 47 % de la SSC de la pravastatine. Aucun effet sur le nelfinavir n'a été observé.

    Recommandation : surveiller l'efficacité clinique. Un ajustement de la dose peut être nécessaire.

14. ↓ observée de 50 % de la SSC de de la pravastatine. Aucun effet n'a été observé sur le saquinavir.

    Recommandation : surveiller l'efficacité clinique. Un ajustement de la dose peut être nécessaire.

15. ↑ observée de 213 % (≈ 3 fois) de la SSC de la rosuvastatine. Aucun effet suspecté sur l'atazanavir. Le mécanisme proposé est une inhibition des transporteurs OATP1B1 au niveau hépatique et/ou BCR P et MRP2 au niveau intestinal.

    Recommandation : débuter avec une petite dose de rosuvastatine (5-10 mg) ou diminuer la dose si le patient prend déjà la rosuvastatine. Exercer un suivi de l'efficacité clinique et des effets indésirables (A).

16. ↑ observée de 1,5 fois, ↑ 2,4 fois et ↑ 1,4 fois de la SSC, Cmax et Cmin de la rosuvastatine. Augmentation non significative de la T ½ vie de la rosuvastatine. Aucun effet significatif sur le darunavir/ritonavir n'a été observé. Le mécanisme proposé est une inhibition du transporteur OATP1B1 au niveau hépatique. L'inhibition des transporteurs MRP2 et BCRP au niveau intestinal est également suggérée. Il n'y a pas eu d'effet indésirable sérieux. Par contre, la durée de l'étude n'est que de 7 jours.

    On a observé une diminution partielle de l'efficacité clinique de la rosuvastatine. L'hypothèse est que la rosuvastatine ne se rendrait pas ou peu à son site d'activité dans les hépatocytes. Donc diminuer la dose de rosuvastatine pour contrecarrer l'interaction n'est probablement pas une mesure efficace pour obtenir un effet clinique et éviter l'apparition d'effets indésirables. D'autres études sont nécessaires afin de comprendre cette interaction et de suggérer une dose adéquate avec l'association darunavir/r et rosuvastatine.

    Recommandation : si cette association est utilisée, on suggère de débuter avec une dose de 5-10 mg de rosuvastatine et d'exercer un suivi de l'efficacité clinique et des effets indésirables(A).

17. Aucune modification observée de la rosuvastatine. Aucun effet suspecté sur le fosamprénavir.

18. ↑ observée de 101 % (2,1 fois) et 4,7 fois de la SSC et Cmax de la rosuvastatine. Aucun effet n'a été observé sur le lopinavir/r. Un individu sur 15 a eu une augmentation symptomatique des CK (↑ 17 fois la normale). Un autre individu a eu une ↑ de 1,1 à 2,5 fois de la limite supérieure pour les enzymes hépatiques.

    Dans cette étude, on a observé une diminution de l'efficacité clinique de la rosuvastatine. L'hypothèse est que la rosuvastatine ne se rendrait pas ou peu à son site d'activité dans les hépatocytes. Donc diminuer la dose de rosuvastatine pour contrecarrer l'interaction n'est probablement pas une mesure efficace pour obtenir une efficacité et éviter l'apparition d'effets indésirables. D'autres études sont nécessaires afin de comprendre cette interaction et de suggérer une dose adéquate avec l'association lopinavir/r et rosuvastatine.

    Recommandation : si cette association est utilisée, on suggère de débuter avec une dose de 5-10 mg de rosuvastatine et d'exercer un suivi de l'efficacité clinique et des effets indésirables (A). Un rapport de cas de rhabdomyolyse avec l'association du lopinavir/ritonavir et rosuvastatine a récemment été publié.

19. ↑ observée de 37 % de la SSC de la rosuvastatine. Aucun effet suspecté sur le tipranavir. Signification clinique inconnue.

    Recommandation : débuter avec une petite dose de rosuvastatine (5-10 mg) ou diminuer la dose si le patient prend déjà la rosuvastatine. Exercer un suivi de l'efficacité clinique et des effets indésirables (A).

20. ↑ observée de 505 % de la SSC de la simvastatine. Aucun effet n'a été observé sur le nelfinavir. Un cas de décès avec l'association nelfinavir et simvastatine a été rapporté.

    Recommandation : Association contre-indiquée.

21. ↑ observée de 3059 % de la SSC de la simvastatine. Aucun effet n'a été observé sur le saquinavir.

    Recommandation : Association contre-indiquée.

A. Effets indésirables associés aux statines : augmentation des enzymes hépatiques, dyspepsie, faiblesse musculaire, myalgies, crampes musculaires, myopathies, rhabdomyolyse et myoglobinurie conduisant à l'insuffisance rénale.

Surveiller : augmentation de la créatinine phosphokinase (CPK), enzymes hépatiques, symptômes de faiblesse ou douleurs musculaires. Mentionner aux patients de rapporter toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexpliquée.

Statines et Maraviroc/Raltégravir

	Atorvastatine (Lipitor)	Fluvastatine (Lescol)	Lovastatine (Mevacor)	Pravastatine (Pravachol)	Rosuvastatine (Crestor)	Simvastatine (Zocor)
Maraviroc (Celcentri)	1	1	1	1	1	1
Raltégravir (Isentress)	1	1	1	2	1	1

Légende

1. Aucune interaction cliniquement significative n'est suspectée.
2. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée.

Métabolisme hyolipidémiants (autres que les statines)

	Substrats Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Inhibiteurs/Inducteurs Phase I : CYP Phase II : UGT Transporteurs	Élimination
Acide nicotinique (Niacine, Niaspan)	*1er passage hépatique important* *Tranformé en acide nicotinurique (par conjugaison), en nicotine adénine dinucléotide et en d'autres métabolites*		***Urine :*** *60-88 % (sous forme inchangée et de métabolites)* ***T ½ vie :*** *20 à 45 minutes*
Bézafibrate (Bezalip SR)	*Métabolisé par hydroxylation et glucuronidation* *UGT, 3A4 (mineur)*		***Urine :*** *95 %* ***Fèces :*** *3 %* ***T ½ vie :*** *1 à 2 heures*
Cholestyramine (Questran, Olestyr)	*Ne serait pas absorbé*		***Fèces***
Colestipol (Colestid)	*Ne serait pas absorbé*		***Fèces***
Ézétimibe (Ezetrol)	*SLCO1B1* *Métabolisé dans l'intestin grêle et le foie par glucuronoconjugaison en ézétimibe glucuronide (actif)* *OATP1B1*		***Urine :*** *11 % (9 % sous forme de métabolites)* ***Fèces :*** *78 % (69 % sous forme inchangée)* ***T ½ vie :*** *22 heures*
Fénofibrate (Lipidil)	*Métabolisé par les estérases en acide fénofibrique (actif)* *3A4 (mineur)* *UGT (possiblement)*	***Inhibiteur*** *2A6, 2C8, 2C9, 2C19 (faibles)*	***Urine :*** *60 % (sous forme de métabolites)* ***Fèces :*** *25 %* ***T ½ vie :*** *20 à 24 heures*
Gemfibrozil (Lopid)	*3A4 (mineur)* *UGT (possiblement)*	***Inhibiteur*** *1A2 (modéré)* *2C8, 2C9, 2C19 (puissants)* *OATP1B1, OATP1B3, OATPC*	***Urine :*** *70 % (sous forme conjuguée)* ***Fèces :*** *6 %* ***T ½ vie :*** *1,4 heures*

