



# Comprendre les Interactions Médicamenteuses avec les Antiviréroviraux, même pour les N...!

*Rodolphe Garraffo*  
*MCU en Pharmacologie Médicale*  
*Biologiste des hôpitaux*

# Interactions médicamenteuses (IAM): définitions

- Modifications de la **pharmacocinétique et/ou de la pharmacodynamie** d'un médicament résultant de la prise concomitante d'un autre médicament (parfois d'un aliment) .
- "Pour être retenue, une interaction doit avoir une **traduction clinique significative**, décrite et potentiellement grave, c'est-à-dire susceptible de provoquer/majorer des effets indésirables, ou d'entraîner, par réduction de l'activité, *une moindre efficacité des traitements*" (ANSM)
- La significativité clinique de cette modification d'efficacité ou de toxicité justifie **une adaptation de la posologie**
- **Tenir compte de la durée d'action du principe actif à l'arrêt** d'un médicament avant d'en donner un autre dont l'association n'est pas recommandée. Le risque d'IAM peut perdurer après l'arrêt du médicament en cause.

# Interactions médicamenteuses: généralités

Problème majeur en pratique clinique:

Nombreuses situations pathologiques nécessitant une polymédication:

diabète, HTA, cancers,....., co-infections (VIH/VHC,HIV/tuberculose)

Vieillesse population :

patients à pathologies multiples sous polymédication

Auto-médication

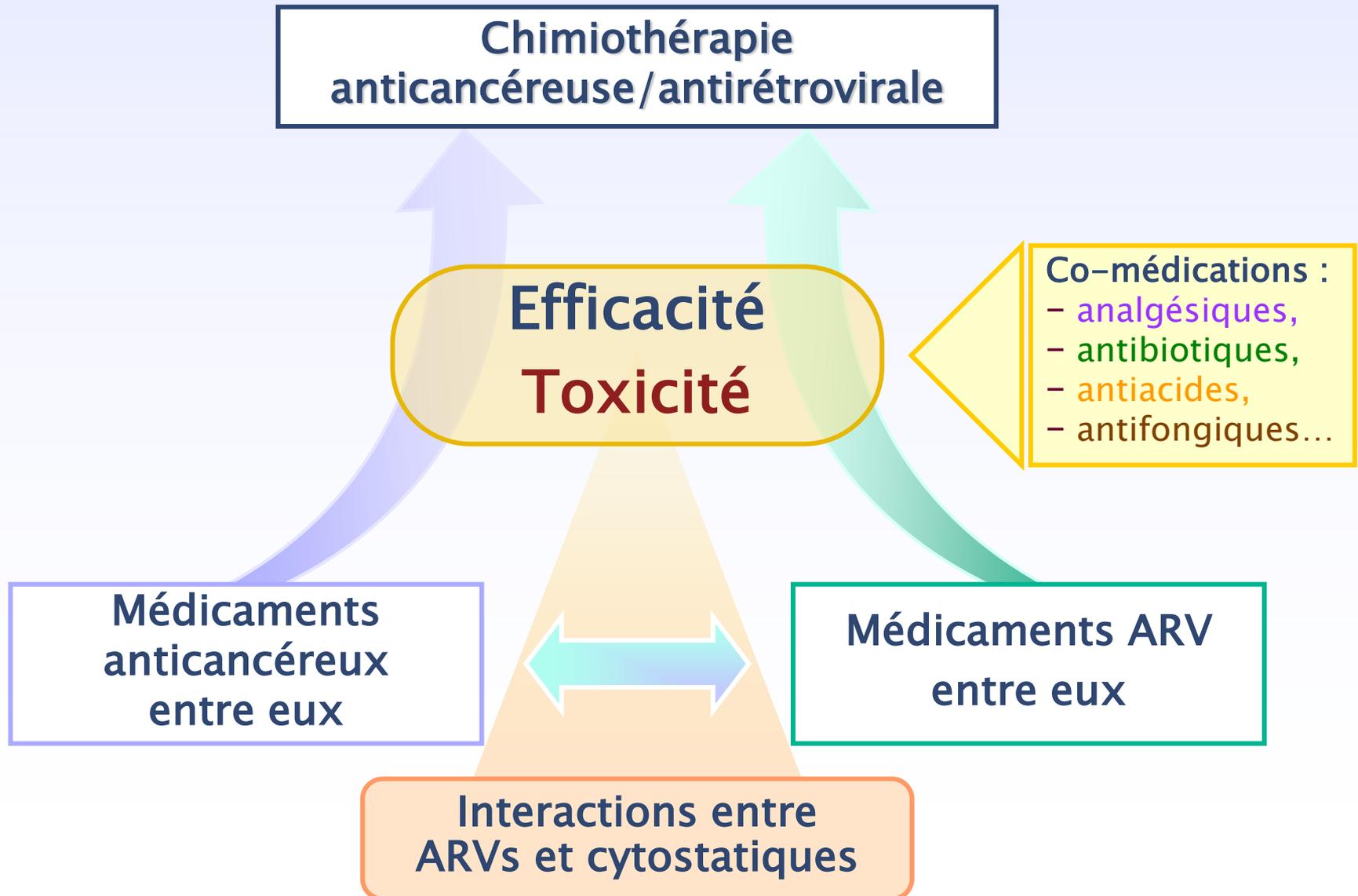
(produits en OTC)

Problème majeur en Recherche et Développement pharmaceutique:

L'avenir du futur médicament est étroitement lié à la connaissance des potentialités d'IAM et donc à l'anticipation des accidents post-AMM



