Psychotropes et VIH

Janvier 2014

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

CHUM
Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Auteure :

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

Collaboration

Contribution à la réalisation et à la révision : Geneviève Duplain Cyr, pharmacienne à la clinique SAMI (soins ambulatoires en maladies infectieuses) du CHUS (Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke). Benoît Rouleau, pharmacien spécialisé en psychiatrie à l'Hôpital général juif.

Dégagement de responsabilité

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

Par exemple, bien que non mentionnée dans le suivi des antidépresseurs et des antipsychotiques, la littérature récente mentionne qu'il serait favorable d'avoir recours au dosage plasmatique de ces agents (pharmacométrie). Avoir recours à la pharmacométrie des antidépresseurs et des antipsychotiques pourrait permettre des ajustements de dose dans un contexte d'interaction médicamenteuse.

Ce document a été conçu à titre de référence seulement et les auteurs encouragent 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'auteur, 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.

Révision linguistique

Camille Larose, Direction des communications du CHUM

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.

Janvier 2014

Document disponible : www.guidetherapeutiquevih.com

Les antirétroviraux sont connus pour être très souvent responsables d'interactions médicamenteuses en raison de leurs propriétés pharmacocinétiques 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 psychiatrie. Il a été rédigé dans le but de faire le point sur la littérature, d'amorcer une réflexion et de faire des recommandations à la lumière de l'information disponible.

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 psychiatriques.

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), les inhibiteurs CCR5 et inhibiteurs de l'intégrase.

Légende

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

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

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.

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.

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.

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.

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

Rose	Pas d'interaction ou interaction jugée cliniquement non significative.
Gris	Association qui demande un suivi étroit. Des ajustements de doses peuvent être suggérés.
Bleu pâle	Association à éviter. Si elle ne peut être évitée, effectuer les ajustements de doses demandées et exercer une surveillance attentive.
Bleu foncé	Association contre-indiquée. Choisir une solution de rechange au médicament associé ou à l'antirétroviral.

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

Lexique

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

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

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

Concentration minimale (Cmin)
La valeur de la concentration la plus faible dans l'intervalle posologique

CYP
Cytochrome

INNTI
Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse

IP
Inhibiteur de la protéase virale

ISRS
Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

UGT
Uridine diphosphate glucuronosyl transférase

II
Inhibiteur de l'intégrase

AVANT-PROPOS 3

LEXIQUE 4

MÉTABOLISME DES ANTIRÉTROVIRAUX

Métabolisme des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) 6

Métabolisme des inhibiteurs de la protéase (IP) 7

Métabolisme des inhibiteurs de l'intégrase (II) 10

Métabolisme de l'inhibiteur du CCR5 10

INHIBITEUR SÉLECTIF DE LA RECAPTURE DE LA SÉROTONINE (ISRS)

Métabolisme des ISRS 11

Tableaux d'interactions : ISRS et INNTI 12

Tableaux d'interactions : ISRS et IP 15

Tableaux d'interactions : ISRS et inhibiteur CCR5 ou II 19

AUTRES ANTIDÉPRESSEURS

Métabolisme des autres antidépresseurs 20

Tableaux d'interactions autres antidépresseurs et INNTI 21

Tableaux d'interactions autres antidépresseurs et IP 23

Tableaux d'interactions autres antidépresseurs et inhibiteur CCR5 ou II 26

ANTIPSYCHOTIQUES

Métabolisme des antipsychotiques 27

Tableaux d'interactions antipsychotiques et INNTI 29

Tableaux d'interactions antipsychotiques et IP 31

Tableaux d'interactions antipsychotiques et inhibiteur CCR5 ou II 37

RÉFÉRENCES 38

Métabolisme des INNTI

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

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

Métabolisme des IP

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

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

Métabolisme des II

	Substrats	Inhibiteurs/Inducteurs	Élimination
Raltégravir (Isentress)	UGT1A1		**Urine :** 32 % dont 9 % sous forme inchangée **Fèces :** 51 % sous forme inchangée **T ½ vie :** biphasique Phase 1 : 1 h Phase 2 : 9 h
Elvitégravir/ Cobicistat	Elvitégravir 3A4 et ensuite UGT1A1/3 Cobicistat 3A4 (majeur) et 2D6 (mineur)	**Inhibiteur** 3A4 (puissant), 2D6 (modéré) P-gp, BCRP, OATP1B1 et OATP1B3 **Inducteur** 2C9 (modéré)	Elvitégravir **Urine :** 6,7 % **Fèces :** 94,8 % (sécrétion hépatobiliaire) **T ½ vie :** 12,9 h Cobicistat **Urine :** 8,2 % **Fèces :** 86 % (sécrétion hépatobiliaire) **T ½ vie :** 3,5 h
Dolutégravir (Tivicay)	UGT1A1 (51 %) CYP3A (21 %) UGT1A9 (6 %) UGT1A3 (3 %) Transporteurs: P-gp, BCRP		

Métabolisme de l'inhibiteur du CCR5

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

	Substrats	Inhibiteurs/Inducteurs	Élimination
Citalopram (Celexa)	2C19 et 3A4 (majeurs) 2D6 (mineur) Metabolite (avec également une activité) : déméthylcitalopram	**Inhibiteur** 2D6 (très faible), 2C19 et 2C9 (négligeables)	**Urine :** 12 % sous la forme de citalopram **T ½ vie :** 37 h
Escitalopram (Cipralex)	2C19 et 3A4 (majeurs) 2D6 (mineur) Metabolite (avec également une activité) : déméthylcitalopram	**Inhibiteur** 2D6 (très faible), 2C9 et 2C19 (négligeables)	**Urine :** 8 % sous la forme d'escitalopram et 8 % sous la forme de S-démethylcitalopram **T ½ vie :** 27 - 32 h
Fluoxétine (Prozac)	2D6 (majeur), 2C9 et 2C19 (modérés) 1A2, 2B6, 2E1 et 3A4 (mineurs) Métabolisé principalement en norfluoxétine (activité similaire à la molécule mère) et plusieurs autres métabolites Pharmacocinétique non linéaire Premier passage hépatique important mais qui peut être saturable	**Inhibiteur** 2D6 (puissant), 1A2 et 2C19 (modérés), 2B6, 2C9 et 3A4 (faibles ou modérés), P-gp	**Urine :** 10 % sous forme de norfluoxetine et 2,5 - 5 % sous forme de fluoxetine **T ½ vie fluoxetine :** 4 - 6 j **T ½ vie métabolites :** 4 - 16 j Note : après l'arrêt de la fluoxétine, l'élimination de cette dernière et de ses métabolites peut prendre jusqu'à 1 à 2 mois
Fluvoxamine (Luvox)	2D6 (majeur), 1A2 (mineur) Métabolites avec activité négligeable Pharmacocinétique non linéaire Premier passage hépatique important	**Inhibiteur** 1A2 et 2C19 (puissants), 3A4, 2C9 et 2D6 (modérés), P-gp	**Urine :** 85 % sous la forme de métabolites et 2 % sous la forme inchangée **T ½ vie :** 9 - 28 h
Paroxetine (Paxil)	2D6 (majeur), 1A2 et 3A4 (mineurs) Métabolisme biphasique Les métabolites auraient un effet négligeable Premier passage hépatique important mais qui peut être saturable	**Inhibiteur** 2D6 (puissant), 2B6 (modéré), 1A2, 2C19, 2C9 et 3A4 (faible), P-gp	**Urine :** 64 % (2 % sous forme inchangée) **Fecès :** 36 % **T ½ vie :** environ 24 h
Sertraline (Zoloft)	3A4 (majeur), 2D6, 2B6, 2C9, 2C19 (modérés), UGT2B7 Premier passage hépatique important	**Inhibiteur** 2B6, 2C19, 2D6 et 3A4 (modérés) 1A2, 2C8 et 2C9 (faibles) L'inhibition du CYP450 devient cliniquement significative à des doses de plus de 100 mg/jour	**Urine :** 40 - 45 % sous forme de métabolites **Fecès :** 40 - 45 % **T ½ vie :** 22 - 36 h

	Citalopram (Celexa)	Escitalopram (Cipralex)	Fluoxétine (Prozac)	Fluvoxamine (Luvox)	Paroxétine (Paxil)	Sertraline (Zoloft)
Éfavirenz (Sustiva, Atripla)	⇔ ↑↓ 1,2	⇔ ↑↓ 1,2	⇔ ⇔ 2,5	⇔ ⇔ 2,7	⇔ ⇔ 2,8	⇔ ↓ 2,11
Étravirine (Intelence)	⇔ ↑↓ 1	⇔ ↑↓ 1	⇔ ⇔ 5	⇔ ⇔ 7	⇔ ⇔ 9	⇔ ↓ 12
Névirapine (Viramune)	⇔ ↓ 3	⇔ ↓ 3	⇔ ⇔ 5	⇔ ⇔ 7	⇔ ⇔ 10	⇔ ↓ 12
Rilpivirine (Edurant, Complera)	⇔ ⇔ 4	⇔ ⇔ 4	⇔ ⇔ 6	⇔ ⇔ 6,7	⇔ ⇔ 6	⇔ ⇔ 6

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

Légende

1. ↑ ou ↓ possible de la concentration plasmatique du citalopram ou de l'escitalopram. Le métabolisme du citalopram et de l'escitalopram est surtout influencé par les inhibiteurs du CYP2C19 (voir mise en garde de la FDA). L'éfavirenz et l'étravirine peuvent inhiber le CYP2C19 et potentiellement augmenter la concentration plasmatique du citalopram et de l'escitalopram.

   La monographie rapporte que l'association du citalopram avec l'oméprazole, un inhibiteur du CYP2C19, diminue la formation du déméthylcitalopram (métabolite du citalopram) de 75 à 85 %. Par ailleurs, on observe une augmentation de 107 % de la SSC du citalopram chez les individus métabolisateurs lents du CYP2C19.

   Par contre, l'éfavirenz et l'étravirine peuvent également induire le CYP3A4 et potentiellement diminuer la concentration plasmatique du citalopram et de l'escitalopram. L'effet net est difficile à prédire.

   Dans une analyse de modélisation pharmacocinétique, on prédit une diminution de 24 % de la SSC du citalopram avec l'éfavirenz. De plus, deux cas d'exacerbation des troubles paniques ont été rapportés et publiés concernant l'association de la rifampicine (puissant inducteur du CYP3A4) et le citalopram.

   Mise en garde de la FDA : Le citalopram est associé à un risque d'allongement du QTc qui peut être responsable d'une torsade de pointes, de tachycardie ventriculaire et de mort subite.

La FDA recommande **une dose maximale de 40 mg par jour de citalopram (20 mg pour l'escitalopram)**. Les doses de plus de 40 mg n'apportent pas de bénéfice supplémentaire et sont associées à un risque plus grand d'allongement de l'intervalle QTc.

Le citalopram n'est pas recommandé chez les patients présentant un allongement du QTc congénital, une bradycardie, une hypokaliémie ou une hypomagnésémie, un infarctus récent du myocarde ou une insuffisance cardiaque décompensée. De plus, le citalopram n'est pas recommandé chez les patients qui prennent d'autres médicaments pouvant augmenter l'intervalle QTc (http://www.qtdrugs.org).

Une dose maximale de 20 mg de citalopram (10 mg pour le escitalopram) est recommandée pour les individus de 60 ans et plus, présentant une insuffisance hépatique ou connue comme métabolisateurs lents du CYP2C19 ou qui prennent **un médicament pouvant inhiber le CYP2C19***. Ces facteurs sont associés à une augmentation de la concentration plasmatique du citalopram donc un risque plus élevé d'allongement du QTc.

Le citalopram devrait être arrêté si le patient a une augmentation persistante du QTc de plus de 500 ms.

Recommandation : Il faut utiliser prudemment le citalopram associé avec les inhibiteurs du CYP2C19 tels l'éfavirenz et l'étravirine, surtout en présence de facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc. Dans ce cas, on risque également un effet d'induction du CYP3A4, dont l'effet clinique réel demeure inconnu.

Utiliser la dose la plus petite possible en respectant les recommandations mentionnées ci-haut. Exercer un suivi des électrolytes et/ou de l'ECG. Tenter de diminuer tous les facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc.

Aviser les patients de contacter rapidement un médecin s'ils ont des signes ou des symptômes associés à des troubles du rythme cardiaque (étourdissements, palpitations, syncope).