Hypolididémiants et INNTI

	Acide nicotinique (Niaspan)	Bézafibrate (Bezalip SR)	Cholestyramine (Questran)	Colestipol (Colestid)	Ézetimibe (Ezetrol)	Fénofibrate (Lipidil)	Gemfibrozil (Lopid)
Éfavirenz (Sustiva, Atripla)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1,2	⇔ ⇔ 1,3	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1
Étravirine (Intellence)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1,2	⇔ ⇔ 1,3	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1
Névirapine (Viramune)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1,2	⇔ ⇔ 1,3	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1
Rilpivirine (Edurant, Complera)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1,2	⇔ ⇔ 1,3	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1

Légende

1. En raison du métabolisme de ces agents, aucune interaction cliniquement significative n'est attendue.

2. Puisque le cholestyramine peut se lier aux autres médicaments administrés simultanément, la monographie recommande de prendre les autres médicaments au moins 1 heure avant ou de 4 à 6 heures après la prise du cholestyramine.

3. Puisque le mode d'action du colestipol est semblable à celui du cholestyramine, les mêmes précautions devraient être adoptées. Voir note no 2.

Hypolipidémiants et IP

	Acide nicotinique (Niaspan)	Bézafibrate (Bezalip SR)	Cholestyramine (Questran)	Colestipol (Colestid)	Ezetimibe (Ezetrol)	Fénofibrate (Lipidil)	Gemfibrozil (Lopid)
Atazanavir (Reyataz)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 3	⇔ ⇔ 4	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1
Atazanavir/r (Reyataz)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇓ 2	⇔ ⇔ 3	⇔ ⇔ 4	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇓ 2	⇔ ⇓ 2
Darunavir/r (Prezista)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇓ 2	⇔ ⇔ 3	⇔ ⇔ 4	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇓ 2	⇔ ⇓ 2
Fosamprénavir/r (Telzir)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇓ 2	⇔ ⇔ 3	⇔ ⇔ 4	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇓ 2	⇔ ⇓ 2
Lopinavir/r (Kalétra)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇓ 2	⇔ ⇔ 3	⇔ ⇔ 4	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇓ 2	⇔ ⇓ 5
Nelfinavir (Viracept)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇓ 2	⇔ ⇔ 3	⇔ ⇔ 4	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇓ 2	⇔ ⇓ 2
Saquinavir/r (Invirase)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇓ 2	⇔ ⇔ 3	⇔ ⇔ 4	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇓ 2	⇔ ⇓ 2
Tipranavir/r (Aptivus)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇓ 2	⇔ ⇔ 3	⇔ ⇔ 4	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇓ 2	⇔ ⇓ 2

R : Ritonavir (Norvir)

Légende

1. Aucune interaction n'est anticipée.

2. ↓ possible du bézafibrate,du fénofibrate et du gemfibrozil avec le nelfinavir ou les inhibiteurs de la protéase virale combinés au ritonavir en raison de l'induction possible de l'UGT.

   Recommandation : surveiller l'efficacité clinique et ajuster la dose si nécessaire

3. Puisque le cholestyramine peut se lier aux autres médicaments administrés simultanément, la monographie recommande de prendre les autres médicaments au moins 1 heure avant ou de 4 à 6 heures après la prise du cholestyramine.

4. Puisque le mode d'action du colestipol est semblable à celui du cholestyramine, les mêmes précautions devraient être adoptées. Voir note no 2.

5. ↓ observée de 41 % de la SSC du gemfibrozil. Signification clinique inconnue.

   Recommandation : surveiller l'efficacité clinique et ajuster la dose si nécessaire.

Hypolipidémiants et Maraviroc/Raltégravir

	Acide nicotinique (Niaspan)	Bézafibrate (Bezalip SR)	Cholestyramine (Questran)	Colestipol (Colestid)	Ézetimibe (Ezetrol)	Fénofibrate (Lipidil)	Gemfibrozil (Lopid)
Maraviroc (Celcentri)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 3	⇔ ⇔ 3	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1
Raltégravir (Isentress)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 3	⇔ ⇔ 3	⇔ ⇔ 2	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1

Légende

1. Aucune interaction cliniquement significative n'est suspectée.
2. Aucun effet sur le raltégravir n'a été observé. Aucun effet n'est suspecté sur l'ézétimibe.
3. Aucune étude faite à ce jour. Cependant, il est habituellement suggéré d'espacer la prise des autres médicaments associés avec la cholestyramine ou le colestipol.

Références

Les sites suivants ont été consultés.