# En présence de pathologies associées: multiples interactions possibles



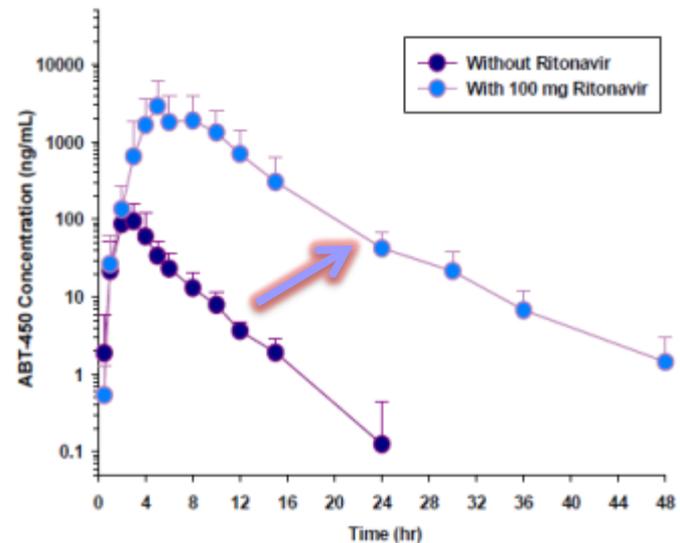
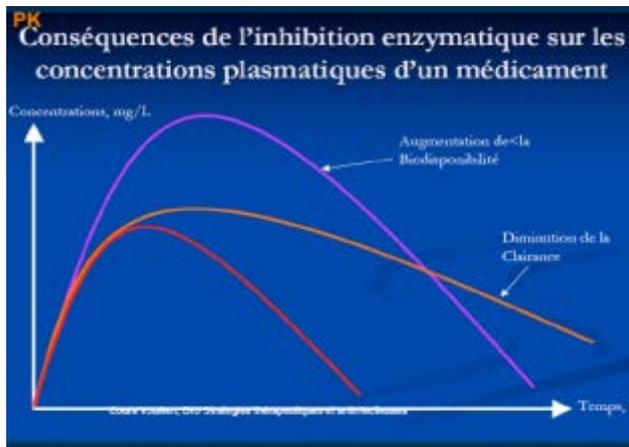
# Conséquences possibles d'une IAM

- ❑ Quelques interactions sont favorables car elles favorisent l'efficacité en augmentant la production d'un métabolite actif (induction enzymatique), en améliorant la biodisponibilité (effet booster et/ou inhibition du métabolisme) ce qui permet aussi une réduction de dose journalière.
- ❑ Mais...la plupart d'entre elles conduisent cependant à l'augmentation du risque d'échec thérapeutique et/ou d'effets secondaires plus ou moins sévères. Ainsi, la ZDV est un facteur d'aggravation de la myélotoxicité de certains cytostatiques, la D4T et la DDI augmentent le risque de neuropathie périphérique lors d'associations à l'ifosfamide, aux vinca- alcaloïdes ou aux taxanes.



# Exemple d'une IAM favorable

- Une IAM n'est pas toujours délétère, elle peut être recherchée à des fins thérapeutiques: association des IPs avec un "booster" (RTV ou COBI) → augmentation de la biodisponibilité et donc de l'efficacité (ARVs et AADs du VHC)



- L'ajout de 100 mg de ritonavir augmente la  $C_{max}$ , la  $C_{rès}$  et l'exposition globale (ASC) du patient au paritaprévir. Il permet aussi une réduction de la dose quotidienne et une simplification de la posologie (1/j).

# Interactions pharmacodynamiques défavorables

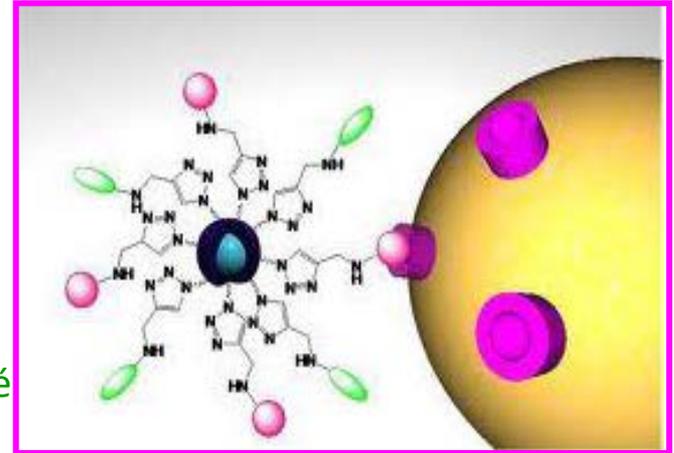
## Associations non recommandées :

- par antagonisme pharmacologique (cible identique):
  - **d4T + AZT** : analogues de la thymidine
  - **3TC + FTC** : analogues de la cytidine
- Par augmentation de la toxicité :
  - **d4T + ddi** : augmentation toxicité mitochondriale
- Par interférence du métabolisme intracellulaire :
  - **TDF + ddi** : ddi métabolisée au niveau cellulaire par une enzyme inhibée par TDF d'où concentration en ddi augmentée

# Les IAMs ont essentiellement deux origines

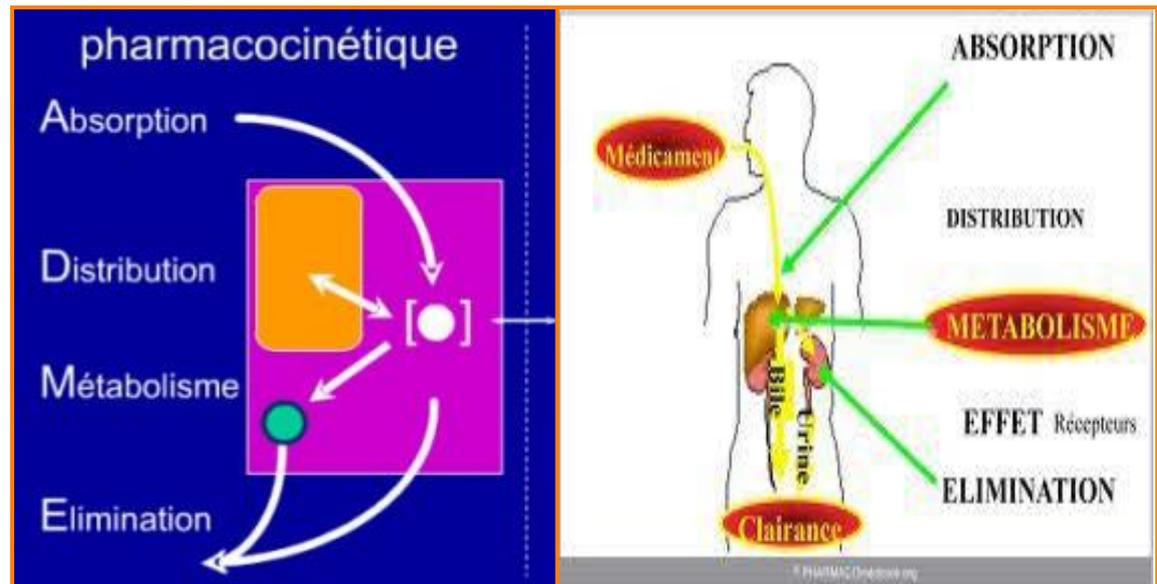
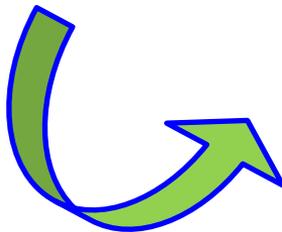
## ❑ Pharmacodynamique