2. Des effets indésirables de nature psychiatrique (tels que l'anxiété, la nervosité, les troubles du sommeil et la dépression) sont possibles avec l'éfavirenz.

   Recommandation : si les symptômes de nature psychiatrique se présentent *de novo*, évaluer si l'éfavirenz peut être responsable avant de commencer un traitement avec un psychotrope. Un changement de thérapie pourrait être envisagé.

3. Diminution théorique de l'effet du citalopram et de l'escitalopram en raison du potentiel possible d'induction du CYP 3A4 par la névirapine. En effet, deux rapports de cas avec exacerbation des troubles paniques ont été publiés avec l'association de la rifampicine (puissant inducteur du CYP3A4) et le citalopram. Plusieurs cas ont également été rapportés à la FDA.

4. Aucune interaction pharmacocinétique n'est anticipée en raison du faible effet d'induction du CYP 3A4 par la rilpivirine. Par contre, la prudence est de mise, car la rilpivirine et le citalopram ou l'escitalopram sont associés à un risque d'allongement de l'intervalle QTc.

   Recommandation : voir, au point 1, les recommandations de la FDA pour les mesures préventives avec le citalopram et l'escitalopram et le risque d'allongement du QTc.

5. Effet clinique inconnu.

   L'effet potentiel est difficile à prédire car la fluoxétine est métabolisée en un métabolite actif avec une activité comparable à la molécule mère. De plus, elle est métabolisée par plus d'un CYP. Par exemple, l'éfavirenz pourrait inhiber le CYP2C19 et CYP2C9, et augmenter la fluoxétine tout en diminuant la norfluoxétine (activité comparable à la fluoxétine). De plus, le CYP2D6, si non inhibé par un autre médicament devrait poursuivre le métabolisme de la fluoxétine. L'effet clinique est, par conséquent, inconnu.

Dans une étude de modélisation pharmacocinétique; on a rapporté une augmentation de 11 % de la SSC de la fluoxétine en raison de l'inhibition possible du CYP2C9/2C19 suspectée avec l'éfavirenz.

Recommandation : commencer la fluoxétine à plus petite dose et augmenter la dose graduellement selon la réponse clinique et la tolérance.

6. La prudence est de mise car la rilpivirine et les psychotropes sont associés à un risque d'allongement de l'intervalle QTc.

   Recommandation : éviter ou exercer un suivi étroit en présence de bradycardie, d'hypokaliémie, d'une hypomagnésémie ou présence d'autres médicaments pouvant augmenter l'intervalle QTc (http://www.qtdrugs.org). Exercer un suivi des électrolytes et/ou ECG. Tenter de diminuer tous les facteurs de risque d'allongement du QTc.

7. Une faible augmentation des concentrations sériques des INNTI est possible en raison du potentiel d'inhibition du CYP3A4 par la fluvoxamine. Probablement sans conséquence clinique.

   Dans une étude de cohorte, on a observé une diminution d'environ 35 % de la clairance de la névirapine lorsque combinée à la fluvoxamine.

   Recommandation : aucun ajustement de dose n'est suggéré car probablement sans conséquence clinique.

8. L'association de 20 mg DIE de paroxétine et de 600 mg DIE d'éfavirenz pendant 14 jours n'a démontré aucun effet sur la pharmacocinétique de ces deux médicaments.

   Recommandation : aucun ajustement de dose n'est requis.

9. L'association de la paroxétine 20 mg DIE (x 7 jours) et de l'étravirine 800 mg BID (x 14 jours) n'a démontré aucun effet sur la pharmacocinétique de ces deux médicaments.

   Recommandation : aucun ajustement n'est requis.

10. Aucune interaction pharmacocinétique n'est anticipée.

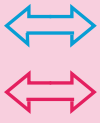
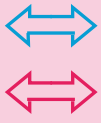
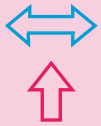
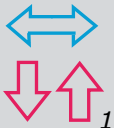
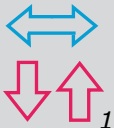
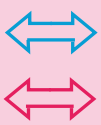
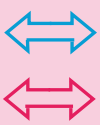
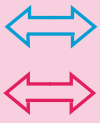
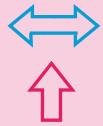
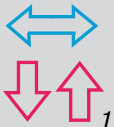
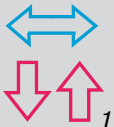
11. L'association de sertraline 50 mg DIE et d'éfavirenz 600 mg DIE a réduit la Cmax, la SSC et la Cmin de la sertraline de 29 %, 39 % et 46 % respectivement.

    De plus, dans une étude de modélisation pharmacocinétique, on rapporte une diminution de 41 % SSC de la sertraline.

    Recommandation : surveiller l'efficacité clinique de la sertraline et ajuster la dose au besoin.

12. L'étravirine et la névirapine peuvent augmenter le métabolisme par induction du CYP3A4 et diminuer la concentration plasmatique de la sertraline.

    Recommandation : surveiller l'efficacité clinique de la sertraline et ajuster la dose au besoin.

	Citalopram (Celexa)	Escitalopram (Cipralex)	Fluoxétine (Prozac)	Fluvoxamine (Luvox)	Paroxétine (Paxil)	Sertraline (Zoloft)
ATAZANAVIR (REYATAZ)	1	1	3	 3	 3	 9
ATAZANAVIR/R (REYATAZ)	2	2	4	5	6	10
DARUNAVIR/R (PREZISTA)	2	2	4	5	7	11
FOSAMPRÉNAVIR/R (TELZIR)	2	2	4	5	8	 10
LOPINAVIR/R (KALETRA)	2	2	4	5	6	 10
NELFINAVIR (VIRACEPT)	1	1	 3	 3	 3	 9
SAQUINAVIR/R (INVIRASE)	2	2	4	5	6	 10
TIPRANAVIR/R (APTIVUS)	2	2	4	5	6	 10

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

Légende

1. ↑ possible du citalopram et de l'escitalopram en raison de l'inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et le nelfinavir.

   Dans une étude menée sur 18 sujets sains, la combinaison d'escitalopram de 20 mg et d'une dose de 600 mg de ritonavir n'a démontré aucune interaction significative. Dans une autre étude, l'administration concomitante du citalopram en dose unique de 40 mg et du kétoconazole (puissant inhibiteur du CYP3A4) avec une dose unique de 200 mg, n'a pas modifié le profil pharmacocinétique du citalopram.

   Recommandation : aucun ajustement de dose n'est suggéré. Surveiller l'apparition d'effets indésirable et ajuster la dose du citalopram ou de l'escitalopram si jugé nécessaire.

2. ↓ possible du citalopram ou de l'escitalopram en raison de l'induction du CYP2C19 par le ritonavir. On pourrait également suspecter une ↑ du citalopram ou de l'escitalopram en raison de l'inhibition du CYP3A4 avec le ritonavir.

   Toutefois, dans une étude menée sur 18 sujets sains, la combinaison d'escitalopram de 20 mg et d'une dose de 600 mg de ritonavir n'a démontré aucune interaction significative. Dans une autre étude, l'administration concomitante du citalopram en dose unique de 40 mg et du kétoconazole (puissant inhibiteur du CYP3A4) avec une dose unique de 200 mg, n'a pas modifié le profil pharmacocinétique du citalopram.

   Dans une étude de modélisation pharmacocinétique, on a prédit une diminution de 20 % de la SSC du citalopram.

   Par ailleurs, on observe une augmentation de 107 % de la SSC du citalopram chez les individus métabolisateurs lents du CYP2C19. On observe une augmentation du citalopram lorsque associé à un inhibiteur du CYP2C19 (ex. : cimétidine, oméprazole). La monographie rapporte que l'association du citalopram avec l'oméprazole diminue la formation du déméthylcitalopram (métabolite du citalopram) de 75 à 85 %.

   Le citalopram est associé à un risque d'allongement du QTc qui peut être responsable d'une torsade de pointes, de tachycardie ventriculaire et de mort subite.

   La FDA recommande **une dose maximale de 40 mg par jour de citalopram équivalente à 20 mg d'escitalopram.** Les doses de plus de 40 mg n'apportent pas de bénéfice supplémentaire et sont associées à un risque plus grand d'allongement QTc.

   Le citalopram n'est pas recommandé chez les patients présentant un allongement QTc congénital, une bradycardie, une hypokaliémie ou une hypomagnésémie, un infarctus récent du myocarde ou une insuffisance cardiaque décompensée. De plus, le citalopram n'est pas recommandé chez les patients qui prennent d'autres médicaments pouvant augmenter l'intervalle QTc (http://www.qtdrugs.org).

   Une dose maximale de 20 mg de citalopram est recommandée pour les individus de 60 ans et plus, avec insuffisance hépatique ou connue comme métabolisateurs lents du CYP2C19 ou qui prennent un médicament pouvant inhiber le CYP2C19*. Ces facteurs sont associés à une augmentation de la concentration plasmatique du citalopram donc, à un risque plus élevé d'allongement du QTc.

   Le citalopram devrait être arrêté si le patient a une augmentation persistante du QTc de plus de 500 ms.

Recommandation : dans le contexte ou l'inhibiteur de la protéase inhibe le CYP3A4 et que l'individu puisse être un métabolisateur lent du CYP2C19, les deux principales voies métaboliques du citalopram pourraient être bloquées (risque accru d'allongement QTc) et plus particulièrement chez les individus avec facteurs de risque (ex. : troubles électrolytiques, bradycardie). Aucun ajustement de dose n'est suggéré. Surveiller l'apparition d'effets indésirable et ajuster la dose du citalopram ou de l'escitalopram si jugé nécessaire.

Pour ces raisons, il faut être prudent avec l'utilisation du citalopram avec les inhibiteurs de la protéase virale et surtout en présence de facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc. Vérifier également la présence d'inhibiteurs du CYP2C19* dans la thérapie concomitante.

Utiliser la dose la plus petite possible en respectant les recommandations mentionnées ci-haut. Exercer un suivi des électrolytes et/ou ECG. Tenter de diminuer tous les facteurs de risque d'allongement du QTc.

Aviser les patients de contacter rapidement un médecin s'ils ont des signes ou des symptômes associés à des troubles du rythme cardiaque (étourdissements, palpitations, syncope ou convulsions). On doit prévenir les patients de ne pas mettre fin à leur traitement (ni de modifier la dose) sans d'abord consulter un professionnel de la santé. Des symptômes de retrait (étourdissements, sensation d'agitation ou anxiété, difficultés de concentration, rêves étranges, nausées ou vomissements) peuvent survenir surtout si l'arrêt est brusque.

Il faut noter, que l'étude de modélisation pharmacocinétique laisse présager que l'association du ritonavir et du citalopram ne serait pas cliniquement significative.

Recommandation : aucun ajustement de dose n'est suggéré d'emblé.

3. Aucune interaction cliniquement significative n'est anticipée.

4. ↓ ou ↑ possible de la fluoxétine lorsque combinée aux inhibiteurs de la protéase potentialisés avec le ritonavir en raison de l'inhibition du CYP2D6 ou de l'induction du CYP2C9. Effet difficile à prédire.

   Dans une étude de modélisation pharmacocinétique, on a prédit une diminution de 43 % de la SSC de la fluoxétine.

   Avec de fortes doses de ritonavir, on a rapporté post commercialisation, des effets cardiaques et neurologiques (confusion, manie, agitation, paranoïa, anxiété, myoclonies, fièvre, diarrhée, nausée/vomissements et sudations) ainsi que des syndromes sérotoninergiques.

   Toutefois, cette interaction est peut être moins importante avec de plus petites doses de ritonavir telles qu'utilisées actuellement pour potentialiser les inhibiteurs de la protéase virale.

   Recommandation : commencer la fluoxétine à faible dose et titrer graduellement selon la tolérance[1] et la réponse clinique.

5. ↑ possible de la fluvoxamine lorsque combinée aux inhibiteurs de la protéase potentialisés avec le ritonavir en raison de l'inhibition du CYP2D6.

   Recommandation : commencer avec une faible dose de fluvoxamine et titrer graduellement selon la tolérance[2] et la réponse clinique.

6. ↑ possible de la paroxétine lorsque combinée aux inhibiteurs de la protéase potentialisés avec le ritonavir en raison de l'inhibition du CYP2D6. Cependant, l'interaction est difficile à prédire car une étude avec le fosamprénavir/ritonavir et une autre avec le darunavir/ritonavir ont démontré une diminution de la concentration de la paroxétine. Voir 7 et 8.