www.guidetherapeutiquevih.com
www.hiv-druginteractions.org
www.hivclinic.ca

Métabolisme des antirétroviraux

1. Drug information : Metabolism/Transport effects, Pharmacodynamics/Kinetics. Uptodate 19.2 inc. Waltham, Massachusetts. 2011. Disponible : http://www.uptodate.com/contents/search (Consulté du 10 au 12 novembre 2011).
2. Lacy CF, Armstrong LL, et all. Drug Information Handbook, 17e édition, 2008-2009.
3. Boehringer Ingelheim. Monographie du fabricant : Aptivus. Version française. Burlington (Ontario).Mai 2009. 61p.
4. Bristol-Myers Squibb Canada. Monographie du fabricant : Reyataz. Version française. Montréal (Québec). Mai 2011. 83p.
5. Bristol-Myers Squibb Canada. Monographie du fabricant : Sustiva. Version française. Montréal (Québec).Novembre 2010. 62p.
6. Bristol-Myers Squibb Canada. Monographie du fabricant : Videx EC. Version française. Montréal (Québec).Mai 2010. 38p.
7. Choi MK, Song IS. Organic Cation Transporters and Their Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Consequences. Drug Metab Pharmacokinet 2008 ; 23 : 243-253.
8. Corbett AH, Patterson KB, Tien HC, et al. Dose Separation Does Not Overcome the Pharmacokinetics Interaction between Fosamprenavir and Lopinavir/Ritonavir. Antimicrob Agents Chemother 2006 ; 50 : 2756-2761.
9. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/Ritonavir: A Review of Its Use in the Management of HIV Infection. Drugs 2003 ; 63 : 769-802.
10. Dixit V, Hariparsad N, Li F, et al. Cytochrome P450 Enzymes and Transporters Induced by Anti-Human Immunodeficiency Virus Protease Inhibitors in Human Hepatocytes : Implications for Predicting Clinical Drug Interactions. Drug Metab Dispos 2007 ; 35 : 1853-1859.
11. Foisy MM, Yakiwchuk EM, Hughes CA. Induction Effects of Ritonavir: Implications for Drug Interactions. Ann Pharmacother 2008;42:1048-59.
12. GiacominI KM, Huang S-M, Tweedie DJ et al. Membrane transporters in drug development. Nature Reviews Drug Discovery 2010; 9(issue 3):215-236.
13. Gilead Sciences, Inc. Monographie du fabricant : Emtriva. Version française. Mississauga (Ontario). Janvier 2008. 26p.
14. Griffin L, Annaert P, et al. Influence of Drug Transport Proteins on the Pharmacokinetics and Drug Interactions of HIV Protease Inhibitors. J Pharm Sci 2011; 100 (11) : 3636–3654.
15. Hariparsad N, Nallani SC, et al. Induction of CYP3A4 by efavirenz in primary human hepatocytes: comparison with rifampin and phenobarbital. J Clin Pharmacol 2004; 44:1273–81.
16. Hartkoom RC, Kwan WS, Shallcross V, et al. HIV Protease Inhibitors Are Substrates For OATP1A2, OATP1B1 and OATP1B3 and Lopinavir Plasma Concentrations Are Influenced by SLCO1B1 Polymorphisms. Pharmacogenet Genomics 2010 ; 20 : 112-120.
17. Hoffman LaRoche. Monographie du fabricant : Invirase. Version française. Mississauga (Ontario). Novembre 2010. 40p.
18. Janssen Inc. Monographie du fabricant : Edura. Version française. Toronto (Ontario). Juillet 2010. 41p.
19. Janssen Inc. Monographie du fabricant : Intelence. Version française. Toronto (Ontario). Novembre 2010. 50p.
20. Janssen Inc. Monographie du fabricant : Prezista. Version française. Toronto (Ontario). Septembre 2011. 78p.
21. Kalliokoski A, Niemi M. Impact of OATP Transporters on Pharmacokinetics. Br J Pharmacol 2009 ; 158 : 693-705.
22. Kashuba AD, Tierney C, Downey GF, et al. Combining Fosamprenavir With Lopinavir/Ritonavir Substantially Reduces Amprenavir and Lopinavir Exposure: ACTG Protocol A5143 Results. AIDS 2005 ; 19 : 145-152.
23. Kashuba AD. Drug-Drug Interactions and the Pharmacotherapy of HIV Infection. Top HIV Med 2005 ; 13 : 64-69.
24. Kharash ED, Bedynek PS, Walker A, et al. Mechanism of Ritonavir Changes in Methadone Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: II Ritonavir Effects on CYP3A and P-Glycoprotein Activities. Clin Pharmacol Ther 2008 ; 84 : 506-512.
25. Kharash ED, Mitchell D, Coles R, Blanco R. Rapid Clinical Induction of Hepatic Cytochrome P4502B6 Activity by Ritonavir. Antimicrob Agents Chemother 2008 ; 52 : 1663-1669.
26. Kis O, Robillard K, Chan GN, Bendayan R. The Complexities of Antiretroviral Drug-Drug Interactions: Role of ABC and SLC Transporters. Trends Pharmacol Sci 2009 ; 31 : 22-35.
27. Knox TA, Oleson L, von Moltke LL, et al. Ritonavir Greatly Impairs CYP3A Activity in HIV Infection With Chronic Viral Hepatitis. J Acquired Immune Defic Syndr 2008 ; 49 : 358-368.
28. Kusuhara H, Sugiyama Y. Pharmacokinetics Modeling of the Hepatobiliary Transport Mediated by Cooperation of Uptake and Efflux Transporters. Drug Metab Rev 2010 ; 42 : 539-550.
29. Laboratoires Abbott. Monographie du fabricant : Kaletra. Version française. St-Laurent (Québec). Août 2010. 93p.
30. Laboratoires Abbott. Monographie du fabricant : Norvir. Version anglaise. St-Laurent (Québec). Mai 2011. 74p.
31. Lim ML, Min SS, Sherene S, et al. Coadministration of lopinavir/ritonavir and phenytoin results in two-way drug interaction through cytochrome P-450 induction. J Acquir Immune Defic Syndr 2004; 36(5): 1034-40.
32. Lin JH, Yamazaki M. Role of P-Glycoprotein in Pharmacokinetics: Clinical Implications. Clin Pharmacokinet 2003 ; 42 : 59-98.
33. Long MC, King JR, Acosta EP. Pharmacologic aspects of new antiretroviral drugs. Current Infectious Disease Reports 2008; 10 : 522-9.
34. Marzolini C, Battegay M, Back D (ed) 2001. Chapter 3 : Mechanisms of drug interactions II : transport proteins. Drug interactions in infectious deseases, Springer Science + Business Media pp. 43-72.
35. Mathias AA, West S, Hui J, Kearney BP. Dose-Response of Ritonavir on Hepatic CYP3A Activity and Elvitegravir Oral Exposure. Clin Pharmacol Ther 2009 ; 85 : 64-70.
36. McNicholl IR. Drug Interactions Among the Antiretrovirals. Curr Infect Dis Rep 2004; 6 : 159-162.