- **Antagoniste:** l'effet d'un médicament est diminué ou supprimé lors de l'administration du second médicament. Cette situation est donc néfaste
- **Synergique:** la somme des effets des deux médicaments est supérieure à leur simple addition.
- **Additive :** situation peut être bénéfique (efficacité augmentée) ou dangereuse (augmentation des effets indésirables)



## ❑ Pharmacocinétique

Interactions possibles à tous les niveaux de L'ADME

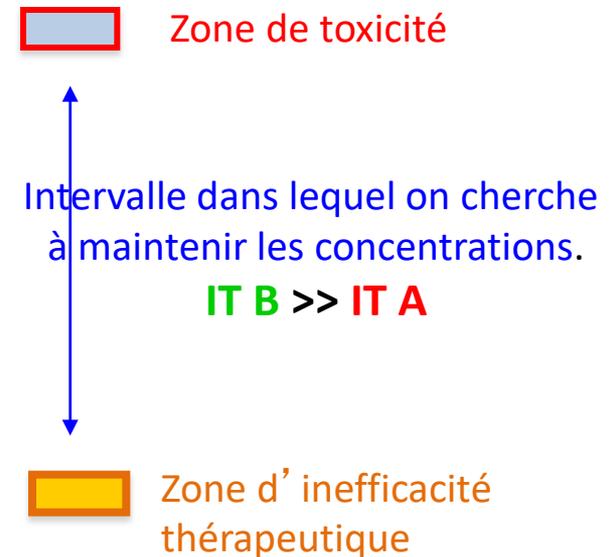
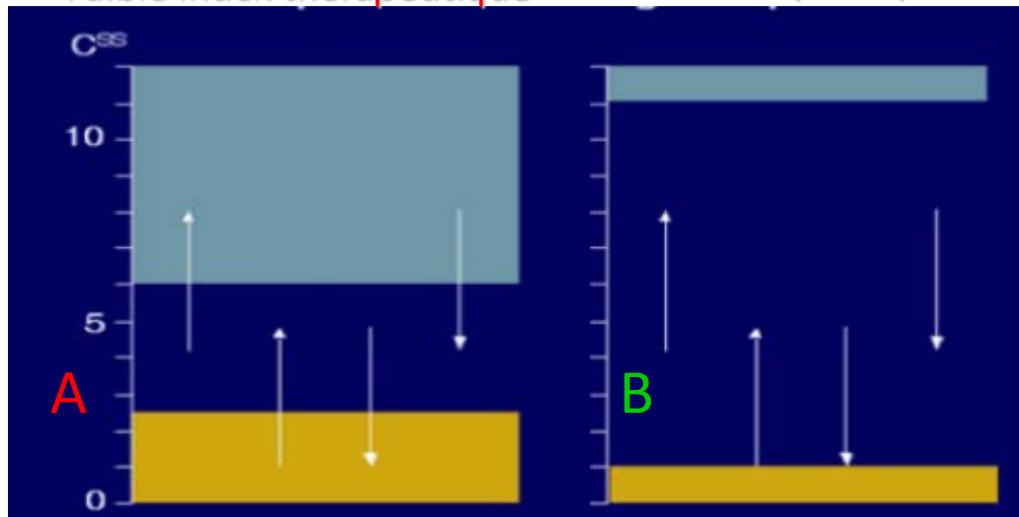
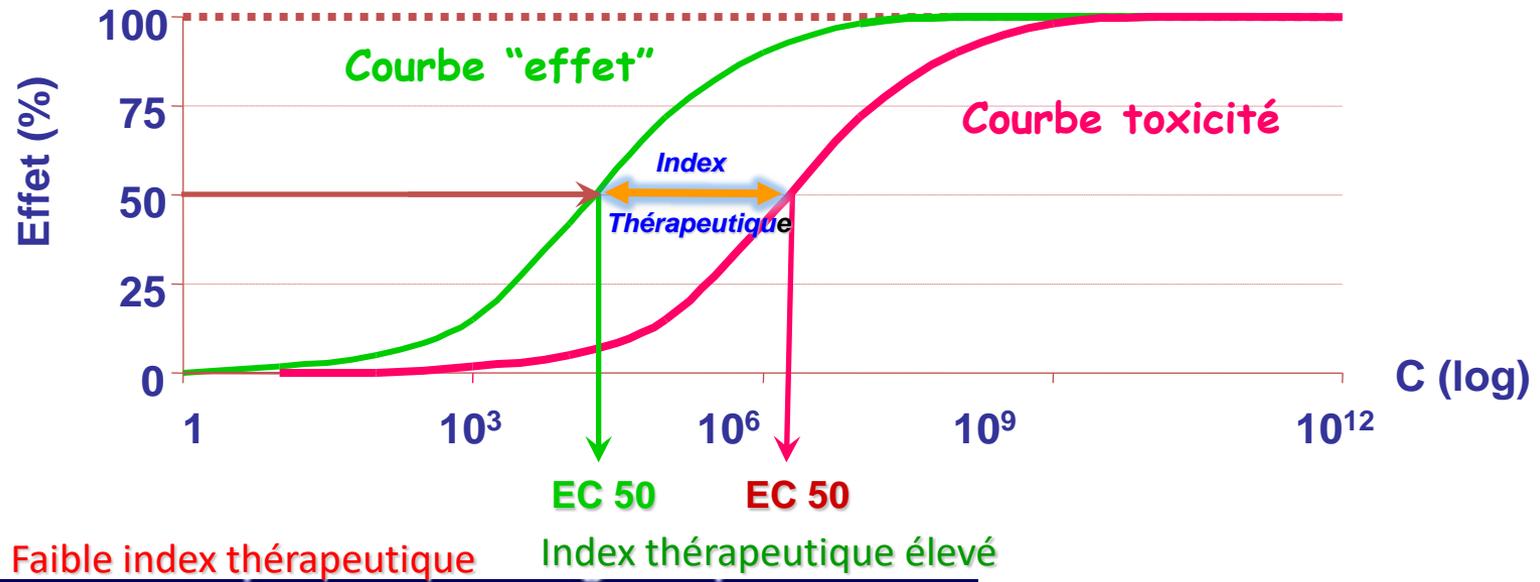