   Recommandation : débuter avec une faible dose de paroxétine et titrer graduellement selon la tolérance[3] et la réponse clinique du patient.

7. ↓ observée de 39 % et 37 % de la SSC et de la Cmin de la paroxétine lorsque combinée au darunavir/ritonavir. Aucun effet observé sur la concentration plasmatique du darunavir.

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

8. ↓ observée de 55 % de la SSC de la paroxétine lorsque combinée au fosamprénavir/ritonavir. Aucun effet observé sur la concentration plasmatique du fosamprénavir.

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

9. ↑ possible de la sertraline en raison de l'inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et le nelfinavir. Par contre, il semble y avoir plusieurs autres voies métaboliques plus importantes. Probablement sans conséquence clinique.

   Recommandation : surveiller l'efficacité clinique et l'apparition d'effets indésirables de la sertraline[4] et ajuster la dose en conséquence.

10. ↑ ou ↓ possible de la sertraline. En raison des voies métaboliques multiples de la sertraline l'interaction pharmacocinétique potentielle est difficile à prédire.

    Dans une étude de modélisation pharmacocinétique, on a rapporté une diminution de 44 % de la SSC de la sertraline. Une diminution de la sertraline a été observée avec l'association darunavir/ritonavir. (voir 11.)

    Recommandation : surveiller l'efficacité clinique et l'apparition d'effets indésirables de la sertraline[4] et ajuster la dose en conséquence.

11. ↓ observée de 49 % de la SSC et de la Cmin de la sertraline lorsque combinée au darunavir/ritonavir. Aucun effet observé sur la concentration du darunavir.

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

---

1. Effets indésirables de la fluoxétine : anxiété, nervosité, insomnie, céphalées, nausées, diarrhée, anorexie, asthénie, tremblements, bouche sèche, troubles sexuels.

2. Effets indésirables de la fluvoxamine : nausées, céphalées, somnolence, faiblesse, étourdissements, bouche sèche, anorexie, troubles sexuels.

3. Effets indésirables de la paroxétine : nausées, somnolence, bouche sèche, céphalées, asthénie, constipation, étourdissements, troubles sexuels, sudations, tremblements.

4. Effets indésirables de la sertraline : nausées, bouche sèche, diarrhée, étourdissements.

* **Liste des médicaments pouvant inhiber le CYP2C19 :** armodafinil, esoméprazole, éthinylestradiol, éfavirenz, étravirine, felbamate, fluconazole, fluvoxamine, ail, indométhacine, lansoprazole, moclobémide, modafinil, oméprazole, oxcarbazépine, topiramate, probénécide et rabéprazole.

	Citalopram (Celexa)	Escitalopram (Cipralex)	Fluoxetine (Prozac)	Fluvoxamine (Luvox)	Paroxetine (Paxil)	Sertraline (Zoloft)
Dolutégravir (Tivicay)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1
Élvitégravir/ cobicistat (Stribild)	⇔ ↑ 3	⇔ ↑ 3	⇔ ↑ 3	⇔ ↑ 3	⇔ ↑ 3	⇔ ↑ 3
Maraviroc (Celsentri)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ↑ 2	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1
Raltégravir (Isentress)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1

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

Légende

1. Aucune interaction n'est anticipée.
2. ↑ possible du maraviroc en raison de l'inhibition potentielle du CYP3A4 par la fluvoxamine. Aucun ajustement n'est cependant suggéré.
3. ↑ possible des antidépresseurs selon la monographie de Stribild. Tout comme le ritonavir, le cobicistat a le potentiel d'inhiber le CYP450. Il nous faudra des études supplémentaires afin de connaître l'effet réel du Stribild sur les antidépresseurs.

Métabolisme des autres antidépresseurs

	Substrats	Inhibiteurs/Inducteurs	Élimination
Bupropion (Wellbutrin, Zyban)	2B6 (majeur) : contribue à 90 % de la formation du métabolite hydroxybupropion (M3) ayant une activité comparable et une SSC de 17 fois supérieure au bupropion 2C19 (majeur) : contribue à la formation de 70-90 % des métabolites hydroxylés M4, M5 et M6	**Inhibiteur** 2D6 (modéré)	**Urine :** 87 % sous forme de métabolites **Fèces :** 10 % sous forme de métabolites **T ½ vie :** 10 - 14 h **T ½ vie métabolites :** 20 - 27 h
Desvenlafaxine (Pristiq) *Desvenlafaxine est le métabolite actif de la venlafaxine*	UGT (majeur) 3A4 (mineur)	**Inhibiteur** 2D6 (faible) probablement sans risque d'interaction cliniquement significatif	**Urine :** 45 % sous forme inchangée et 24 % sous forme de métabolites **T ½ vie :** 11 h
Duloxétine (Cymbalta)	1A2 (majeur), 2D6 (modéré) Aucun métabolite actif	**Inhibiteur** 2D6 (modéré)	**Urine :** 70 % **Fèces :** 20 % **T ½ vie :** 8 - 19 h
Mirtazapine (Remeron)	2D6, 1A2 et 3A4 (majeurs) et 2C9 (mineur) 1er passage hépatique important Formation du déméthylmirtazapine (actif) par déméthylation		**Urine :** 75 % **Fèces :** 15 % sous forme de métabolites **T ½ vie :** 8 - 36 h
Trazodone (Desyrel)	3A4 (majeur), 2D6 (mineur) Métabolisé en m-chlorophénylpipérazine	**Inhibiteur** 3A4 (faible) **Inducteur** P-gp	Élimination Principalement dans les urines **T ½ vie :** 4 - 9 h
Venlafaxine (Effexor)	2D6 (majeur), 3A4, 2C9, 2C19 (mineurs) 1er passage hépatique important CYP 2D6 : métabolites actifs avec activité comparable à la molécule mère : le desvenlafaxine Le desvenlafaxine est ensuite métabolisé par l'UGT CYP 3A4 : formation des métabolites, le N-déméthylvenlafaxine et 0-déméthylvenlafaxine (ODV0)	**Inhibiteur** 2D6 (faible)	**Urine :** 87 % (5 % sous forme inchangée et le reste sous forme de métabolites dont 29 % d'ODV inchangée) **T ½ vie :** 3 - 7 h **T ½ vie métabolites :** 9 - 13 h

	Bupropion (Wellbutrin)	Desvenlafaxine (Pristiq)	Duloxétine (Cymbalta)	Mirtazapine (Remeron)	Trazodone (Desyrel)	Venlafaxine (Effexor)
ÉFAVIRENZ (SUSTIVA, ATRIPLA)	⇔ ↓ 1,2	⇔ ↓ 2,6	⇔ ⇔ 2,3	⇔ ↓ 2,8	⇔ ↓ 2,9	⇔ ⇔ 10
ÉTRAVIRINE (INTELENCE)	⇔ ⇔ 3	⇔ ⇔ 7	⇔ ⇔ 3	⇔ ↓ 8	⇔ ↓ 9	⇔ ⇔ 10
NÉVIRAPINE (VIRAMUNE)	⇔ ↓ 3,4	⇔ ⇔ 7	⇔ ⇔ 3	⇔ ↓ 8	⇔ ↓ 9	⇔ ⇔ 10
RILPIVIRINE (EDURANT, COMPLERA)	⇔ ⇔ 5	⇔ ⇔ 5	⇔ ⇔ 5	⇔ ⇔ 5	⇔ ⇔ 5	⇔ ⇔ 5

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

LÉGENDE

1. ↓ observée du bupropion avec l'éfavirenz en raison de l'induction du CYP2B6.

   On a observé une diminution de 55 % de la SSC du bupropion dans une étude menée chez 13 volontaires sains avec l'association de 600 mg DIE (14 jours) d'éfavirenz et d'une dose unique de 150 mg de bupropion. On a également observé une réduction de la T ½ vie de son métabolite actif, l'hydroxybupropion, de 24 à 16 heures.

   Une publication avec 11 sujets séropositifs pour le VIH, à qui était administré de 150 à 300 mg DIE de bupropion en association avec des antirétroviraux tels que l'éfavirenz, le ritonavir ou le nelfinavir pour une durée médiane de 8 mois, ne rapporte pas d'effets indésirables sérieux tels que des convulsions.

   Recommandation : surveiller l'efficacité clinique du bupropion et augmenter la dose si nécessaire. Considérer l'utilisation d'une solution de rechange si l'efficacité est insuffisante à la dose maximale de bupropion, puisque le risque de convulsions augmente lorsque la dose quotidienne dépasse 450 mg. Bien que le risque de convulsion est, selon les experts, considéré très faible.

2. Des effets indésirables de nature psychiatrique sont possibles avec l'éfavirenz tels que l'anxiété, la nervosité, les troubles du sommeil et la dépression.

   Recommandation : considérer un changement de traitement antirétroviral si des symptômes de nature psychiatrique se présentent *de novo* lors de la prise d'éfavirenz avant d'envisager de commencer un traitement avec un psychotrope.

3. Aucune interaction cliniquement significative n'est anticipée.

4. ↓ possible du bupropion en raison de l'induction potentielle du CYP2B6 par la névirapine.

   Recommandation : surveiller l'effet clinique du bupropion et augmenter la dose si nécessaire. Considérer l'utilisation d'une solution de rechange si l'efficacité est insuffisante à la dose maximale de bupropion, puisque le risque de convulsions augmente lorsque la dose quotidienne dépasse 450 mg.

5. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'est anticipée. Cependant, la plupart des psychotropes seraient associés à un potentiel d'augmentation de l'intervalle QTc, il faut être prudent chez les patients ayant des facteurs de risque d'allongement du QTc (ex. : débalancements électrolytiques, bradycardie, association avec d'autres médicaments qui allongent le QTc, présence d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques, etc.).

   Recommandation : exercer une surveillance plus attentive avec la rilpivirine et l'association d'autres médicaments qui peuvent augmenter l'intervalle QTc et particulièrement si l'individu présente d'autres facteurs de risque d'allongement du QTc.

6. ↓ possible de la desvenlafaxine. La desvenlafaxine serait principalement métabolisée par conjugaison avec les isoenzymes UGT. L'éfavirenz, par son effet d'induction possible de l'UGT, pourrait diminuer les concentrations plasmatiques de la desvenlafaxine.

   Recommandation : surveiller l'efficacité clinique de la desvenlafaxine et ajuster la dose au besoin.

7. Aucune interaction cliniquement significative n'est anticipée car le métabolisme de la desvenlafaxine par le CYP3A4 est marginal.

8. ↓ possible de la mirtazapine par induction du CYP3A4 par les INNTI. En effet, un rapport de cas d'exacerbation des troubles paniques a été publié avec l'association de la mirtazapine et de la rifampicine. Plusieurs cas ont également été signalés à la FDA pour des situations similaires.

   Dans une étude de modélisation pharmacocinétique, on rapporte une diminution de 48 % de la SSC de la mirtazapine en raison de l'induction du CYP3A4.

   Recommandation : surveiller l'efficacité clinique de la mirtazapine et ajuster la dose au besoin.

9. ↓ possible de la trazodone par induction du CYP3A4 par les INNTI.

   Recommandation : surveiller l'efficacité clinique de la trazodone et ajuster la dose au besoin.

10. En raison des voies métaboliques multiples de la venlafaxine, aucune interaction significative n'est anticipée.

    En effet, dans une étude de modélisation pharmacocinétique, on rapporte une diminution de 8 % de la SSC de la venlafaxine lorsque combinée à l'éfavirenz.

    Recommandation : surveiller l'efficacité clinique de la venlafaxine et ajuster la dose au besoin.