37. Merk Frosst Canada LTÉE. Monographie du fabricant : Isentress. Version fraçaise. Kirkland (Québec). Septembre 2010. 43p.
38. Nies AT, Schwab M, Keppler D. Interplay of Conjugating Enzymes With OATP Uptake Transporters and ABCC/MRP Efflux Pumps in the Elimination of Drugs. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2008 ; 4 : 545-568.
39. Perloff MD, von Moltke LL, Fahey JM, et al. Induction of P-Glycoprotein Expression by HIV Protease Inhibitors in Cell Culture. AIDS 2000 ; 14 : 1287-1289.
40. Perloff MD, von Moltke LL, Marchand JE, Greenblat DJ. Ritonavir Induces P-Glycoprotein Expression, Multidrug Resistance-Associated Protein (MRPI) Expression, and Drug Transporter-Mediated Activity in a Human Intestinal Cell Line. J Pharm Sci 2001 ; 90 : 1829-1837.
41. Rachel Therrien. Le petit guide des antirétroviraux. 6e édition. UHRESS du CHUM. Montréal. 2011. 133p.
42. Robertson SM, Penzak SR, Pau A. Drug interactions in the management of HIV infection. Expert Opin Pharmacother 2007; 8(17):2947-2963.
43. Rosa F. Yeh et al. Lopinavir/ritonavir induces the hepatic activity of cytochrome P450 Enzymes CYP2C9, CYP2C19, and CYP1A2 but inhibits the hepatic and intestinal activity of CYP3A as measured by a phenotyping drug cocktail in healthy volonteers. J Aquir Immune Defic Syndr 2006; 42(1) : 52- 60.
44. Shitara Y, Horie T, Sujiyama Y. Transporters as a Determinant of Drug Clearance and Tissue Distribution. Eur J Pharm Sci 2006 ; 27 : 425-446.
45. Shugarts S, Benet LZ. The Role of Transporters in the Pharmacokinetics of Orally Administered Drugs. Pharm Res 2009 ; 26 : 2039-2954.
46. Smith NF, Figg WD, Sparreboom A. Role of the Liver-Specific Transporters OATP1B1 and OATP1B3 in Governing Drug Elimination. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2005; 1 : 429-445.
47. Smith PF, DiCenzo R, Morse GD. Clinical pharmacokinetics of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. Clin Pharmacokinet 2001, 40:893–905.
48. The international transporter consortium. Membrane transporters in drug development. Nature Reviews Drug Discovery 2010; 9 : 215-36.
49. ViiV Soins de santé Shire Canada. Monographie du fabricant : 3TC. Version française. Mississauga (Ontario). Août 2010. 43p.
50. ViiV Soins de santé ULC. Monographie du fabricant : Celsentri. Version française. Montréal (Québec). Août 2011. 67p.
51. ViiV Soins de santé ULC. Monographie du fabricant : Ziagen. Version française. Montréal (Québec). Avril 2010. 50p.
52. Vishnuvardan D, von Moltke LL, Richert C, Greenblat DJ. Lopinavir : Acute Exposure Inhibits P-Glycoprotein; Extended Exposure Induces P-Glycoprotein. AIDS 2003 ; 17 :1092-1094.
53. Weemhoff JL, von Moltke LL, Richert C, et al. Apparent Mechanism-Based Inhibition of Human CYP3A in-Vitro by Lopinavir. J Pharm Pharmacol 2003 ; 55 : 381-386.
54. Weiss J, Rose J, Storch CH, et al. Modulation of Human BCRP (ABCG2) Activity by Anti-HIV Drugs. J Antimicrob Chemother 2007 ; 59 : 238-245.
55. Yeh RF, Gaver VE, Patterson KB, et al. Lopinavir/Ritonavir Induces the Hepatic Activity of Cytochrome P450 Enzymes CYP2C9, CYP2C19, and CYP1A2 but Inhibits the Hepatic and Intestinal Activity of CYP3A As Measured by a Phenotyping Drug Cocktail in Healthy Volunteers. J Acquired Immune Defic Syndr 2006 ; 42 : 52-60.
56. Zhang L, Zhang Y, Huang SH. Scientific and Regulatory Perspectives on Metabolizing Enzyme-Transporter Interplay and Its Role in Drug Interactions : Challenges in Predicting Drug Interactions. Mol Pharm 2009; 6 : 1766-1774.
57. Zhang Y, Benet LZ. The Gut as a Barrier to Drug Absorption : Combined Role of Cytochrome P450 3A and P-Glycoprotein. Clin Pharmacokinet 2001 ; 40 : 159-168.

Anticoagulants

1. Bayer Inc. Monographi de produit, Xarelto. Toronto, On : 2011.
2. Boehringer Ingelheim Canada limitée. Monographiede produit, Pradax. Burlington, On : 2011.
3. Bonora S, Lanzafame M, D'Avolio A, et al. Drug interactions between warfarin and efavirenz or lopinavir-ritonavir in clinical treatment. Clin Infect Dis 2008;46:146-7.
4. Bristol-Myers Squibb Canada. Monographie de produit, Coumadin. Montréal, Qc : 2011
5. Darlington MR. Hypoprothrombinemia during concomitant therapy with warfarin and saquinavir [letter]. Ann Pharmacother 1997; 31:647.
6. Dionisio D, Mininni S, Bartolozzi D, Esperti F, Vivarelli A, Leoncini F. Need for increased dose of warfarin in HIV patients taking nevirapine. AIDS 2001; 15:277-8.
7. Frost C, Wang J, Nepal S, Schuster A, Zhang D, Yu Z et al. Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. J Clin Pharmacol 2009; 49:1123. Abstract 139.
8. Fulco PP, Zingone MM, Higginson RT. Possible antiretroviral therapy–warfarin drug interaction. Pharmacotherapy 2008; 28:945-9.
9. Fulco PP, Zingone MM, Higgison RT. Possible antiretroviral therapy–warfarin drug interaction. Pharmacotherapy 2008;28:945-9.
10. Garcia B, De Juana P, Bermejo T, Gomez Rodrigo J, et al. Sequential interaction of ritonavir and nelfinavir with acenocoumarol [abstract 1069] 7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection. Lisbon, Portugal, October 23-27, 1999.
11. Gatti G, Alessandrini A, Cemera M, et al. Influence of indinavir and ritonavir on warfarin anticoagulant activity. AIDS 1998; 12:825-6.
12. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. Arch Intern Med 2005; 165:1095-106.
13. Horn JR, Hansten PD. Dabigatran : a new oral anticoagulant. Pharmacy times 2010; 12(10) : 59.
14. Hughes CA, Freitas A , Miedzinski LJ. Interaction between lopinavir/ritonavir and warfarin. CMAJ 2007;177(4):357-9.
15. Hughes CA, Freitas AJ, Miedzinski LJ. Interaction between lopinavir/ritonavir and warfarin. CMAJ 2007;177:357-9.

16. Knoell KR, Young TM, Cousins ES. Potential interaction involving warfarin and ritonavir. Ann Pharmacother 1998;32:1299-302.
17. Liedtke MD and Rathbun RC. Warfarin–Antiretroviral Interactions. Ann Pharmacother 2009; 43:322-328.
18. Liedtke MD, Rathbun RC. Drug interactions with antiretrovirals and warfarin. Expert Opin Drug Saf 2010;9:215-23.
19. Llibre JM, Romeu J, Lopez E, and Sirera G. Severe interaction between ritonavir and acenocoumarol. Ann Pharmacother 2002;36:621-623.
20. New drug : Xarelto (rivaroxaban). Pharmacist's Letter/ Prescriber's Letter 2008;24(11) : 241117.
21. Newshan G, Tsang P. Ritonavir and warfarin interaction. AIDS 1999; 13:1788-9.
22. Pecora Fulco P., Zingone MM, Higginson RT. Possible antiretroviral therapy-warfarine drug interaction. Pharmacotherapy 2008;28(7): 945-9.
23. Pradax (dabigatran). Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter 2011; 27(1) : 270119.
24. Schöller-Gyure, M. et al. Effect of etravirine on cytochrome P450 isozymes assessed by Cooperstown 5+1 cocktail. 48th ICAAC Meeting, Washington, 2008. Drug Interaction Report. Abstract A-955.
25. Tagahashi H,Echizen H. Pharmacogenetics of warfarine elimination and its clinical implication. Clin Pharmacokit 2001;40:587-603
26. Vakkalagadda B, Frost C, Wang J, Nepal S, Schuster A, Zhang D et al. Effect of rifampin on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct inhibitor of factor Xa. J Clin Pharamcol 2009; 49:1124. Abstract 143.
27. Welzen ME, van den Berk GE, Hamers R and, Burger DM. Interaction between antiretroviral drugs and acenocoumarol. Antiviral Ther, 2011, 16(2): 249-252.
28. Wong PC, Pinto DJP and Zhang D. Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor. J Thromb 2011; 31:478–492.
29. Yeh R, Gaver V, Park J, et al. Lopinavir/ritonavir induces CYP2C9 and 2C19 activity, as measured by warfarin and omeprazole biomarkers in healthy human volunteers. 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Rome, Italy April 1-3, 2004 Abstract