# Mécanismes impliqués dans les interactions médicamenteuses

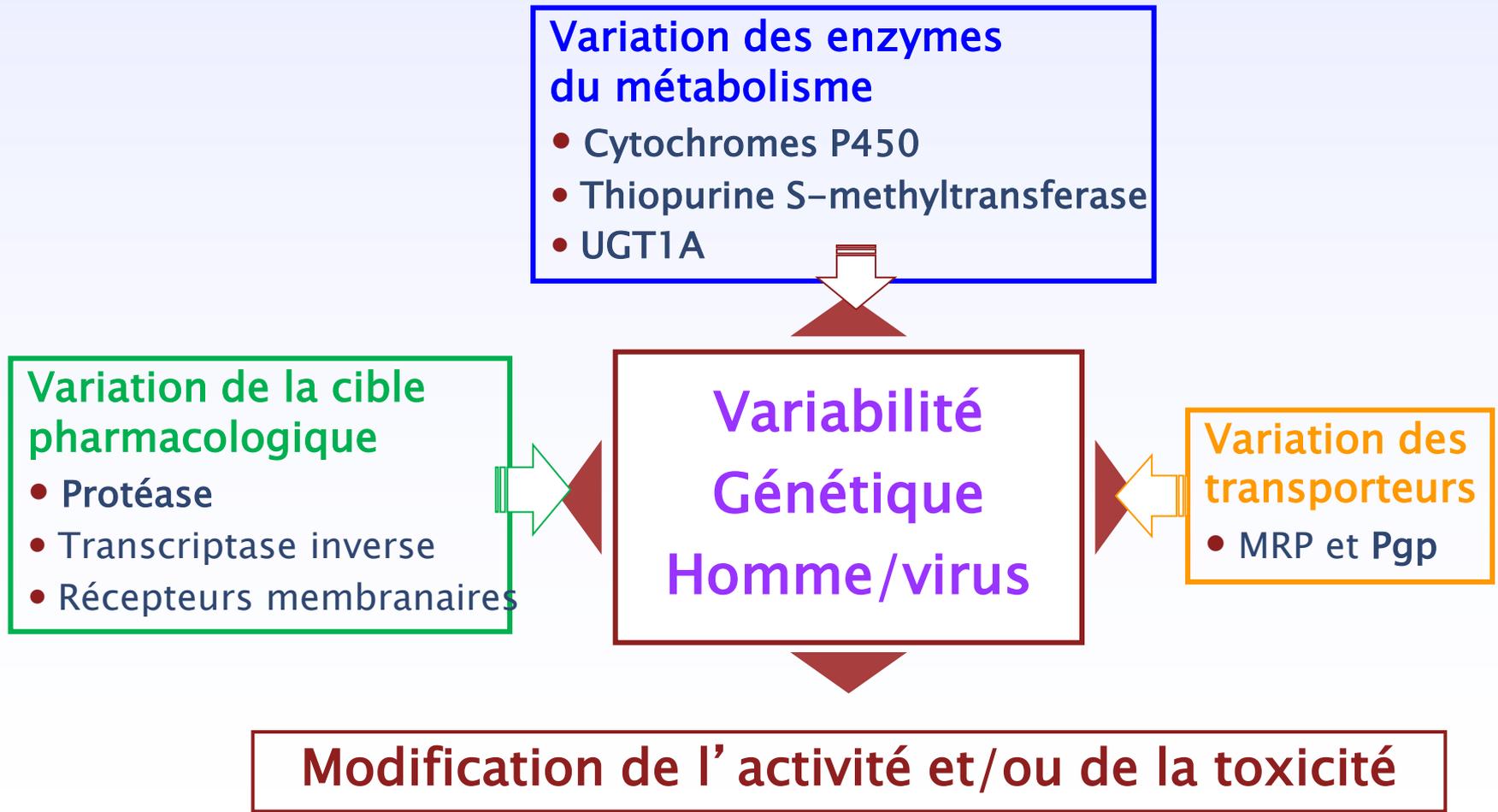
- Interactions d'ordre pharmacocinétique
  - Absorption (*modification des pH, pansements gastriques indispensables parfois, nausées et vomissements induits...*).
  - Distribution (*impact des transporteurs membranaires sur leurs substrats, phénomènes de compétition, modifications du VD, des protéines...*).
  - Biotransformation\*\*\* (*induction et inhibition*).
  - Excretion (*compétition pour certains transporteurs, insuffisance fonctionnelle des émonctoires...*).
- Interactions d'ordre pharmacodynamique
  - Compétition pour un même récepteur.
  - Modification de la sensibilité des récepteurs.
  - Synergie, antagonisme ou addition d'effets thérapeutiques et ou toxiques.
- Interactions d'ordre pharmaceutique (incompatibilités physico-chimiques)