	Bupropion (Wellbutrin)	Desvenlafaxine (Pristiq)	Duloxétine (Cymbalta)	Mirtazapine (Remeron)	Trazodone (Desyrel)	Venlafaxine (Effexor)
ATAZANAVIR (REYATAZ)	↔ ↔ 1	↔ ↔ 5	↔ ↔ 1	↔ ↑ 8	↔ ↑ 9	↔ ↑ 11
ATAZANAVIR/R (REYATAZ)	↔ ↓ 2	↔ ↓ 6	↔ ↓↑ 7	↔ ↑ 8	↔ ↑ 9	↔ ↑ 12
DARUNAVIR/R (PREZISTA)	↔ ↓ 2	↔ ↓ 6	↔ ↓↑ 7	↔ ↑ 8	↔ ↑ 9	↔ ↑ 12
FOSAMPRÉNAVIR/R (TELZIR)	↔ ↓ 2	↔ ↓ 6	↔ ↓↑ 7	↔ ↑ 8	↔ ↑ 9	↔ ↑ 12
LOPINAVIR/R (KALETRA)	↔ ↓ 3	↔ ↓ 6	↔ ↓↑ 7	↔ ↑ 8	↔ ↑ 9	↔ ↑ 12
NELFINAVIR (VIRACEPT)	↔ ↔ 1	↔ ↓ 6	↔ ↔ 1	↔ ↑ 8	↔ ↑ 9	↔ ↑ 11
SAQUINAVIR/R (INVIRASE)	↔ ↓ 2	↔ ↓ 6	↔ ↓↑ 7	↔ ↑ 8	↔ ↑ 10	↔ ↑ 12
TIPRANAVIR/R (APTIVUS)	↔ ↓ 4	↔ ↓ 6	↔ ↓↑ 7	↔ ↑ 8	↔ ↑ 9	↔ ↑ 12

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

LÉGENDE

1. Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue.

   Recommandation : aucun ajustement de dose n'est suggéré.

2. ↓ observée d'environ 20 % de la SCC et de la Cmin du bupropion avec une dose de 100 mg po BID de ritonavir. La diminution du bupropion a été plus marquée (↓ 66 % SSC et ↓ 62 % Cmin) avec une dose de 600 mg BID de ritonavir. Le mécanisme proposé est l'induction du CYP2B6.

Dans une étude dont le but était de démontrer l'effet d'induction du ritonavir (400 mg BID) sur le CYP2B6, il fut démontré qu'après 3 jours, le ritonavir diminuait le bupropion de 15 à 20 % et que cette diminution était plus marquée (↓ de 30-40 %) à l'état d'équilibre (2,5 semaines). On a également observé une augmentation de la clairance orale et une diminution de la demi-vie du bupropion. On observe enfin une diminution de la SSC du métabolite actif hydroxybupropion et une diminution de la T ½ vie. L'effet d'induction a été rapide (3 jours) et d'une durée d'environ 14 jours.

Voir aussi lopinavir/ritonavir avec dose de 100 mg BID de ritonavir (no 3).

Recommandation : aucun ajustement de dose n'est suggéré. Surveiller l'efficacité et l'apparition d'effets indésirables du bupropion[1] et ajuster la dose si nécessaire. Considérer l'utilisation d'une solution de rechange si l'efficacité est insuffisante à la dose maximale de bupropion (450 mg par jour).

3. ↓ observée de 57 % de la SSC du bupropion et de 50 % de la SSC du métabolite actif du bupropion (hydroxybupropion) avec le lopinavir/ritonavir à l'état d'équilibre. Aucun effet significatif n'a été observé sur la pharmacocinétique du lopinavir et du ritonavir.

   Recommandation : surveiller l'effet clinique du bupropion et augmenter la dose si nécessaire. Considérer l'utilisation d'une solution de rechange si l'efficacité est insuffisante à la dose maximale de bupropion (450 mg par jour).

4. ↓ observée de 50 % de la SSC du bupropion et d'environ 25 % de la SSC du métabolite actif du bupropion (hydroxybupropion).

   Recommandation : surveiller l'effet clinique du bupropion et augmenter la dose si nécessaire. Considérer l'utilisation d'une solution de rechange si l'efficacité est insuffisante à la dose maximale de 450 mg par jour de bupropion.

5. Aucune interaction pharmacocinétique significative n'est anticipée. La desvenlafaxine est surtout conjuguée (UGT) et faiblement métabolisée par le CYP3A4. Avec 400 mg de kétoconazole, on observe une augmentation de 43 % de SSC de la desvenlafaxine qui est considérée marginale selon la monographie.

   Recommandation : aucun ajustement de dose n'est nécessaire. Effectuer un suivi des effets indésirables possibles avec la desvenlafaxine[5].

6. ↓ suspectée de la SSC de la desvenlafaxine en raison de l'induction possible de l'UGT par le ritonavir ou le nelfinavir. Cette interaction est toutefois théorique et possiblement cliniquement non significative.

   Recommandation : surveiller l'effet clinique de la desvenlafaxine et augmenter la dose si nécessaire.

7. ↓ ou ↑ suspectée de la SSC de la duloxétine en raison de l'effet d'induction et de l'effet d'inhibition du ritonavir sur le CYP1A2 et le CYP2D6. L'effet clinique est difficile à prédire.

   La paroxétine qui est un puissant inhibiteur du CYP2D6 augmente de 60 % la SSC de la duloxétine. La monographie suggère d'être prudent en présence d'inhibiteurs du CYP2D6.

   Recommandation : surveiller l'effet clinique et l'apparition d'effets indésirables avec la duloxétine[2] et ajuster la dose si nécessaire.

8. ↑ suspectée de la SSC de la mirtazapine en raison de l'inhibition potentielle du CYP3A4 et/ou du CYP2D6.

   En effet, l'administration concomitante de mirtazapine (dose unique de 30 mg) et de kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4 (200 mg BID pendant 6,5 jours) a entraîné une hausse d'environ 40 % et 50 %, respectivement, du Cmax et de la SSC de la mirtazapine.

   Durant l'utilisation concomitante, 2 événements indésirables graves ont été signalés : un patient a subi un collapsus circulatoire, et un autre, une syncope. Les deux patients ont connu une brève perte de conscience.

   De plus, au cours d'une étude pharmacocinétique avec la mirtazapine (30 mg/jour) et la paroxétine (40 mg/jour) puissant inhibiteur du CYP2D6, on a observé une augmentation des concentrations plasmatiques de la mirtazapine et de son métabolite déméthylé d'environ 18 % et 25 %. Ces

augmentations n'ont pas été considérées comme étant d'importance clinique. Par contre, on a observé, parmi les effets secondaires, un exanthème (1 patient sur 24) qui a nécessité le retrait de l'étude. Des hausses des taux d'AST et d'ALT ont été signalées pour un des participants et il a dû être retiré de l'étude. On a également noté des taux élevés des leucocytes et des neutrophiles de même qu'une diminution des taux de lymphocytes et de basophiles chez ce même individu.

Dans une étude de modélisation pharmacocinétique; on observe une augmentation de 52 % de la SSC de la mirtarzapine.

Recommandation : faire preuve de prudence. Un ajustement de la dose peut être nécessaire. Surveiller étroitement les effets indésirables associés à la mirtazapine[3].

9. ↑ suspectée de la SSC de la trazodone en raison de l'inhibition du CYP3A4 et/ou du CYP2D6. Avec de fortes doses de ritonavir on observe une augmentation de 140 % de la SSC de la trazodone. Des cas de patients présentant des symptômes tels que nausées, étourdissements, fatigue, trouble de performance, hypotension et syncope ont été rapportés.

   Recommandation : surveiller l'apparition d'effets indésirables avec la trazodone[4] et ajuster la dose si nécessaire ou choisir une solution de rechange.

10. La trazodone serait contre-indiquée avec le saquinavir en raison de l'augmentation du risque d'allongement de l'intervalle QTc.

11. ↑ suspectée de la venlafaxine et de son métabolite actif. Particulièrement si le patient est un métabolisateur lent du CYP2D6 ou s'il a un autre médicament qui inhibe le CYP2D6.

    Dans une étude avec le kétoconazole qui est un puissant inhibiteur du CYP3A4, on a observé une augmentation de 21 % de la venlafaxine chez les métabolisateurs rapides du CYP2D6, et de 70 % chez les métabolisateurs lents. On a également observé une augmentation de 23 % et de 33 % du métabolite actif chez les métabolisateurs rapides et lents, respectivement.

    Recommandation : surveiller l'apparition d'effets indésirables avec la venlafaxine[4] et ajuster la dose si nécessaire.

12. ↑ suspectée de la SSC de la venlafaxine en raison de l'inhibition du CYP3A4 et du CYP2D6 possible. La monographie de la venlafaxine suggère d'éviter l'association avec des agents qui inhibent à la fois le CYP3A4 et le CYP2D6.

    Toutefois, dans une étude de modélisation pharmacocinétique, on rapporte une diminution de 8 % de la SSC de la venlafaxine considérée cliniquement non significative. Dans une étude avec le kétoconazole qui est un puissant inhibiteur du CYP3A4, on a observé une augmentation de 21 % de la venlafaxine chez les métabolisateurs rapides du CYP2D6, et de 70 % chez les métabolisateurs lents. On a également observé une augmentation de 23 % et de 33 % du métabolite actif chez les métabolisateurs rapides et lents, respectivement.

    Recommandation : éviter cette association selon les informations de la monographie. Choisir une solution de rechange. Si utilisée : surveiller l'apparition d'effets indésirables avec la venlafaxine[5] et ajuster la dose si nécessaire. Pour les auteurs de l'étude de modélisation pharmacocinétique (Siccardi M et al. Clin Pharmacokinet 2013), la venlafaxine et la desvenlafaxine seraient une solution de rechange intéressante avec l'association des inhibiteurs de la protéase.

---

1. Effets indésirables du bupropion : céphalée, étourdissements, agitation, anxiété, problème de sommeil, convulsions (très rare).
2. Effets indésirables de la duloxétine : nausées, étourdissements, hypotension orthostatique, sudation, céphalées, anxiété, insomnie.
3. Effets indésirables de la mirtazapine : somnolence, augmentation de l'appétit, gain pondéral.
4. Effets indésirables de la trazodone : étourdissements, hypotension orthostatique, priapisme.
5. Effets indésirables de la venlafaxine et de la desvenlafaxine : nausées, insomnie, étourdissements, dysfonctions sexuelles, céphalées, sudation, anxiété.

	Bupropion (Wellbutrin)	Desvenlafaxine (Pristiq)	Duloxetine (Cymbalta)	Mirtazapine (Remeron)	Trazodone (Desyrel)	Venlafaxine (Effexor)
DOLUTÉGRAVIR (TIVICAY)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1
ÉLVITÉGRAVIR/ COBICISTAT (STRIBILD)	⇔ ⇑ 2	⇔ ⇑ 2	⇔ ⇑ 2	⇔ ⇑ 2	⇔ ⇑ 2	⇔ ⇑ 2
MARAVIROC (CELSENTRI)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1
RALTÉGRAVIR (ISENTRESS)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1

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

LÉGENDE

1. Aucune interaction n'est anticipée.
2. ↑ possible des antidépresseurs selon la monographie de Stribild, le ritonavir et le cobicistat ayant le potentiel d'inhiber le CYP450. Des études supplémentaires seront nécessaires afin de connaître l'effet réel du Stribild sur les antidépresseurs.