Antiplaquettaires

1. Altman R, Vidal HO. Battle of oral anticoagulants in the field of atrial fibrillation scrutinized from a clinical practice (the real world) perspective. J Thromb 2011, 9:12.
2. Ancrenazl Y, Daali P, Fontana M, et al. Impact of Genetic Polymorphisms and Drug–Drug Interactions on Clopidogrel and Prasugrel Response Variability. Current Drug Metabolism 2010; 11 (8) :677-677.
3. AstraZeneca Canada Inc. Monographie de produit, Brilinta. Mississauga, On : 2011.
4. Bates ER, Lau WC, Angiolillo DJ. Clopidogrel – Drug interactions. Journal of the American College of Cardiology Vol. 57, No. 11, 2011
5. Close SL. Clopidogrel pharmacogenetics : metabolism and drug interactions. Drug Metab Drug Interact 2011; 26(2) : 24-51.
6. De Miguel A, Ibanez B, Badimon JJ. Clinical implications of clopidogrel resistance. Thromb Haemost 2008; 100: 196–203
7. Eli Lilly Canada Inc. Monographie de produit, Effient. Toronto, On : 2011.
8. Farid NA, Kurihara A, Wreighton SA. Metabolism and Disposition of the Thienopyridine Antiplatelet Drugs Ticlopidine, Clopidogrel, and Prasugrel in Humans. J Clin Pharmacol 2010;50:126-142.
9. Kim KA, Parl PW, Park JY. Effect of CYP3A5*3 genotype on the pharmacokinetics and antiplatelet effect of clopidogrel in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol 2008; 64:589–597.
10. Ko JW, Desta Z, et al. In vitro inhibition of the citochrome P450 system by the antiplatelet drug ticlopidine : potent effect on CYP 2C19 and 2D6. J Clin Pharmacol 2000; 49: 343-51.
11. Lau WC, Gurbel PA, et al. Contribution of Hepatic Cytochrome P450 3A4 Metabolic Activity to the Phenomenon of Clopidogrel Resistance. Circulation. 2004;109:166-171.
12. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB et al. Atorvastatin Reduces the Ability of Clopidogrel to Inhibit Platelet Aggregation. A New Drug–Drug Interaction. Circulation. 2003;107:32-37.
13. Mega, JA, Close SL. Cytochrome P-450 Polymorphisms and Response to Clopidogrel. N Engl J Med 2009;360:354-62.
14. Mylan Pharmaceuticals ULC. Monographie de produit, Mylan-Ticlopidine. Etobicoke, On : 2009.
15. New Drug: Brilinta (Ticagrelor). Pharmacist'a Letter/ Prescriber's Letter. July 2011
16. Nishiva Y, Hagihara K, et al. Mechanism-based inhibition of human cytochrome P450 2B6 by ticlopidine, clopidogrel, ans the thiolactone metabolite of prasugrel. Drug Metab Dispos 2009; 37: 589-593
17. Sanofi-aventis Canada Inc. Monographie de produit, Plavix. Laval, Qc: 2011.
18. Siller-Matula JM, Krumphuber J, et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and clinical profil of novel antiplatelet drugs targeting vascular diseases. Br J Pharmacol 2010; 159 : 502-17.
19. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M. Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events. N Engl J Med 2009;360:363-75.
20. Small DS, Farid NA, Payne CD et al. Effect of Intrinsic and Extrinsic Factors on the Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Prasugrel. Clin Pharmacokinet 2010; 49 (12): 777-798.
21. Srinivasan M and Smith D. Drug interaction with anti-mycobacterial treatmentas a cause of clopidogrel resistance Med J 2008; 84; 217-219.

ARA

1. AstraZeneca Canada Inc, Monographie de produit, Atacand. Mississauga, On : 2008.
2. Barreras A, Gurk-Turner C. Angiotensin II receptor blockers. Bayl Univ Med Cent 2003; 16(1) : 123-6.
3. Boehringer Ingelheim Canada Ltée. Monographie de

produit, Micardis. Burlington, On : 2009.
4. Fichtenbaum CJ, Gerber JG. Interactions between antiretroviral drugs and drugs used for the therapy of the metabolic complications encoutered during HIV infection. Clin Pharmacokinet 2002; 41(14) : 1195-211.
5. Laboratoires Abbott, Limitée. Monographie de produit, Teveten. St-Laurent, Qc : 2011.
6. Merck Canada Inc. Monographie de produit, Olmetec. Kirkland, Qc : 2011.
7. Merck Frosst Canada Ltée. Monographie de produit, Cozaar. Kirkland, Qc : 2009.
8. Novartis Pharma Canada Inc. Monographie de produit, Diovan. Dorval, Qc : 2011.
9. Sanofi-aventis Canada Inc. Monographie de produit, Avapro. Laval, Qc : 2008.
10. Amini H, Ahmadiani A, Moazenzadeh M, Pharmacokinetics of Losartan and its Active Metabolite EXP3174 in Healthy Iranian Subjects. Clin Drug Invest 2004; 24 (10): 619-23.