# Les conséquences d'une IAM sont dépendantes de l'index thérapeutique des molécules

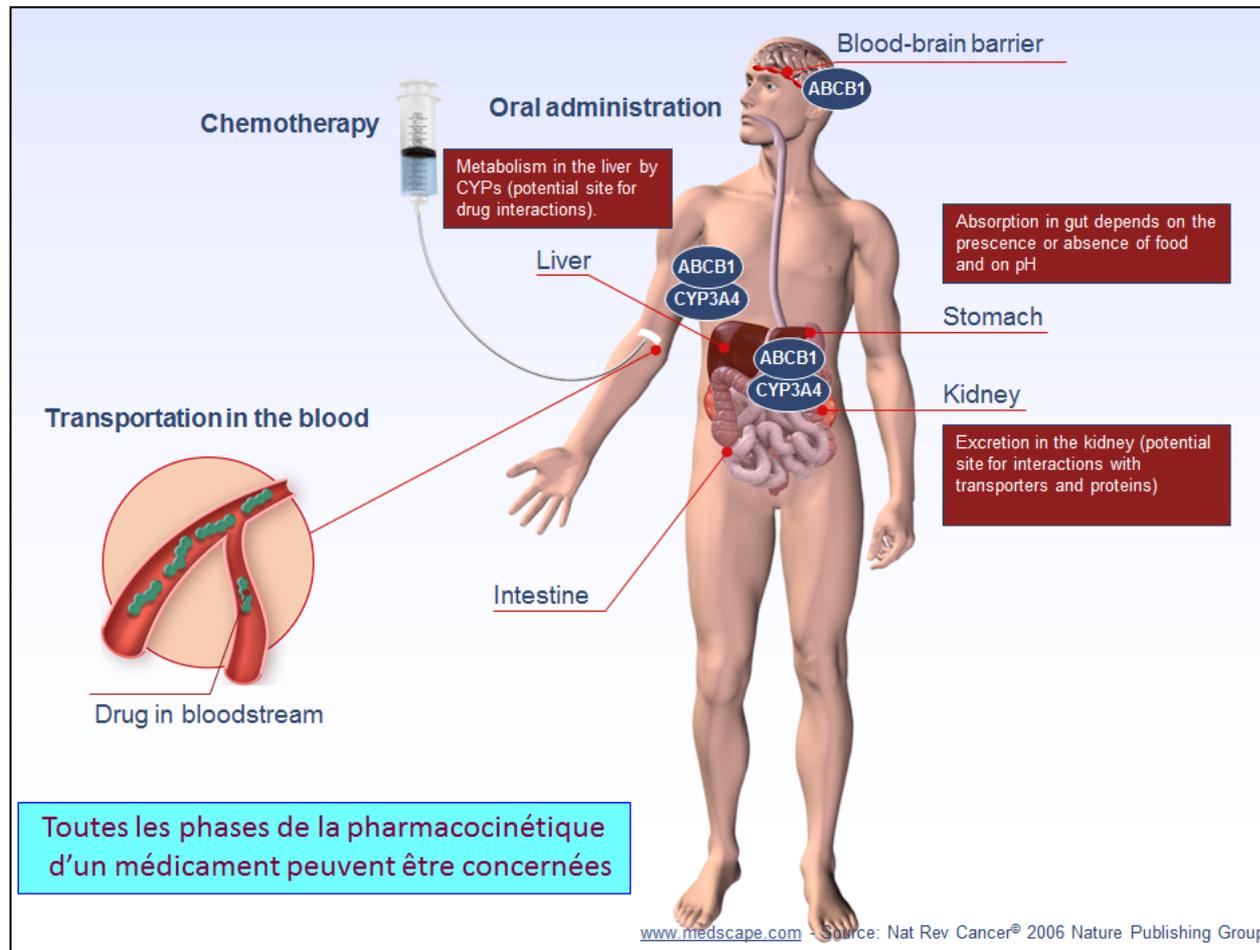
Définition de l'Index Thérapeutique



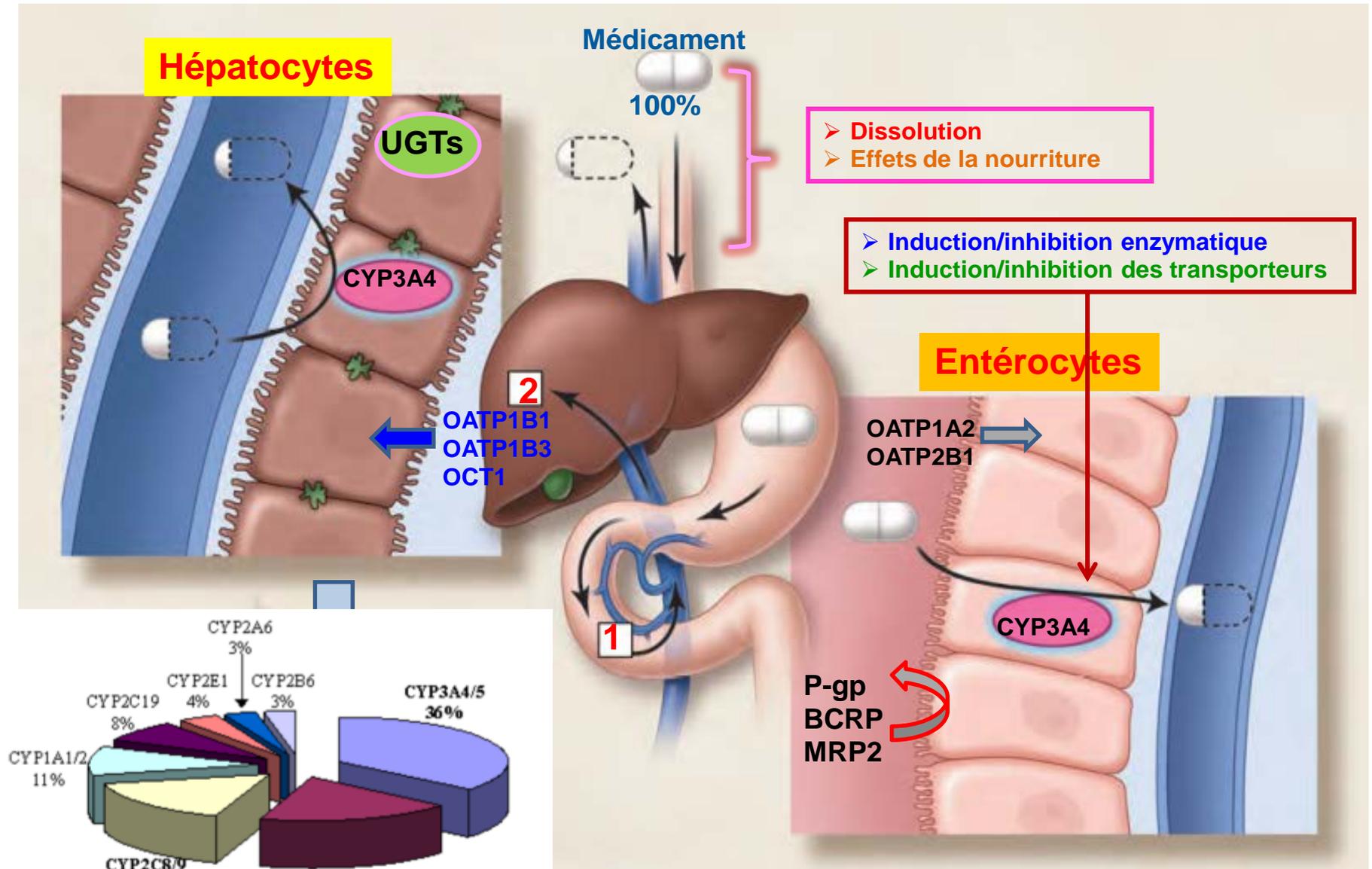
# Pharmacogénétique et réponses aux médicaments