	SUBSTRATS	INHIBITEURS/INDUCTEURS	ÉLIMINATION
Aripiprazole (Abilify)	2D6 et 3A4 (majeurs) en métabolite actif le déhydro-aripiprazole a des propriétés semblables à la substance mère et ce métabolite représente 40% de la concentration totale Métabolisateurs lents : on observe une ↑ d'environ 80 % de l'aripiprazole et une ↓ d'environ 30 % du métabolite actif, ce qui équivaut à une augmentation d'environ 60 % de l'exposition aux entités actives totales d'une dose donnée d'aripiprazole comparativement aux métabolisateurs rapides		**Urine :** 25 % (moins de 1% sous forme inchangée) **Fèces :** 55 % (environ 18 % sous forme inchangée) **T ½ vie :** 75 h (146 h métabolisateurs lents) **T ½ vie** de la déhydro-aripiprazole : 94 h
Asénapine (Saphris)	UGT 1A4 (majeur) 1A2 (majeur) 2D6 et 3A4 (mineurs)	**Inhibiteur** 2D6 (faible)	**Urine :** 50 % **Fèces :** 40 % **T ½ vie :** 24 h
Clozapine (Clozaril)	1A2 (majeur) et 3A4 (mineur) et aussi autres CYP Métabolite actif : la norclozapine		**Urine :** 50 % **Fèces :** 30 % **T ½ vie :** 30 h (moyenne 12 h)
Chlorpromazine (Largactil)	2D6 (majeur) 1A2 et 3A4 (mineurs) UGT1A4	**Inhibiteur** 2D6 (puissant) 1A2, 3A4, 2C9, 2C19, 2E1 (faibles) P-gp	**Urine :** (< 1 % sous forme inchangée) **T ½ vie biphasique** Initiale : 2 h Terminale : 30 h
Halopéridol (Haldol)	3A4 (majeur) 2D6 (modéré) et 1A2 (négligeable) Formation complexe de métabolite appelé halopéridol réduit qui sera à nouveau transformé en halopéridol	**Inhibiteur** 2D6 et 3A4 (modérés) P-gp (faible)	**Urine :** 30 % 1 % sous forme inchangée **Fèces :** 15 % **T ½ vie :** 12 - 36 h
Lurasidone (Latuda)	3A4 (majeur)		**Urine :** 9 % **Fèces :** 80 % **T ½ vie :** 18 h
Olanzapine (Zyprexa)	1A2 (majeur) et 2D6 (mineur) Formation des métabolites N-desméthyl et 2-hydroxyméthyl. Les deux avec une activité moindre que l'olanzapine UGT1A4 (majeur) Métabolisé également par les FMO (flavin-monooxygénases)		**Urine :** 57 % (7 % sous forme inchangée) **Fèces :** 30 % **T ½ vie :** 21 - 54 h

	Substrats	Inhibiteurs/Inducteurs	Élimination
Palipéridone (Invega, Invega Sustenna) **Métabolite actif de la rispéridone**	Élimination surtout rénale. Cytochrome P450 peu impliqué dans le métabolisme 3A4 > 2D6 (mineurs) P-gp		**Urine :** 80 % **Fèces :** 11 % **T ½ (po) :** 24 - 51 h **T ½ (IM) :** 25 - 49 jours
Quétiapine (Seroquel)	3A4 (majeur) : métabolite actif : Norquétiapine (concentration retrouvée à 35 % de celle de la quétiapine)		Moins de 5 % de la molécule mère retrouvée dans l'urine. **T ½ vie :** 6 -7 h **T ½ métabolite actif :** 12 h
Rispéridone (Risperdal, Risperdal Consta)	2D6 (majeur) : métabolite actif 9-hydroxyrispéridone, également appelé palipéridone, (activité similaire à la rispéridone) 3A4 (mineur) P-gp		**Urine :** 70 % La rispéridone et la 9-hydroxy-rispéridone réunies représentent de 35 à 45 % de la dose administrée. Le reste est composé de métabolites inactifs. **Fèces :** 14 % **T ½ (po)** **T ½ vie :** 3 h pour la rispéridone et 21 h pour la 9-hydroxyrispéridone Métabolisateurs lents du CYP2D6 : **T ½ vie :** 20 - 24 h pour la rispéridone et 30 h pour le 9-hydroxyrispéridone Métabolisateurs rapides du CYP2D6 : **T ½ vie injectable :** 3 - 6 jours
Ziprasidone (Zeldox)	3 voies métaboliques produisent 4 métabolites lesquels sont inactifs Aldéhyde oxydase : 66 % CYP 3A4 : 33 %		**Urine :** 20 % (moins de 1 % sous forme inchangée) **Fèces :** 66 % (moins de 4 % sous forme inchangée) **T ½ po :** 6 - 10 h

Tableau 1 de 2

	Aripiprazole (Abilify)	Asénapine (Saphris)	Clozapine (Clozaril)	Chlorpromazine (Largactil)	Halopéridol (Haldol)	Lurasidone (Latuda)
ÉFAVIRENZ (SUSTIVA, ATRIPLA)	⇔ ⇓ 1	⇔ ⇔ 2	⇔ ⇓ 4	⇔ ⇔ 2	⇔ ⇓ 5	⇔ ⇓ 5
ÉTRAVIRINE (INTELENCE)	⇔ ⇓ 1	⇔ ⇔ 2	⇔ ⇓ 4	⇔ ⇔ 2	⇔ ⇓ 5	⇔ ⇓ 5
NÉVIRAPINE (VIRAMUNE)	⇔ ⇓ 1	⇔ ⇔ 2	⇔ ⇓ 4	⇔ ⇔ 2	⇔ ⇓ 5	⇔ ⇓ 5
RILPIVIRINE (EDURANT, COMPLERA)	⇔ ⇔ 2,3	⇔ ⇔ 2,3	⇔ ⇔ 2,3	⇔ ⇔ 2,3	⇔ ⇔ 2,3	⇔ ⇔ 2,3

Tableau 2 de 2

	Olanzapine (Zyprexa)	Palipéridone (Invega)	Quétiapine (Seroquel)	Rispéridone (Risperdal, Risperdal Consta)	Ziprasidone (Zeldox)
ÉFAVIRENZ (SUSTIVA, ATRIPLA)	⇔ ⇓ 6	⇔ ⇓ 7	⇔ ⇓ 5	⇔ ⇔ 2	⇔ ⇓ 8
ÉTRAVIRINE (INTELENCE)	⇔ ⇔ 2	⇔ ⇓ 7	⇔ ⇓ 5	⇔ ⇔ 2	⇔ ⇓ 8
NÉVIRAPINE (VIRAMUNE)	⇔ ⇔ 2	⇔ ⇓ 7	⇔ ⇓ 5	⇔ ⇔ 2	⇔ ⇓ 8
RILPIVIRINE (EDURANT, COMPLERA)	⇔ ⇔ 2-3	⇔ ⇔ 2,3	⇔ ⇔ 2,3	⇔ ⇔ 2,3	⇔ ⇔ 2,3

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

LÉGENDE

1. ↓ possible de l'aripiprazole en raison de l'induction du CYP3A4.

   L'administration de carbamazépine (200 mg BID), un puissant inducteur du CYP3A4, en concomitance avec l'aripiprazole (30 mg DIE) s'est traduite par une diminution d'environ 70 % des valeurs de la Cmax et de la SSC de l'aripiprazole et de son métabolite actif, le déhydro-aripiprazole.

   Recommandation : surveiller l'efficacité clinique de l'aripiprazole et augmenter la dose au besoin. Par la suite, s'il y a retrait de l'INNTI inducteur du CYP3A4, la dose de l'aripiprazole devrait être diminuée.

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

3. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'est anticipée. Cependant, la plupart des antipsychotiques seraient associés à un potentiel d'augmentation de l'intervalle QTc, il faut être prudent chez les patients ayant des facteurs de risque d'allongement du QTc (ex. : débalancements électrolytiques, bradycardie, association avec d'autres médicaments qui allongent le QTc, présence d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques, etc.).

   Recommandation : exercer une surveillance plus attentive avec la rilpivirine et l'association d'autres médicaments qui peuvent augmenter l'intervalle QTc et particulièrement si l'individu présente d'autres facteurs de risque d'allongement du QTc.

4. ↓ possible de la clozapine en raison de l'induction potentielle du CYP3A4 par l'éfavirenz, l'étravirine et la névirapine.

   Recommandation : surveiller l'efficacité clinique de la clozapine et augmenter la dose au besoin. Par la suite, s'il y a retrait de l'INNTI inducteur du CYP3A4, la dose de la clozapine peut devoir être diminuée.

5. ↓ possible de l'halopéridol, lurasidone et la quétiapine en raison de l'induction potentielle du CYP3A4 par l'éfavirenz, l'étravirine et la névirapine.

   Dans une étude pharmacocinétique avec la rifampicine (puissant inducteur du CYP3A4) et la lurasidone on a observé une diminution marquée de la SSC de la lurasidone. Il ne restait que 1/5^{e} de cette dernière. Selon la monographie, la lurasidone est contre-indiquée avec la rifampicine. L'effet d'induction des INNTI ne devrait pas être aussi marqué que la rifampicine mais pourrait être assez significatif pour compromettre l'efficacité clinique.

   Recommandation : surveiller l'efficacité de l'halopéridol, de la lurasidone et de la quétiapine et ajuster la dose si nécessaire.

6. ↓ possible de l'olanzapine avec l'éfavirenz car ce dernier semble induire UGT1A4.

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

7. ↓ possible de la palipéridone en raison de l'induction potentielle du CYP3A4 par l'éfavirenz, l'étravirine et la névirapine, éfavirenz, étravirine et névirapine. Par contre, la palipéridone serait surtout éliminée par voie rénale.

   Dans une étude avec la carbamazépine (inducteur du CYP3A4 et de la P-gp), la carbamazépine a entraîné une diminution d'environ 37 % de la SSC moyenne de la palipéridone.

   Recommandation : signification clinique inconnue. Surveiller l'efficacité de la palipéridone et ajuster la dose si nécessaire.

8. ↓ possible de la ziprasidone en raison de l'induction potentielle du CYP3A4 avec l'éfavirenz, l'étravirine et la névirapine.

   On a observé une diminution d'environ 36 % de la ziprasidone avec l'administration de carbamazépine 200 mg BID pendant 25 jours.

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

Tableau 1 de 2

	Aripiprazole (Abilify)	Asénapine (Saphris)	Clozapine (Clozaril)	Chlorpromazine (Largactil)	Halopéridol (Haldol)	Lurasidone (Latuda)
ATAZANAVIR (REYATAZ)	⇔ ⇑ 1	⇔ ⇔ 3	⇔ ⇑ 5	⇔ ⇔ 3	⇔ ⇑ 8	⇔ ⇑ 9
ATAZANAVIR/R (REYATAZ)	⇔ ⇑ 2	⇔ ⇔ 4	⇔ ⇑⇓ 6	⇔ ⇑ 7	⇔ ⇑ 8	⇔ ⇑ 9
DARUNAVIR/R (PREZISTA)	⇔ ⇑ 2	⇔ ⇔ 4	⇔ ⇑⇓ 6	⇔ ⇑ 7	⇔ ⇑ 8	⇔ ⇑ 9
FOSAMPRÉNAVIR/R (TELZIR)	⇔ ⇑ 2	⇔ ⇔ 4	⇔ ⇑⇓ 6	⇔ ⇑ 7	⇔ ⇑ 8	⇔ ⇑ 9
LOPINAVIR/R (KALETRA)	⇔ ⇑ 2	⇔ ⇔ 4	⇔ ⇑⇓ 6	⇔ ⇑ 7	⇔ ⇑ 8	⇔ ⇑ 9
NELFINAVIR (VIRACEPT)	⇔ ⇑ 1	⇔ ⇔ 4	⇔ ⇑ 5	⇔ ⇔ 3	⇔ ⇑ 8	⇔ ⇑ 9
SAQUINAVIR/R (INVIRASE)	⇔ ⇑ 2	⇔ ⇔ 4	⇔ ⇑⇓ 6	⇔ ⇑ 7	⇔ ⇑ 8	⇔ ⇑ 9
TIPRANAVIR/R (APTIVUS)	⇔ ⇑ 2	⇔ ⇔ 4	⇔ ⇑⇓ 6	⇔ ⇑ 7	⇔ ⇑ 8	⇔ ⇑ 9

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

Tableau 2 de 2

	Olanzapine (Zyprexa)	Palipéridone (Invega, Invega Sustenna)	Quétiapine (Seroquel)	Rispéridone (Risperdal, Risperdal Consta)	Ziprasidone (Zeldox)
ATAZANAVIR (REYATAZ)	⇔ ⇔ 3	⇔ ↑ 12	⇔ ↑ 13	⇔ ⇔ 14	⇔ ↑ 16
ATAZANAVIR/R (REYATAZ)	⇔ ↓ 10	⇔ ↑ 12	⇔ ↑ 13	⇔ ↑ 15	⇔ ↑ 16
DARUNAVIR/R (PREZISTA)	⇔ ↓ 10	⇔ ↑ 12	⇔ ↑ 13	⇔ ↑ 15	⇔ ↑ 16
FOSAMPRÉNAVIR/R (TELZIR)	⇔ ↓ 11	⇔ ↑ 12	⇔ ↑ 13	⇔ ↑ 15	⇔ ↑ 16
LOPINAVIR/R (KALETRA)	⇔ ↓ 10	⇔ ↑ 12	⇔ ↑ 13	⇔ ↑ 15	⇔ ↑ 16
NELFINAVIR (VIRACEPT)	⇔ ⇔ 3	⇔ ↑ 12	⇔ ↑ 13	⇔ ⇔ 14	⇔ ↑ 16
SAQUINAVIR/R (INVIRASE)	⇔ ↓ 10	⇔ ↑ 12	⇔ ↑ 13	⇔ ↑ 15	⇔ ↑ 16
TIPRANAVIR/R (APTIVUS)	⇔ ↓ 10	⇔ ↑ 12	⇔ ↑ 13	⇔ ↑ 15	⇔ ↑ 16

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

LÉGENDE

1. ↑ possible de la concentration plasmatique de l'aripiprazole en raison de l'inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir ou le nelfinavir. L'effet de l'inhibition du CYP3A4 sera probablement plus important si l'individu est métabolisateur lent au CYP2D6 (environ 8 % des personnes de race blanche n'ont pas la capacité de métaboliser les substrats du CYP2D6 et sont considérés être des métabolisateurs lents).