Antiarythmiques

1. Apotex Inc. Monographie de produit, Apo-Propafenone. Toronto, On : 2011.
2. Astellas Pharma Canada Inc. Monographie de produit Adenocard injectable. Markham, On : 2010.
3. AstraZeneca Canada Inc. Monographie de produit, Xylocaine en solutions parentérales. Mississauga, On : 2011.
4. Charbit B, Gayat E, Voiriot P, et al. Effects of Protease Inhibitors on Cardiac Conduction Velocity in Unselected HIV-Infected Patients. Clin Pharmacol Ther 2011 ; 90 : 442-448.
5. Cheng S, Keyes MJ, Larson MG, et al. Long-term Outcomes in Individuals with Prolonged PR Interval or First-Degree Atrioventricular Block. JAMA 2009; 301(24):2571-7.
6. Corporation Baxter. Monographie de produit, Brevibloc injectable. Mississauga, On : 2008.
7. De Lannoy IA, Silverman M. The MDRI Gene Product, P-Glycoprotein, Mediates the Transport of the Cardiac Glycoside, Digoxin. Biochem Biophys Res Commun 1992 ; 189 : 551-557.
8. Ding R, Tayrouz Y, Riedel KD, et al. Substantial Pharmacokinetics Interaction Between Digoxin and Ritonavir in Healthy Volunteers. Clin Pharmacol Ther 2004; 76 : 73-84.
9. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, et al. Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. Circulation. 2010;121:1047-60.
10. Englund G, Hallberg P, Artursson P, et al. Association between the number of co-administered P-glycoprotein inhibitors and serum digoxin levels in patients on therapeutic drug monitoring. BMC Med 2004;2(8):1-7.
11. Grube S, Langguth P, et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: quinidine sulfate. J Pharm Sci 2009; 98: 2238-51.
12. Haffajee CI, Love JC, et al. Clinical pharmacokinetics and efficacy of amiodarone for refractory tachyarrhythmias. Circulation 1983; 67: 1347-55.
13. Jenkins AT, Oliphant C, Self TH. Amiodarone Drug Interactions. Consultant Live 2006 ; 46 (14).
14. Johnston A, Warrington S, Turner P. Flecainide pharmacokinetics in healthy volunteers : the influence of urinary pH. Br J Clin Pharmac 1985; 20 :333-8.
15. Kaeser B, Wafa J, Riek M, et al. Effect of Saquinavir/Ritonavir on the P-gp Activity in Healthy Volunteers Using Digoxin as a Probe. 46th Annual ICAAC. September 27-30, 2006. San Francisco. Abstract A-0383.
16. Lessard E, Hamelin BA et all. Involvement of CYP2D6 activity in the N-oxidation of procainamide in man. Pharmacogenetics 1999; 9 (6) : 683-96.
17. Libersa CC, Brique SA, Motte KB, et al. Dramatic inhibition of amiodarone metabolism induced by grapefruit Juice. Br J Clin Pharmacol 2000; 49, 373-8.
18. Masereeuw R, Russel FGM. Therapeutic Implications of Renal Anionic Drug Transporters. Pharmacol Ther 2010 ; 126 : 200-216.
19. Maxwell DL, Gilmour-White SK, Hall MR. Digoxin Toxicity Due to Interaction of Digoxin With Erythromycin. BMI 1989 ; 298 : 572.
20. Noord CV, Eijgelsheim M, Stricker BH. Druf and non-drug associated QT interval prolongation. Br J Clin Pharmacol 2010; 70(1): 16-23.
21. Ohyama K, Kakajima M, et al. Inhibitory effects of amiodarone and its N-deethylated metabolite on human cytochrome P450 activities: Prediction of in vivo drug interactions. Br J Clin Pharmacol 2000; 49: 244-53.
22. Penzak SR, Shen JM, Alfaro RM, et al. Ritonavir decreases the nonrenal clearance of digoxin in healthy volunteers with known MDR1 genotypes. Ther Drug Monitor 2004; 26(3):322-330.
23. Pfizer Canada Inc. Monographie de produit, Corvert injectabl. Kirkland, Qc : 2003.
24. Pharmascience Inc. Monographie de produit, Lanoxin. Montréal, Qc : 2009.
25. Philips EJ, Rachlis AR, Ito S. Digoxin toxicity and ritonavir: a drug interaction mediated through p-glycoprotein? AIDS 2003, 17:1577–1584.
26. Sanofi-aventis Canada Inc. Monographie de produit, Multaq. Laval, Qc : 2011.
27. Sanofi-aventis Canada Inc. Monographie de produit, Rythmodan. Laval, Qc : 2010.
28. Sanofi-Synthelabo. Monographie de produit, Cordarone. Kirkland, Qc : 2010.
29. Schöller-Gyüre M, Kakuda TN, Van Solingen-Ristea RM, et al. No clinically relevant effect of etravirine (ETR; TMC125) on digoxin pharmacokinetics in HIV-negative volunteers 9th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy; 2008 : abstract P22.
30. Soliman EZ, Lundgren JD, et all. Boosted protease inhibitors and the electrocardiographic measures of QT and PR durations. AIDS 2011; 25 : 367-77.

Bêtabloquants

1. Apotex Inc. Monographie de produit, Apo-Carvedilol. Weston, On: 2003.
2. AstraZeneca Canada Inc. Monographie de produit, Tenormin. Mississauga, On : 2008.
3. AstraZeneca UK limited, Pfizer Canada Inc. Monographie de produit, Indéral-La. Kirkland, Qc: 2010.
4. Fux R, Mö¨rike K, Pröhmer AMT, et al. Impact of CYP2D6 genotype on adverse effects during treatment with

metoprolol: A prospective clinical study. Clin Pharmacol Ther 2005; 78:378-87.
5. Hingorani G, Jianhong W, et al. Human hepatic stability screening: a simplified higher throughoput assay and evaluation of different hepatocyte preparations. Biopharma.
6. Kirchheiner J, Heesch C, Bauer S, et al. Impact of the ultrarapid metabolizer genotype of cytochrome P450 2D6 on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther 2004;76(4):302-12.
7. Lilja JJ, Raaska K et al. Effets of grapefruit juice on the pharmacokinetics of acebutolol. Br. J. Clin. Pharmacol. 2005; 60 : 659-63.
8. Mylan Pharmaceuticals ULC. Monographie de produit, Mylan-Sotalol. Etobicok, On : 2009.
9. Novartis Pharma Canada Inc. Monographie de produit, Lopresor. Dorval, Qc: 2008.
10. Paladin Labs Inc. Monographie de produit, Trandate. Montréal, Qc: 2009.
11. Puech R. et al. Extreme bradycardia due to multiple drug-drug interaction in a patient with HIV post-exposure prophylaxis containing lopinavir-ritonavir. Br J Clin Pharmacol, 2011, 71(4):621-62
12. Sandoz Canada Inc. Monographie de produit, Labétalol injectable. Boucherville, Qc: 2011.
13. Sanofi-aventis Canada Inc. Monographie de produit, Sectral. Laval, Qc : 2009.
14. Zineh I, Beitelshees AL, Gaedigk A, et al. Pharmacokinetics and CYP2D6 genotypes do not predict metoprolol adverse events or efficacy in hypertension. Clin Pharmacol Ther 2004; 76(6):536-44.

Bloqueurs des canaux calciques

1. Apotex Inc. Monographie de produit, Apo-Diltiaz TZ. Weston, On : 2007.
2. AstraZeneca Canada Inc. Monographie de produit, Plendil. Mississauga, On : 2008.
3. Baeza MT, Merino E, Boix V, et al. Nifedipine–lopinavir/ritonavir severe interaction: a case report. AIDS 2007; 21 (1) :119-20.
4. Bayer Inc. Monographie de produit, Adalat XL. Toronto, On : 2010.
5. Bayer Inc. Monographie de produit, Nimotop. Toronto, On : 2011.
6. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G, Hulot JS. Nelfinavir and felodipine: a cytochrome P450 3A4-mediated drug interaction. Clin Pharmacol Ther 2004; 75(4):362-3.
7. Kaul S, et al. Pharmacokinetic interaction between efavirenz and diltiazem or itraconazole after multiple-dose administration in adult healthy subjects. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, February 2007, abstract 561.
8. Laboratoires Abbott Limitée. Monographie de produit, Isoptin SR. St-Laurent, Qc : 2011.
9. Pfizer Canada Inc. Monographie de produit, Norvasc. Kirkland, Qc : 2011.
10. Rossi DR, RathbunRc, Slater LN. Symptomatic orthostasis with extended-release nifedipine and protease inhibitors. Pharmacother 2002; 22 : 1312-6.