# Principales causes d'IAM pharmacocinétique



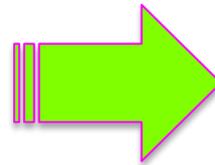
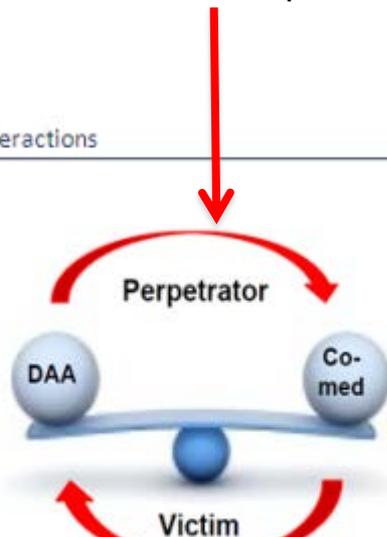
# Les IAM sont de nature variées et dans des sites différents



# Rôle d'un médicament dans une IAM: agresseur ou victime?

**L'agresseur:** médicament responsable de l'IAM qui provoque une modification de la PK de celui qui la subit

Drug-Drug Interactions



Conséquences de l'IAM...

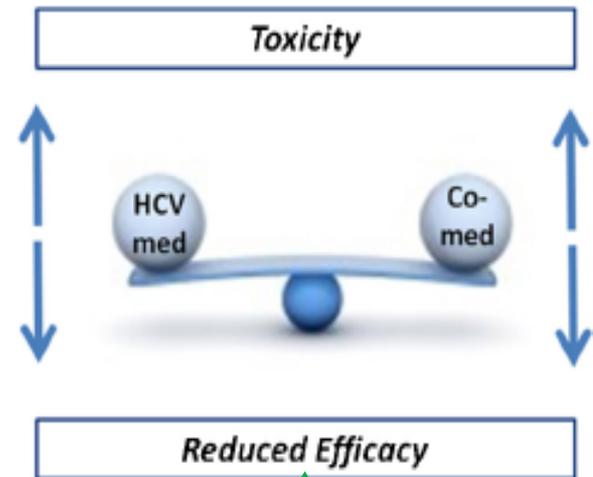


Fig. 1. Potential interaction between DAA and co-medication. The arrows indicate that the DAA can be a victim or can act as a perpetrator of a drug interaction.

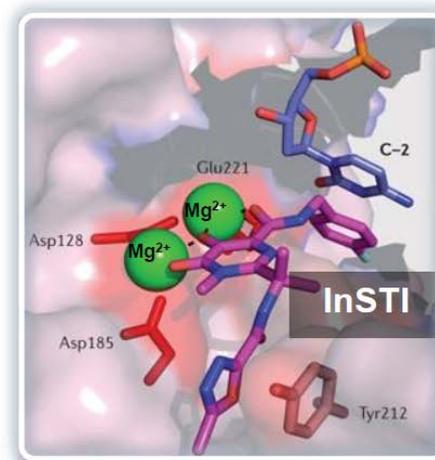
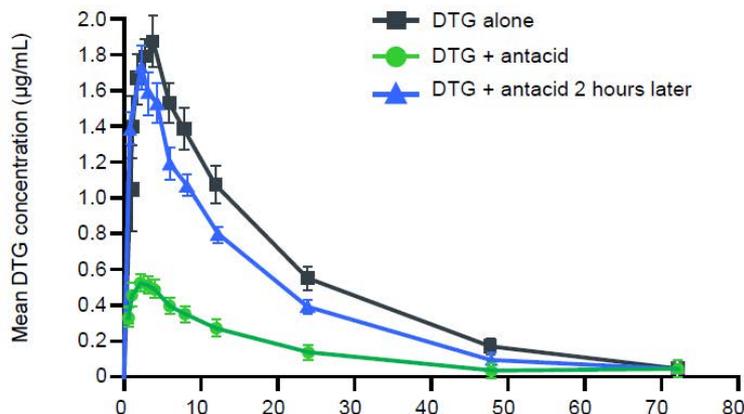
**La victime:** médicament substrat qui subit une modification de sa PK induite par le médicament "agresseur".

...elles se traduisent généralement par une modification de l'efficacité et/ou de la toxicité du ou des médicaments "victimes"

## Potentiel d'interaction des antirétroviraux aux principales étapes de la PK

	victim	perpetrator
DDI at the level of absorption	<p><b>pH:</b> rilpivirine, atazanavir</p> <p><b>chelation:</b> integrase inhibitors</p> <p><b>CYP3A4:</b> rilpivirine, maraviroc</p> <p><b>transporter:</b> tenofovir prodrugs, raltegravir, maraviroc</p>	<p><b>CYP3A4/transporter:</b> boosted PI, EVG/c</p>
DDI at the level of metabolism	<p><b>CYP3A4:</b> rilpivirine, maraviroc</p> <p><b>UGT:</b> dolutegravir, raltegravir</p>	<p><b>CYP3A4/transporter:</b> boosted PI, EVG/c</p> <p><b>CYP3A4:</b> efavirenz, nevirapine, etravirine</p>
DDI at the level of renal excretion	<p><b>transporter:</b> tenofovir, emtricitabine</p>	<p><b>transporter:</b> dolutegravir, cobicistat, boosted PI</p>

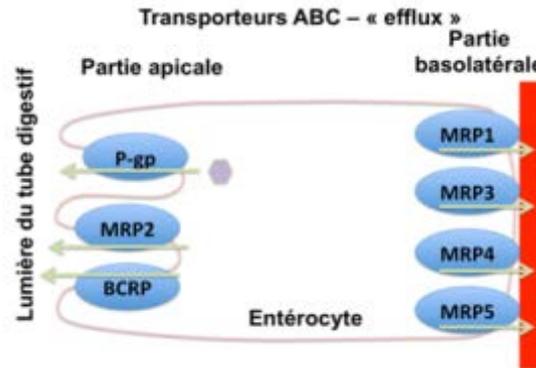
## Chélation des InSTIs par les cations polyvalents