   L'administration de kétoconazole (200 mg/jour pendant 14 jours), un puissant inhibiteur du CYP3A4 en concomitance avec l'aripiprazole (dose unique de 15 mg), a provoqué une augmentation de 63 % et de 77 % de la SSC de l'aripiprazole et de son métabolite actif, respectivement. La monographie recommande de diminuer l'aripiprazole de moitié lorsque le kétoconazole est administré avec l'aripiprazole.

   Recommandation : débuter avec une faible dose d'aripiprazole (par exemple 50 % de la dose), surveiller étroitement et ajuster la dose selon son efficacité clinique et l'apparition d'effets indésirables.[1]

2. ↑ possible de la concentration plasmatique de l'aripiprazole en raison de l'inhibition du CYP3A4 et du CYP2D6 avec toute combinaison d'inhibiteurs de la protéase et du ritonavir.

   Un rapport de cas a été publié avec l'association darunavir/ritonavir, duloxétine (lui aussi inhibiteur du CYP2D6) et l'aripiprazole. Un mois après que le dosage d'aripiprazole ait été augmenté à 50 mg QD, le patient a développé des effets indésirables au SNC (confusion, perte de la coordination). Quelques semaines plus tard, il s'est présenté aux urgences avec des symptômes tels que fièvre, toux, raideur de la nuque, céphalées, vision brouillée et douleurs au dos. Étant donné que l'état s'est amélioré et que la douleur a été contrôlée avec des médicaments, le patient est sorti après quelques jours d'hospitalisation. Un mois plus tard il a été réadmis avec des symptômes aggravés. Un examen n'a rien montré si ce n'est qu'une lymphadénopathie (LAD) due à l'interruption des antirétroviraux après sa première admission. Le niveau mesuré 49 jours après l'arrêt de l'aripiprazole était de 1100 ng/mL (normal = 100-200 ng/mL).

   L'administration de la quinidine, un puissant inhibiteur du CYP2D6, à raison de 166 mg/jour pendant 13 jours et d'une dose unique de 10 mg d'aripiprazole, a provoqué une augmentation de 107 % de la SSC de l'aripiprazole mais une diminution de 32 % de la SSC de son métabolite actif, le déhydro-aripiprazole. La monographie recommande de réduire de moitié la dose de l'aripiprazole avec un inhibiteur du CYP2D6.

   Recommandation : utiliser avec prudence l'aripiprazole avec les inhibiteurs de la protéase associés au ritonavir. Débuter avec une faible dose d'aripiprazole (par exemple 50 % de la dose), surveiller étroitement et ajuster la dose selon son efficacité clinique et l'apparition d'effets indésirables.[1]

3. Aucune interaction cliniquement significative n'est anticipée.

4. Bien que l'asénapine soit métabolisé par le CYP1A2 et/ou de l'UGT et que le ritonavir et le nelfinavir soient des inducteurs de ces voies métaboliques, aucune interaction cliniquement significative n'est attendue.

   En effet, le tabagisme est reconnu pour induire le CYP1A2. Dans une étude pharmacocinétique avec des sujets sains fumeurs, le tabagisme n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de l'asénapine après une dose unique de cette dernière.

   La carbamazépine (à l'état d'équilibre) qui est à la fois un inducteur du CYP3A4 et CYP1A2 n'a pas eu d'effet important sur l'asénapine (1 dose de 5 mg). Une diminution de seulement 16 % de la SSC de l'asénapine a été observée.

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

5. ↑ possible de la clozapine en raison de l'inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir ou le nelfinavir.

   Cependant, selon la monographie 2012 aucune interaction avec un inhibiteur du CYP3A4 n'a été rapportée à ce jour.

   Recommandation : débuter avec une petite dose de clozapine et ajuster la dose selon l'efficacité et la tolérance.[2] Si besoin effectuer un dosage sérique de la clozapine et ajuster la dose si nécesaire.

6. ↑ possible de la clozapine en raison de l'inhibition du CYP3A4 par l'association de l'inhibiteur de la protéase et du ritonavir. En contrepartie, le ritonavir est considéré comme un inducteur du CYP1A2 et pourrait donc théoriquement diminuer la concentration de la clozapine tout en augmentant la concentration de son métabolite actif. L'effet réel est difficile à prédire.

   Recommandation : débuter avec une dose plus faible et ajuster la dose selon l'efficacité clinique et la tolérance.[2] Au besoin effectuer un dosage sérique de la clozapine et ajuster la dose si nécessaire.

7. ↑ possible de la chlorpromazine en raison de l'inhibition du CYP2D6 observé avec les inhibiteurs de la protéase virale combinés au ritonavir.

   Recommandation : débuter avec une dose plus faible et ajuster la dose selon l'efficacité et la tolérance[3].

8. ↑ possible de la l'halopéridol en raison de l'inhibition du CYP3A4 et/ou du CYP2D6 observée avec les inhibiteurs de la protéase virale combinés ou non au ritonavir.

   Recommandation : débuter avec une dose plus faible et ajuster la dose selon l'efficacité et la tolérance[4].

9. ↑ possible de la lurasidone en raison de l'inhibition du CYP3A4 observée avec les inhibiteurs de la protéase virale combinés ou non au ritonavir.

   Lors d'un essai chez des sujets sains avec 5 jours de kétoconazole (puissant inhibiteur du CYP3A4) en combinaison avec une dose unique de lurasidone, on a observé une augmentation de 6,9 fois la Cmax et de 9 fois la SSC de cette dernière.

   La monographie recommande d'éviter l'utilisation de la lurasidone avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4.

   Recommandation : éviter l'utilisation et choisir une solution de rechange. Si l'association ne peut être évitée, débuter avec une dose plus faible et ajuster la dose selon efficacité et tolérance.[5]

10. ↓ observée de l'olanzapine avec le ritonavir probablement due à l'induction potentielle du CYP1A2 et de l'UGT avec le ritonavir.

    Une étude chez des sujets sains avec l'association du ritonavir à forte dose (500 mg BID) et une dose unique d'olanzapine a démontré une diminution de 53 % de la SSC de l'olanzapine.

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

11. ↓ observée de l'olanzapine avec le fosamprénavir/ritonavir. Dans une étude avec des sujets sains, on a démontré que la dose de l'olanzapine de 15 mg lorsque administrée seule était environ égale à une dose de 10 mg d'olanzapine lorsque combiné au fosmaprénavir/ritonavir.

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

12. ↑ possible de la palipéridone en raison de l'inhibition de la P-gp possible avec les inhibiteurs de la protéase virale.

    Bien que des études *in vitro* aient montré que la palipéridone est à la fois un substrat de la P-gp et du CYP3A4, les effets relatifs de la P-gp et du CYP3A4 sur les changements des paramètres pharmacocinétiques n'ont pas été élucidés. De plus, l'élimination de la palipéridone serait surtout rénale et le CYP450 aurait peu à voir dans le métabolisme de ce dernier. Par contre, l'élimination rénale de la palipéridone pourrait être modifiée par l'inhibition de la P-gp rénale avec les inhibiteurs de la protéase rénale.

    Recommandation : probablement aucune interaction cliniquement significative. Débuter avec une faible dose et ajuster la dose selon la réponse clinique et l'apparition d'effets indésirables.[6]

13. ↑ possible de la quétiapine en raison de l'inhibition du CYP3A4 observée avec les inhibiteurs de la protéase virale. Rapport de cas avec effets indésirables observés.
Lors d'un essai chez des sujets sains avec doses multiples, le kétoconazole a entraîné une augmentation de la Cmax et de la SSC moyennes de la quétiapine de 235 % et de 522 %, respectivement, accompagnée d'une diminution correspondante de la clairance orale moyenne de 84 %. La demi-vie moyenne de la quétiapine est passée de 2,6 à 6,8 heures.

Rapport de cas d'un patient bipolaire de 57 ans chez qui a été observé un gain pondéral rapide et important lorsque la quétiapine a été associée à sa thérapie antirétrovirale composée d'atazanavir et de ritonavir. Après l'arrêt à la fois de la quétiapine et du ritonavir, son poids initial est revenu. Une deuxième patiente de 32 ans, connue pour un trouble d'anxiété, a rapporté un problème de sédation et de confusion lorsqu'elle a ajouté l'association de l'atazanavir/ritonavir à sa thérapie anxiolytique composée de quétiapine. Les symptômes se sont résolus rapidement à l'arrêt de la quétiapine.

Selon l'échelle de Naranjo, les effets indésirables liés à l'interaction entre la quétiapine et l'association de l'atazanavir/ritonavir étaient possibles dans le premier cas et probables dans le second.

Une autre publication fait état d'un coma et d'une augmentation de la demi-vie de la quétiapine à 62,4 heures après l'administration d'une dose excessive de quétiapine (8000 mg) chez un patient qui était sous un régime de traitement composé de l'atazanavir/ritonavir.

Un autre rapport de cas a été publié concernant un patient qui a eu un priapisme ayant débuté 5-6 heures après l'ingestion de la co-administration de perphénazine, de quétiapine et de lopinavir/ritonavir. Le priapisme aurait duré 42 heures. Le mécanisme proposé est une augmentation rapide da la concentration plasmatique des antipsychotiques en présence du lopinavir/ritonavir.

Recommandation : débuter avec une faible dose et ajuster la dose selon la réponse clinique et l'apparition d'effets indésirables.[7] Si le patient prend déjà de la quétiapine : on recommande de réduire la dose et de faire preuve de prudence particulière chez les personnes âgées et les patients avec autres comorbidités. Il faut évaluer le rapport entre les risques et les avantages au cas par cas.

14. Aucun effet cliniquement significatif n'est attendu avec l'atazanavir ou le nelfinavir.

Une dose unique de 1 mg de rispéridone a été administrée avec des doses multiples d'érythromycine (inhibiteur du CYP3A4) à 18 volontaires sains. L'érythromycine n'a entraîné aucun changement dans la pharmacocinétique de la rispéridone ou de la rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone réunies.

15. ↑ possible de la rispéridone en raison de l'inhibition du CYP2D6 avec l'association d'inhibiteurs de la protéase virale avec le ritonavir.

Il a été démontré que la fluoxétine et la paroxétine, tous deux inhibiteurs du CYP2D6, augmentent les taux plasmatiques de la rispéridone, ainsi que ceux de la rispéridone et de la 9-hydroxy-rispéridone à un moindre degré.

Après trois semaines d'association entre la fluoxétine et la rispéridone chez dix sujets sains, on note une augmentation d'environ 2-3 fois de la Cmax et de la SSC de la rispéridone, et d'environ 50 % de la Cmax et de la SSC de la courbe de la rispéridone et de la 9-hydroxy-rispéridone confondues.

Dans une autre étude chez 10 sujets sains après 4 semaines d'association de la paroxétine (inhibiteur du CYP2D6) et de la rispéridone, on a observé une augmentation totale des concentrations de rispéridone et de la 9-hydroxy-rispéridone de 45 %.

Un rapport de cas décrit des symptômes de réaction extrapyramidale (dysphagie, dysphonie, difficulté à respirer et augmentation des tremblements) avec 2 mg/jour de rispéridone associé à 800 mg/200 mg BID d'indinavir/ritonavir. Une autre publication rapporte un cas de syndrome antipsychotique malin avec l'association de 1,5 mg/jour de rispéridone et l'indinavir/ritonavir. Et enfin, un rapport traite d'un cas de coma réversible avec l'association de 3 mg BID de rispéridone combiné à l'indinavir/ritonavir.