IECA

1. Apotex Inc. Monographie de produit, Apo-Capto. Weston, On : 2008.
2. AstraZeneca Canada Inc. Monographie de produit, Zestril. Mississauga, On : 2008.
3. Bristol-Myers Squibb Canada Inc. Monographie de produit, Monopril. Montréal, Qc : 2006.
4. Hoffmann-La Roche Limitée. Monographie de produit, Inhibace Plus. Mississauga, On : 2008.
5. Laboratoires Abbott Limitée. Monographie de produit, Mavik. St-Laurent, Qc : 2011.
6. M.C. de Parke, Davis & Company, Pfizer Canada Inc. Monographie de produit, Accupril. Kirkland, Qc : 2009.
7. Merck Frosst Canada Ltée. Monographie de produit, Vasotec. Kirkland, Qc : 2009.
8. Novartis Pharma Canada Inc. Monographie de produit, Lotensin. Dorval, Qc : 2011.
9. Sanofi-aventis Canada Inc. Monographie de produit, Altace. Laval, Qc : 2011.
10. Servier Canada Inc. Monographie de produit, Coversyl. Laval, Qc : 2011.

Hypolipidémiants

1. Aberg JA, Rosenkranz SL, Fichtenbaum CJ, et al. Pharmacokinetic interaction between nelfinavir and pravastatin in HIV-seronegative volunteers: ACTG Study A5108. AIDS 2006, 20: 725-9.
2. Aberg JA, Zackin RA, Brobst SW et al. A randomized trial of the efficacy and safety of fenofibrate versus pravastatine in HIV-infected subjects with lipid abnormalities : AIDS clinical trials group study 5087. AIDS Res Hum Retrovirus 2005;21:L757-67.
3. Apotex Inc. Monographie de produit, Apo-Pravastatin. Weston, On : 2011.
4. Aquilante, C. Kiser, J. Anderson, P. et al. DRV/R, pravastatin and pharmacogenetics: Influence of SL01B1 polymorphisms on pharmacokinetic variability in the drug-drug interaction between darunavir/ritonavir and pravastatin. Drug Interaction & Pharmacology Presentations at the 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Boston, September 2010. Abstract A1 2007
5. AstraZeneca Canada Inc. Monographie de produit, Crestor. Mississauga, On : 2010.
6. Barry M, Belz G, Roll S, et al. Interaction of nelfinavir with atorvastatin and pravastatin in normal healthy volunteers. 5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 22-26 October 2000, Glasgow, UK Abstract P260A.
7. Bertz R, Hsu A, Lam L, et al. 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.
8. Bottaro EG, Cravello O, Scapellanto PG et al. Rosuvastatine for treatment of dyslipidemia in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. Enferm Infecc Microbiol Clin 2008 Jun-Jul;26(6):325-9.
9. Burger D, Stroes E, Reiss P et al. Drug interactions between statins and antiretroviral agents. Current opinion in HIV and AIDS 2008;3:247-251.

10. Busti AJ, Bain AM, et all. Effects of atazanavir/ritonavir or fosamprenavir/ritonavir on the pharmacokinetics of rosuvastatin. J Cardiovasc Pharmacol 2008; 51(6) : 605-10.
11. Carr TA, Andre AK, Bertz RJ, et al. Concomitant administration of ABT-378/ritonavir results in a clinically important pharmacokinetic interaction with atorvastatin but not pravastatin. 40th ICAAC, Toronto, September 2000, presentation 1644.
12. Cheng CH, Miller C, Lowe C, et al. Rhabdomyolysis due to probable interaction between simvastatin and ritonavir [In Process Citation]. Am J Health Syst Pharm 2002 Apr 15;59(8):728-30.
13. Davidson MH, Clark JA, et all. Statin safety : an appraisal from the adverse event reporting system. Am J Cardiol 2006; 97(suppl) : 32C-43C.
14. Dube MP, Stein JH, Aberg JA, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. Clin Infect Dis 2003 Sep 1;37(5):613-627
15. Farnier M. Safety review of combination drugs for hyperlipidemia. Expert Opin Drug Saf 2011; 10 (3) : 363-71.
16. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. AIDS 2002 Mar 8;16(4):569-77.
17. Gerber JG, Rosenkranz SL, Fichtenbaum CJ, et al. Effect of efavirenz on the pharmacokinetics of simvastatin, atorvastatin, and pravastatin: results of AIDS Clinical Trials Group 5108 Study. J Acquir Immune Defic Syndr 2005, 39(3): 307-12.
18. Hare CB, Vu MP, Grunfeld C, Lampiris HW. Simvastatin-nelfinavir interaction implicated in rhabdomyolysis and death. Clin Infect Dis 2002, 35: e111-2.
19. Hedman M, Neuvonen PJ, Neuvonen M, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Pravastatin in Pediatric and Adolescent Cardiac Transplant Recipients on a Regimen of Triple Immunosuppression. Clin Pharmacol Ther 2004 ; 75 : 101-109.
20. Hoody D, et al. Drug-drug interaction between lopinavir/ritonavir and rosuvastatin. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, February 2007, abstract 564.
21. Hsyu PH, Schultz-Smith MD, Lillibridge JH, et al. Pharmacokinetic interactions between nelfinavir and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A inhibitors atorvastatin and simvastatin. Antimicrob Agents Chemother 2001, 45: 3445-50.
22. Huang L, Wang Y, Grimm S. ATP-Dependent Transport of Rosuvastatin in Membrane Vesicles Expressing Breast Cancer Resistance Protein. Drug Metab Dispos 2006 ; 34 : 738-742.
23. Ieiri I, Higuchi S, Sugiyama Y. Genetic Polymorphisms of uptake (OATP1B1, 1B3) and Efflux (MRP2, BCRP) Transporters: Implications for Inter-Individual Differences in the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Statins and Other Clinically Relevant Drugs. Exper Opin Drug Metab Toxicol 2009 ; 5 : 703-729.
24. Jacobson TA. Comparative Pharmacokinetic Interaction Profiles of Pravastatin, Simvastatin and Atorvastatin When Coadministered Whit Cytochrome P450 Inhibitors. Am J Cardiol 2004 ; 94 : 1140-1146.
25. Kalliokoski A , Niemi M. Impact of OATP Transporters on Pharmacokinetics. Br J Pharmacol 2009 ; 158 : 693-705.
26. Kiser JJ, Gerber JG, Predhomme JA, et al. Drug/Drug Interaction Between Lopinavir/Ritonavir and Rosuvastatin in Healthy Volunteers. J Acquired Immune Defic Syndr 2008 ; 47 : 570-8.
27. Kitamura S, Maeda K, Wang Y, Sugiyama Y. Involvement of Multiple Transporters in the Hepatobiliary Transport of Rosuvastatin. Drug Metab Dispos 2008 ; 36 : 2014-2023.
28. Lau YY, Huang Y, Frassetto L, Benet LZ. Effect of OATP1B Transporter Inhibition on the Pharmacokinetics of Atorvastatin in Healthy Volunteers. Clin Pharmacol Ther 2007 ; 81 : 194-204.
29. Lennernas H. Clinical Pharmacokinetics of Atorvastatin. Clin Pharmacokinet 2003 ; 42 : 1141-1160.
30. Martin PD, Warwick MJ, Dane AL, et al. Metabolism, Excretion and Pharmacokinetics of Rosuvastatin in Healthy Adult Male Volunteers. Clin Ther 2003 ; 25 : 2822-2835.
31. Merck Canada Inc. Monographie de produit, Mevacor. Kirkland, Qc : 2011.
32. Merck Canada Inc. Monographie de produit, Zocor, Kirkland, Qc : 2011.
33. Moyle GJ, Buss NE, Gazzard B. Pravastatin 40 mg qd does not alter protease inhibitor exposure or virological efficacy over 24 weeks therapy. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, February 2002, abstract 446-W
34. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug Interactions With Lipid-Lowering Drugs: Mechanisms and Clinical Relevance. Clin Pharmacol Ther 2006 ; 80 : 565-81.
35. Noe J, Portmann R, Brun ME, Funk C. Substrate-Dependant Drug-Drug Interaction Between Gemfibrozil, Fluvastatin and Other Organic Anion-Transporting Peptide (OATP) Substrates on OATP1B1, OATP1B2, and OATP1B3. Drug Metab Dispos 2007 ; 35 : 1308-1314.
36. Novartis Pharma Canada Inc. Monographie de produit, Lescol. Dorval, Qc : 2010.
37. Pasanen MK, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Niemi M. SLCO1B1 Polymorphism Markedly Affects the Pharmacokinetics of Simvastatin Acid. Pharmacogenet Genomics 2006 ; 16 : 873-879.
38. Penzak SR, Chuck SK, and Stajich GV. Safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hyperlipidemia in patients with HIV infection. Pharmacother 2000; 20(9):1066-71.
39. Pfizer Ireland Pharmaceuticals. Monographie de produit, Lipitor. Kirkland, Qc : 2011.
40. Pham PA, la Porte CJ, Lee LS, et al. Differential effects of tipranavir plus ritonavir on atorvastatin or rosuvastatin pharmacokinetics in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2009, 53(10): 4385-92.
41. Samineni D, Desai PB, Sallans L, Fichtenbaum CJ. Steady-state pharmacokinetic interactions of darunavir/ritonavir with lipid-lowering agent rosuvastatin. J Clin Pharmacol 2011, Epub ahead of print.
42. Schmidt GA, Hoehns JD, Purcel JL et al. Severe rhabdomyolysis and acute renal failure secondary to concomitant use of simvasttain, amiodarone, and atazanavir. J Am Board Fam Med 2007;20 : 411-6.
43. Scholler-Gyure M, Kakuda TN, De Smedt G, et al. Pharmacokinetic interaction between the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor TMC125 and atorvastatin