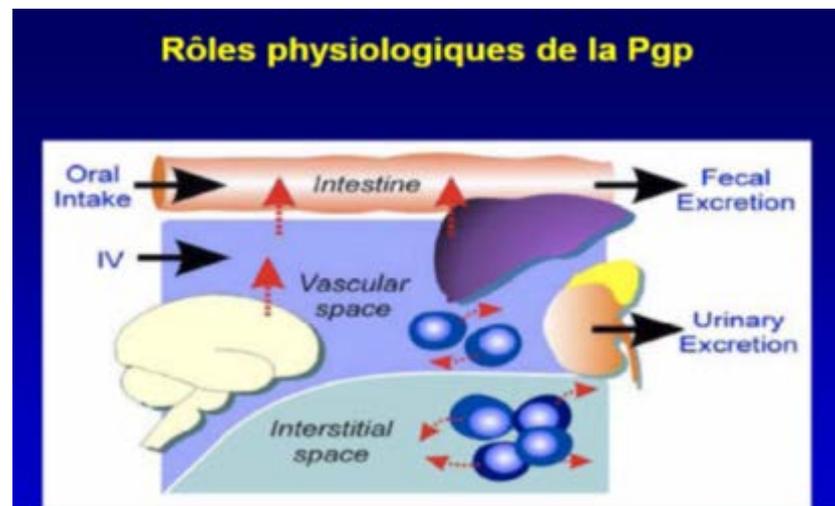
Integrase Inhibitor	Recommendation
Raltegravir	Aluminium and magnesium containing antacids reduce RAL plasma levels. Co- or staggered administration of RAL with these antacids is <b>not recommended</b> . However with Ca <sup>++</sup> no dose adjustment.
Dolutegravir	Magnesium/ aluminium-containing antacid should be taken <b>well separated</b> in time from the administration of DTG (minimum 2 hours after or 6 hours before). Applies also to Ca <sup>++</sup> and Fe <sup>++</sup> supplements.
Elvitegravir/cobicistat	It is recommended to <b>separate</b> Stribild and antacid administration by at least 4 hours. No specific recommendation for Ca <sup>++</sup> and Fe <sup>++</sup> .

## Les transporteurs de la famille ABC *binding cassette*

- Ce sont des protéines d'efflux formant une sous-famille dont les plus importants pour le transport des médicaments sont: P-gp, MRP (1 à 5) et BCRP.

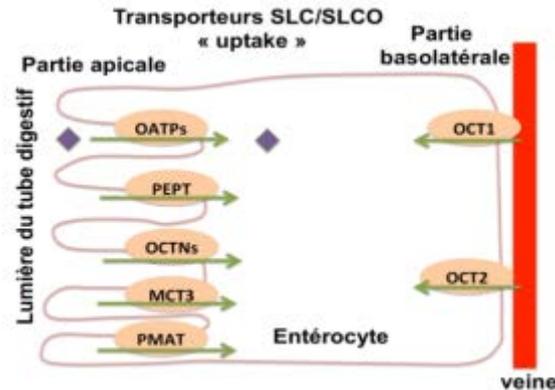


- Selon leur localisation dans la cellule et le type cellulaire ils favoriseront la pénétration tissulaire ou l'élimination de certains principes actifs. Ils peuvent être à l'origine de modification pharmacocinétique et d'échecs thérapeutiques (résistance)



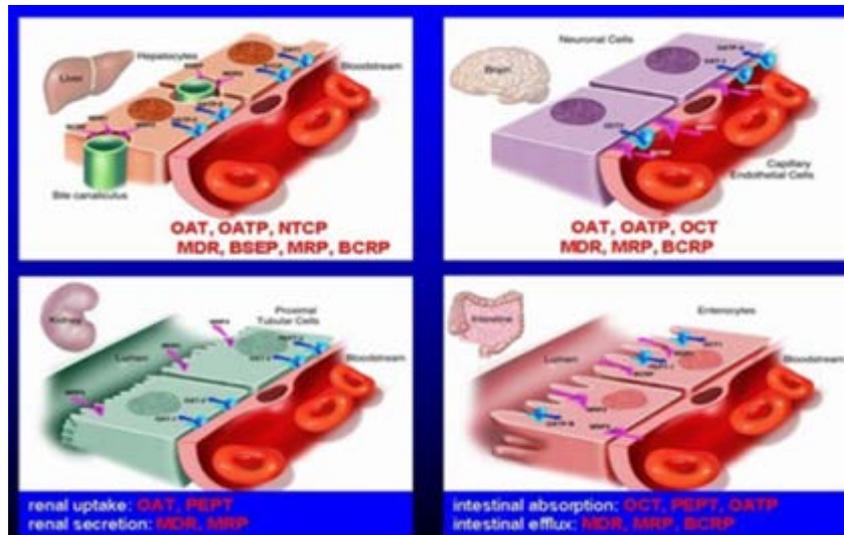
# Les transporteurs SLC

- Cette sous-famille comprend, entre autre les transporteurs d'anions organiques (OAT) et de cations organiques (OCT).



*Localisation des transporteurs SLC dans une cellule polarisée*

- Leur localisation est spécialisée dans les cellules polarisées, ils permettent l'influx de principes actifs dans les cellules (épithéliales, entérocytes, hépatocytes, monocytes sanguins, cellules de la barrière hémoméningée) et organes (intestin, foie, reins...)