Recommandation : débuter avec une faible dose et ajuster la dose selon la réponse clinique et l'apparition des effets indésirables.[8] Attention à la dyskinésie tardive qui survient habituellement après plusieurs mois, voire plusieurs années de traitement. Il est connu que le risque de cet effet augmente avec les interactions médicamenteuses.

16. ↑ possible de la ziprasidone en raison de l'inhibition du CYP3A4 par les inhibiteurs de la protéase virale.

    On a observé une augmentation de 35-40 % la SSC de la ziprasidone (80 mg BID) avec le kétoconazole (400 mg DIE) un puissant inhibiteur du CYP3A4. La signification clinique de cette interaction n'est pas clairement établie. On n'a pas observé d'allongement additionnel de l'intervalle QTc.

    Recommandation : débuter avec une faible dose et ajuster la dose selon la réponse clinique et l'apparition des effets indésirables.[9]

---

1. Effets indésirables de l'aripiprazole : effet d'activation, agitation, insomnie, akathisie.
2. Effets indésirables de la clozapine : hypersalivation (peut être grave), constipation (peut être sérieuse et potentiellement fatale), sédation, nausées, somnolence, étourdissements, sudation, vision brouillée, hypotension, tachycardie, hyperglycémie, gain de poids important, dyslipidémie, convulsions (risque dose-dépendant), myocardite, agranulocytose (symptômes pseudo-grippaux et susceptibilité augmentée aux infections).
3. Effets indésirables de la chlorpromazine : effets anticholinergiques (xérostomie, constipation, sédation, somnolence, vision brouillée), akathisie, tachycardie, hypotension.
4. Effets indésirables de l'halopéridol : akathisie, dystonie aiguë, changements à l'ECG (intervalle PR et QTc), tachycardie, hypotension.
5. Effets indésirables de lurasidone : somnolence, akathisie, intolérance au glucose, nausées, parkinsonisme.
6. Effets indésirables de la palipéridone : réactions extrapyramidales, akathisie, hyperprolactinémie (gynécomastie, galactorrhée, aménorrhée, hypoaldostéronisme), sédation, insomnie, hypersalivation, hypotension orthostatique, tachycardie.
7. Effets indésirables de la quétiapine : somnolence, sédation, étourdissements, hypotension orthostatique, tachycardie.
8. Effets indésirables de la rispéridone : réactions extrapyramidales, akathisie, somnolence, insomnie, anxiété, hyperprolactinémie (gynécomastie, galactorrhée, aménorrhée, hypoaldostéronisme).
9. Effets indésirables de la ziprasidone : somnolence ou activation surtout à faible dose, réactions extrapyramidales, akathisie, hypotension orthostatique.

Tableau 1 de 2

	Aripiprazole (Abilify)	Asénapine (Saphris)	Clozapine (Clozaril)	Chlorpromazine (Largactil)	Halopéridole (Haldol)	Lurasidone (Latuda)
DOLUTÉGRAVIR (TIVICAY)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1
ÉLVITÉGRAVIR/COBICISTAT (STRIBILD)	⇔ ↑ 2	⇔ ↑ 2	⇔ ↑ 2	⇔ ↑ 2	⇔ ↑ 2	⇔ ↑ 2
MARAVIROC (CELSENTRI)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1
RALTÉGRAVIR (ISENTRESS)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1

Tableau 2 de 2

	Olanzapine (Zyprexa)	Palipéridone (Invega, Invega Sustenna)	Quétiapine (Seroquel)	Risperidone (Risperdal)	Ziprasidone (Zeldox)
DOLUTÉGRAVIR (TIVICAY)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1
ÉLVITÉGRAVIR/COBICISTAT (STRIBILD)	⇔ ↑ 2	⇔ ↑ 2	⇔ ↑ 2	⇔ ↑ 2	⇔ ↑ 2
MARAVIROC (CELSENTRI)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1
RALTÉGRAVIR (ISENTRESS)	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1	⇔ ⇔ 1

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

LÉGENDE

1. Aucune interaction n'est anticipée.
2. ↑ possible des antipsychotiques selon la monographie de Stribild. Tout comme le ritonavir, le cobicistat a le potentiel d'inhiber le CYP450. Consulter le tableau des inhibiteurs de la protéase afin de tenter de comprendre les effets potentiels qui pourraient être observés. Théoriquement, on pourrait s'attendre à des effets similaires. Des études pharmacocinétiques sont nécessaires pour connaître l'effet réel de ce dernier sur les antipsychotiques.

Références générales

- De Leon J, Santoro V, D'arrigo C and Spina E. Interactions between antiepileptics and second generation antipsychotics. Drug Metabolism 2012;8(3);311-334.
- Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, et al. A randomized evaluation of theeffects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. J Clin Psychopharmacol 2004; 24:62-9.
- Lucas Hill, Kelly C Lee. Pharmacotherapy Considerations in Patients with HIV and Psychiatric Disorders: Focus on Antidepressants and Antipsychotics. Ann Pharmacother 2013; 47:75-89.
- Michaud V, Ogburn E, Thong N, et al. Induction of CYP2C19 and CYP3A activity following repeated administration of efavirenz in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther 2012; 91:475-82.
- Neuman MG, Monteiro M and Rehm J. Drug interactions between psychoactive substances and antiretroviral therapy in individuals infected with immunodeficiency and hepatitis viruses. 2006;41:1395-1463.
- Patteet L, Morrens M, MD, Maudens, KE et al. Peter Therapeutic Drug Monitoring of Common Antipsychotics. Ther Drug Monit. 2012 ; 34 (6): 629-51.
- Robertson SM, Maldarelli F, Natarajan V, Formentini E, Alfaro RM, Penzak SR. Efavirenz induces CYP2B6-mediated hydroxylation of bupropion in healthy subjects. J Acquir Immune Defic Syndr 2008 ; 49:513-9.
- Sandson N. An overview of Psychotropic Drug-Drug Interactions. Psychosomatics 2005;46(5) : 464-489.
- Sandson NB, Armstriong SC and Cozza KL. An overview of psychotropic drug-drug interactions. Psychosomatics 2005;46(5):464-494.
- Siccardi M, Marzolini C, Seden K et al. Prediction of drug-drug interactions between various antidepressants and efavirenz or boosted protease inhibitors using a physiologically based pharmacokinetic modelling approach. Clin Pharmacokit 2013;52:582-592.
- Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. et al. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. Clin Ther. 2008 ;30(7):1206-27.
- Splina E, Trifiro G and Caraci F et al. Clinical significant drug interactions with antidepressants. CNS Drugs 2012;26(1):39-67.
- Spina E, de Leon J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics ; a comparative review. Basic Clin Pharmacol toxicol 2007;100 (1):4-22.
- Thompson A, Silverman B, Dzeng L, and Treisma G. Psychotropic Medications and HIV. Clinical Infectious Diseases 2006; 42:1305–10.
- Thompson A, Silverman B, Dzeng L, Treisman G. Psychotropic medications and HIV. Clin Infect Dis. 2006; 42:1305-10
- Van Noord C, Eijgelsheim M and Stricker B H. Drug and non-drug-associated QT interval prolongation. British Journal of Clinical Pharmacology. Br J Clin Pharmacol 2010;70(1):16-23.
- 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 Acquir Immune Defic Syndr 2006;42:52-60.

Métabolisme des antirétroviraux

- Aarnoutse RE, Kleinnijenhuis J, Koopmans PP, Touw DJ, Wieling J, Hekster YA, Burger DM. Effect of low-dose ritonavir (100 mg twice daily) on the activity of cytochrome P450 2D6 in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther. 2005; 78:664-74.
- Bertz R, Foit C, Chiu Y-L, et al. Multiple-dose kaletra (lopinavir/ritonavir) does not affect the pharmacokinetics of the CYP2D6 probe, desipramine. Presented at: 9th Conferences on Retroviruses and OpportunisticInfections. Abstract 433-W.
- Brown KC, Hosseinipour MC, Hoskins JM et la. Exploration of CYP450 and drug transporter genotypes and correlations with nevirapine exposure in Malawians. Pharmacogenomics. 2012;13(1):113-21.
- Clin Pharmacokinet. 2011; 50(1):25-39.
- Darunavir (Prezista) monographie. Janssen. Toronto. 2012.
- Kakuda TN, Schöller-Gyüre M, Hoetelmans RM. Pharmacokinetic interactions between etravirine and non-antiretroviral drugs.
- Efavirenz (Sustiva) monographie. Bristol Myers Squibb. Kirkland. 2012.
- Elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate (Stribild). Monographie. Gilead. Missisauga. 2012.
- Etravirine (Intelence) monographie Janssenn. Toronto. 2012.
- Foster R, Olajide D, Everall IP. Antiretroviral therapy-induced psychosis: case report and brief review of the literature. HIV Med 2003;4:139-44.
- Hawkins T, Geist C, Young B, et al. Comparison of neuropsychiatric side effects in an observational cohort of efavirenz- and protease inhibitor–treated patients. HIV Clin Trials 2005; 6:187-96.
- Josephson F. Drug-drug interactions in the treatment of HIV infection: focus on pharmacokinetic enhancement through CYP3A inhibition. J Intern Med. 2010; 268:530-9.
- Kharasch ED, Mitchell D, Coles R, Blanco R. Rapid clinical induction of hepatic cytochrome P4502B6 activity by ritonavir. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:1663-9.
- Kirby BJ, Collier AC, Kharasch ED et al. Complex drug interactions of the HIV protease inhibitors 3; effect of simultaneous or staggered dosing of digoxin and ritonavir, nelfinavir, rifampin, or bupropion. Drug Metabolism and Disposition 2012;40;610-616.
- Névirapine (Viramune). Boreigher Ingelheim. Ontario 30 mai 2011.
- Ritonavir (Norvir) monographie. Laboratoires Abbott. Saint-Laurent. 2012.

ISRS

Citalopram

- Citalopram (Celexa) monographie Lundbeck. 2012.
- Gutierrez M, Abramowitz W. Lack of effect of a single dose of ketoconazole on the pharmacokinetics of citalopram. Pharmacotherapy. 2001 Feb;21(2): 163-8.
- Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Amini S, Mousavi M. Recurrence of panic attacks after brucellosis treatment--highly probable citalopram and rifampin drug interaction. J Clin Psychopharmacol. 2012; 32(6):842-4.
- Kukoyi O, Argo TR, Carnahan RM. Exacerbation of panic disorder with rifampin therapy in a patient receiving citalopram. Pharmacotherapy. 2005;25(3):435-7.
- Mrazek DA, Biernacka JM, O'Kane DJ et al. CYP2C19 variation and citalopram response. Pharmacogenet Genomics. 2011 Jan;21(1):1-9.
- Nolting A, Abramowitz W. Lack of interaction between citalopram and the CYP3A4 substrate triazolam. Pharmacotherapy. 2000 Jul;20(7):750-5.
- Priskorn M, Sidhu JS, Larsen F et al. Investigation of multiple dose citalopram on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of racemic warfarin. Br J Clin Pharmacol. 1997; 44(2):199-202.

Escitalopram

- Escitalopram Cipralex monographie. Lundbeck. 2012.
- Gutierrez MM, Rosenberg J, Abramowitz W.An evaluation of the potential for pharmacokinetic interaction between escitalopram and the cytochrome P450 3A4 inhibitor ritonavir. Clin Ther 2003;25:1200-10.
- Malling D, Poulsen M, Sogaard B.The effect of cimetidine or omeprazole on the pharmacokinetics of escitalopram in healthy subjects.Br J ClinPharmacol 2005;60:287-90.
- Mrazek DA, Biernacka JM, O'Kane DJ et al. CYP2C19 variation and citalopram response. Pharmacogenet Genomics. 2011; 21(1):1-9.
- Rao N. The clinical pharmacokinetics of escitalopram. Clin Pharmacokinet.2007;46(4):281-90.
- von Molke LL, Greenblatt Dj, Grassi JM et al. Citalopram and desmethylcitalopram in vitro: human cyrochromes mediating transformation, and cytochrome inhibitory effects. Biol Psychiatry. 1999;46(6); 839-49.
- Watanabe J, Suzuki Y, Fukui N et al. Dose-dependent effect of the CYP2D6 genotype on the steady-state fluvoxamine concentration. Ther Drug Monit. 2008;30(6):705-8.