in HIV-negative volunteers. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention, Sydney, July 2007, abstract WEPEA106.
44. Sekar VJ, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction between the new HIV protease inhibitor darunavir (TMC114) and the lipid-lowering agent pravastatin. 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Budapest, April 2007, abstract 54.
45. Van der Lee M, Sankatsing R, Schippers E, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of combined use of lopinavir/ritonavir and rosuvastatin in HIV-infected patients. Antiviriral Therapy 2007;12(7):1127-32.
46. Van Heeswijk R, et al. The pharmacokinetic interaction between atorvastatin and TMC278, a next generation non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, in HIV-negative volunteers. 11th European AIDS Conference, Madrid, October 2007, abstract P4.3/04.
47. Van Heeswijk R, Sabo JP, Cooper C, et al. The pharmacokinetic interactions between tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID (TPV/r) and atorvastatin, antacid, and CYP3A4 in healthy adult volunteers. 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Rome, Italy April 1-3, 2004 Abstract 5.2.
48. Van Luin M, Colbers A, Van Ewijk-Beneken Kolmer EWJ, et al. Drug–drug interactions between raltegravir and pravastatin in healthy volunteers. 11th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy,Sorrento, April 2010, abstract 29.
49. Actavis Group PTC. Monographie de produit, Bezalip SR. Islande. 2011
50. Busse, K., et al. Lopinavir/ritonavir significantly decreases gemfibrozil plasma concentrations in healthy volunteers. 48th ICAAC Meeting, Washington, 2008. Drug Interaction Report. Abstract A-959.
51. Fournier Pharma Inc. Monographie de produit, Lipidil Supra. St-Laurent, Qc: 2011.
52. Jackson A, Moyle G, Watson V, et al. Variability in steady state raltegravir pharmacokinetics, impact of ezetimibe? 10th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Amsterdam, Avril 2009. Drug Interaction Report, Abstract P25.
53. Klibanov OM, et al. The effect of ezetimibe on the steady-state trough levels of lopinavir/ritonavir. 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Budapest, April 2007, abstract 64.
54. Merck Canada Inc. Monographie de produit, Ezetrol. Kirkland, Qc : 2011.
55. MM Thérapeutiques Inc. Monographie de produit, Olestyr. Montréal, Qc : 2010.
56. Molto J, Valle M, Negredo E, Blanco A, Puig J, Miranda C, et al. The effect of ezetimibe on the steady-state pharmacokinetics of lopinavir. 7th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy Lisbon 2006. Abtract 50.
57. Oswald S, Scheuch E, Cascorbi I, Siegmund W. A LC-MS/MS Method to Quantify the Novel Cholesterol Lowering Drug Ezetimibe in Human Serum, Urine and Feces in Healthy Subjects Genotyped for SCLO1B1. J Chromatogr Analyt Technol Biomed Life Sci 2006 ; 830 : 143-150.
58. Pfizer Canada Inc. Monographie de produit, Colestid. Kirkland, Qc : 2011.
59. Sepracor Pharmaceuticals Inc. Monographie de produit, Niaspan FCT. Mississauga, On : 2010.
60. Warner-Lambert Company, Pfizer Canada Inc. Monographie de produit, Lopid. Kirkland, Qc : 2010.
61. Kanter CTMM, Keuter M, van der Lee MJ, et al. Rhabdomyolysis in an HIV-infected patient with impaired renal function concomitantly treated with rosuvastatin and lopinavir/ritonavir. Antiviral Ther, 2011, 16(3): 435-437.