Fluoxétine

- DeSilva KE, Le Flore DB, Marston BJ et al. Serotonin syndrome in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy and fluoxetine. AIDS 2001;15:1281-5.
- De Maat MM, Huitema ADR, Mulder JW, et al. Drug interaction of fluvoxamine and fluoxetine with nevirapine in HIV-1-Infected individuals.Clin Drug Invest 2003;23(10):629-37.
- EralpBellibas S. Ritonavir-fluoxetine interaction. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:1815.
- Floxétine (Prozac) monographie. Eli Lilly.Toronto. 2011.
- Hiemke C and Härtter S. Pharmacokinetics of sélective serotonin reuptake inhibitions Pharmacoogy and Threapeutics. 2000;85:11-28.
- Ouellet D, HsuA, Quian J et al. Effect of fluoxetine on the pharmacokinetics of ritonavir. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:3107-3112.
- Ring BJ, Eckstein JA, Gillespie JS, Binkley et al. Identification of the human cyrochromes p450 responsible for in vitro formation of R- and S-norfluoxetine. J pharmacol Exp Ther 2001;29(3):1044-50.
- Ruiz NM, Labriola DF, Fiske WD, et al. Efavirenz plasma levels and therapeutic response are affected in patients concomitantly receiving selective serotonin reuptake inhibitors.40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2000. Abstract 1635.

Fluoxétine

- De Maat MM, Huitema ADR, Mulder JW, et al. Drug interaction of fluvoxamine and fluoxetine with nevirapine in HIV-1-Infected individuals.Clin Drug Invest 2003;23(10):629-37.
- Fluoxétine (Luvox) monographie. Abbott. 2013.
- Hiemke C and Härtter S. Härtter Pharmacokinetics of sélective serotonin reuptake inhibitions Pharmacoogy and Threapeutics. 2000;85:11-28.
- Kakuda TN, Schöller-Gyüre M, Hoetelmans RM. Pharmacokinetic interactions between etravirine and non-antiretroviral drugs. Clin Pharmacokinet 2011;50(1):25-39.

Paroxétine

- Van der Lee MJ, Blenke aa, rongen GA et al. Interaction study of the combined use of paroxetine and fosamprenavir-ritonavir in healthy subjects. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51(11):4098-104.
- Hiemke C and Härtter S. Härtter Pharmacokinetics of sélective serotonin reuptake inhibitions Pharmacoogy and Threapeutics. 2000;85:11-28.
- Paroxétine (Paxil) monographie. GlaxoSmithKline. 2012.
- Sekar V, De Paepe E, De Marez T, et al. Pharmacokinetic interaction between darunavir (TMC 114), a new protease inhibitor, and the selectiveserotonin reuptake inhibitors (SSRIs), paroxetine and sertraline (abstract P295). 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection.Glasgow 2006.
- Van der Lee MJ, Blenke A, Rongen G, et al. Interaction study of the combined use of paroxetine and fosamprenavir-ritonavir in healthy subjects.

Sertraline

- Kakuda TN, Schöller-Gyüre M, Hoetelmans RM. Pharmacokinetic interactions between etravirine and non-antiretroviral drugs. Clin Pharmacokinet 2011;50(1):25-39.
- Kobayashi K, Ishizuka T, Shimada N et al. Sertraline N-Demethylation is catalyzed by multiple isoforms of human cytochrome P-450 in vitro Drug metabolism and disposition. DMD. 1999;27(7):763–766.
- Obach RS, Cox LM, Tremaine LM. Sertraline is metabolized by multiple cytochrome P450 enzymes,

monoamine oxidase, and glucuronyl transferases in human: an in vitro study. Drug metab Dispos 2005;33(2):262-70.
- Obach RS, Cox LM, Tremaine LM. Sertraline is metabolized by multiple cytochrome P450 enzymes, monoamine oxidases, and glucuronyltransferases in humans: an in vitro study. Drug MetabDispos 2005;33:262-70.
- Sertraline (Zoloft) monographie. Pfizer. Kirkland. 2013.

Autres antidépresseurs

Bupropion
- Chen Y, Liu HF, Liu L et al.The in vitro metabolism of bupropion revisited: concentration dependent involvement of cytochrome P450 2C19. Xenobiotica 2010 Aug; 40(8):536-46.
- Hesse LM, Greenblatt DJ, von Moltke LL, Court MH. Ritonavir has minimal impact on the pharmacokinetic disposition of a single dose of bupropion administered to human volunteers. J Clin Pharmacol, 2006 ; 46(5):567-76.
- Hesse LM, von Moltke LL, Shader RI, et al. Ritonavir, efavirenz, and nelfinavir inhibit CYP2B6 activity in vitro: potential drug interactions with bupropion. Drug Metabolism & Disposition 2001; 29:100-02.
- Hogeland GW, Swindells S, McNabb JC et al. Lopinavir/ritonavir reduces bupropion plasma concentrations in healthy subjects. ClinPharmacolTher 2007;81(1):69-75.
- Kharasch ED, Mitchell D, Coles R, et al. Rapid clinical induction of hepatic cytochrome P4502B6 activity by ritonavir. Antimicrob Agents Chemother 2008;52(5):1663-9.
- Lavrut T, Garraffo R, Ferrando S, et al. Effect of tipranavir/ritonavir treatment on the steady-state pharmacokinetics of bupropion in healthy volunteers. 11th European AIDS Conference, Madrid. 2007. Abstract P4.3/03.
- Park-Wyllie LY, Antoniou T. Concurrent use of bupropion with CYP2B6 inhibitors, nelfinavir, ritonavir and efavirenz: a case series [letter]. AIDS 2003; 17(4):638-40.
- Park J, Vousden M, Brittain C, et al. Dose-related reduction in bupropion plasma concentrations by ritonavir. J Clin Pharmacol 2010;50(10):1180-7.
- Robertson SM, Maldarelli F, Natarajan V, et al. Efavirenz induces CYP2B6-mediated hydroxylation of bupropion in healthy subjects.J Acquir Immune DeficSyndr 2008; 49(5):513-9.

Desvenlafaxine
- DeMaio W, Kane CP, Nichols AI and Jordan R. Metabolism studies of desvenlafaxine. J Bioequiv Availab 2011;3:151-160.
- Desvenlafaxine (Pristiq) monographie. Wyeth. Kirkland. 2013.
- Wyeth LLC Pfizer Canada Inc. Pristiq (desvenlafaxine) Product Monograph. Kirkland. 2012.

Duloxetine
- Duloxétine (Cymbalta). Monographie du produit. Eli Lilly Canada. Toronto. 2010.
- Knadler MP, Lobo E, Chappell J. and Bergstrom R. Duloxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. Clin Pharmacokinet. 2011; 50(5):281-94.

Mirtazapine
- Mirtazapine (GD-mirtazapine OD), Pfizer, Québec, Canada, 29 mars 2012.
- Stormer E, von Moltker ll, Shader RI et al. Metabolism of the antidepressant mirtarzapine in vitro: contribution of cytochromes P450 1A2, 2D6 and 3A4. Drug Metab Dispos. 2005;28(10):1168-75.

Trazodone
- Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, et al. Short-term exposure to low-dose ritonavir impairs clearance and enhances adverse effects of trazodone. Journal of Clinical Pharmacology 2003; 43(4):414-22.
- Zalma A, von Moltke LL, Granda BW, et al. In vitro metabolism of trazodone by CYP3A: inhibition by ketoconazole and human immunodeficiency viral protease inhibitors. Biol Psychiatry 2000; 47(7):655-61.

Venlafaxine
- Fogelman JS, Schmider RI, Venkatakrishnan K et al. O- and N-demethylation of venlafaxine in vitro by human liver microsomes and by microsomes fromcDNA-transfected cells: effect of metabolic inhibitors and SSRI antidepressant. Neuropsychopharmacology. 1999;(5): 480-90.
- Kakuda TN, Schöller-Gyüre M, Hoetelmans RM. Pharmacokinetic interactions between etravirine and non-antiretroviral drugs. Clin Pharmacokinet2011;50(1):25-39.
- Levin GM, Nelson LA, DeVane CL, et al. A pharmacokinetic drug-drug interaction study of venlafaxine and indinavir.Psychopharmacol Bull2001;35(2):62-71.
- Venlafaxine (Effexor XR). Monographie. Wyeth. St-laurent 5 septembre 2012.

Doluxétine
- Doluxétine (Cymbalta) monographie. Eli Elly. Toronto. 2012.
- Knadler MP, Lobo E, Chappell J, Bergstrom R.Duloxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. ClinPharmacokinet. 2011 May; 50(5):281-94.

Antipsychotiques

Aripiprazole
- Aripiprazole (Abilify) monographie. Bristol Myers Squibb. Montréal. 2012.
- Aung GL, O'Brien JG, Tien PG, et al. Increased aripiprazole concentrations in an HIV-positive male concurrently taking duloxetine, darunavir, and ritonavir. Ann Pharmacother 2010; 44(11):1850-4.

Asénapine
- Asenapine (Saphris) monographie. Merck. Kirkland. 2013.

Clozapine
- Clozapine (Clozaril) monographie. Novartis. Dorval. 2012.

Lurasidone
- Lurasidone (Lutada) monograhie. Sunovion. Pharmaceuticals. Missisauga. 2013.

Olanzapine
- Burger D, Jacobs Colbert K et al. Effect of fosamprenavir/ritonavir on the pharmacokinetics of single-dose olanzapine in healthy volunteers. 12th International workshop on Clinical Pharmacology on HIV Therapy. Miami 2011: Abstract P_10.
- Olanzapine (Zyprexa) monographie. Eli Lilly. Toronto. 2010.
- Penzak SR, Yi Hon Y, Lawhorn WD, et al. Influence of ritonavir on olanzapine pharmacokinetics in healthy volunteers. J Clin Psychopharmacol 2002;22:366-370.
- 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 Acquir Immune Defic Syndr 2006;42:52-60.

Palipérione
- Paliperione (Invega) monographie. Jassen. Toronto. 2012.

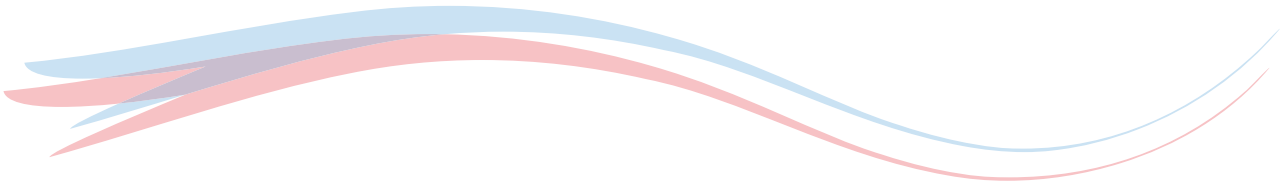
Quétiapine
- Geraci MJ, McCoy SL, Crum PM, et al. Antipsychotic-induced priapism in an HIV patient : a cytochrome P450-mediated drug interaction. Int J Emerg Med 2010;3(2):81-4.
- Hantson P, Di Fazio V, Wallemacq P. Toxicokinetic interaction between quetiapine and antiretroviral therapy following quetiapine overdose. Drug Metab Lett 2010;4(1):7-8.
- Quetiapine (Seroquel) monographie. AstraZeneca. Mississauga. 2013.
- Pollack TM, McCoy C, Stead W. Clinically significant adverse events from a drug interaction between quetiapine and atazanavir-ritonavir in two patients. Pharmacotherapy 2009; 29(11):1386-91.

Rispéridone
- Jover F, Cuadrado JM, Andreu L, et al. Reversible coma caused by risperidone-ritonavir interaction. Clinical Neuropharmacology 2002;25(5):251-3.
- Kelly DV, Beique LC, Bowmer MI. Extrapyramidal symptoms with ritonavir/indinavir plus risperidone. Annals of Pharmacotherapy 2002;36(5):827-30.
- Lee SI, Klesmer J, Hirsch BE. Neuroleptic malignant syndrome associated with the use of risperidone, ritonavir and indinavir : a case report. Psychosomatics 2000;41:453-4.
- Risperidone (Consta) monographie. Janssen. Toronto. 2011.
- Risperidone (Risperdal) monographie. Janssen. Toronto. 2011.

Ziprasidone
- Ziprasidone (Zeldox) Monographie Pfizer. Kirkland. 2011.

Notes

Psychotropes et VIH



CHUM

Centre hospitalier
de l'Université de Montréal

WWW.GUIDETHERAPEUTIQUE.COM