# Transporteurs cellulaires et substrats

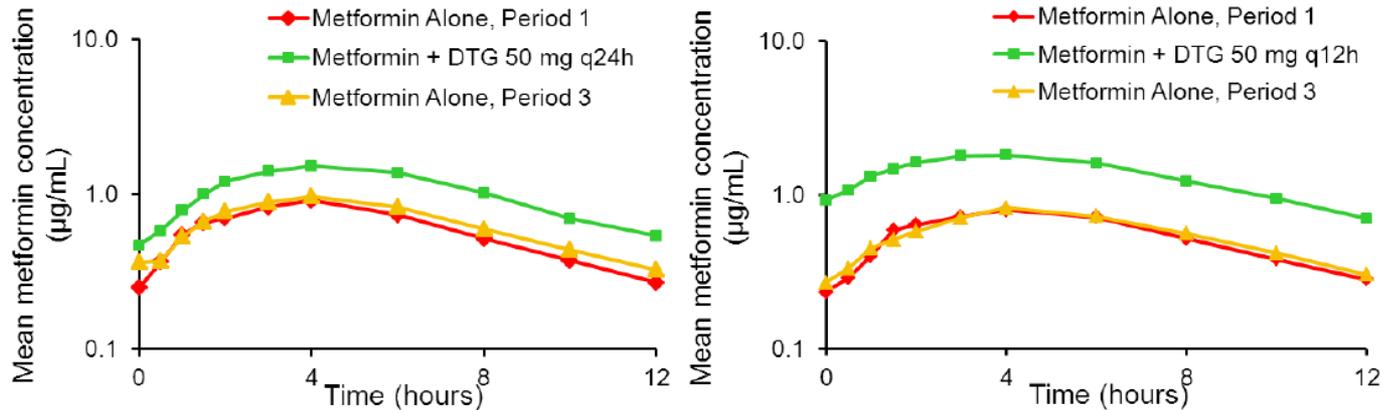
## Substrats des transporteurs ABC

Transporteur	Substrats	
	Classe thérapeutique	Exemples
P-gp (MDR1 / ABCB1)	Anticancéreux	Doxorubicine, daunorucine, vinblastine, vincristine, étoposide, paclitaxel, taxol, docétaxel, méthotrexate, mitoxantrone.
	Opiïdes	Méthadone, lopéramide, Fentanyl.
	Psychotrope	Amitriptiline, Midazolam, rispéridone, citalopram.
	Anti-épileptiques	Phénytoïne, Carbamazépine, lamotrigine, phénobarbital, felbamate.
	Inhibiteurs de protéase du VIH	Amprenavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir, ritonavir.
	Antibiotiques	Erythromycine, valinomycine, tétracycline, fluoroquinolones.
MRP1 (ABCC1)	Anticancéreux	Etoposides, vincristine, Doxorubicine, daunirubicine, méthotrexate.
	Inhibiteurs de protéase du VIH	ritonavir, saquinavir.
MRP4 (ABCC4)	Anticancéreux	Méthotrexate, 6-mercaptopurine, thioguanine, topécan.
	Analogues nucléosidiques	Zodpvidone, PME.A.
MRPS (ABCC5)	Anticancéreux	Méthotrexate, 6-mercaptopurine, thioguanine.
	Analogue nucléosidique	PME.A.
BCRP (ABCG2)	Anticancéreux	Doxorubicine, daunorubicine, étoposide, mitoxantrone, méthotrexate, prazosine, topotécan.
	Analogues nucléosidiques	Zidovudine, lamivudine.

Concerne les anticancéreux et les antirétroviraux

# Effect of DTG on metformin

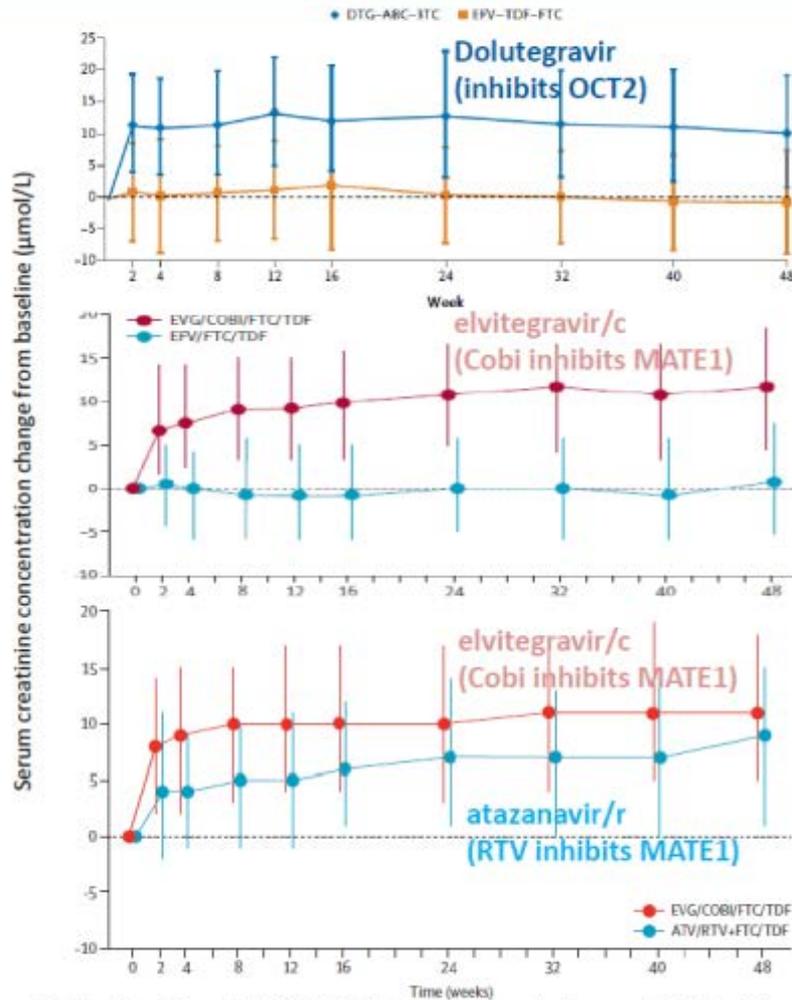
*Dose adjustment of metformin may be considered*



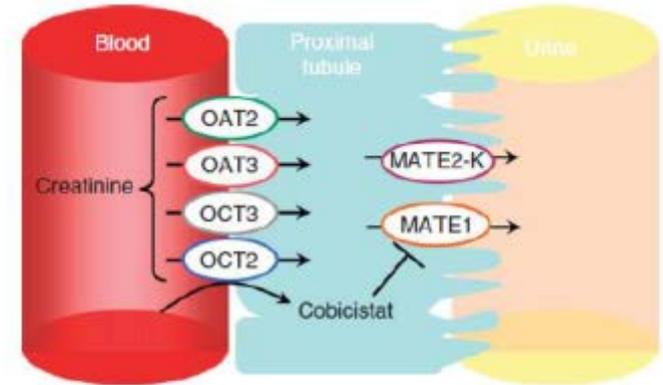
Regimen	$C_{max}$ (µg/mL)	$AUC_{0-t}$ (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Metformin + DTG (50 mg q24h) vs metformin alone	1.66 (1.53, 1.81)	1.79 (1.65, 1.93)	1.09 (0.954, 1.24)
Metformin + DTG (50 mg q12h) vs metformin alone	2.11 (1.91, 2.33)	2.45 (2.25, 2.66)	1.14 (1.00, 1.29)

Values shown are GLS mean ratio (90% CI)

# DDI at the level of the kidney

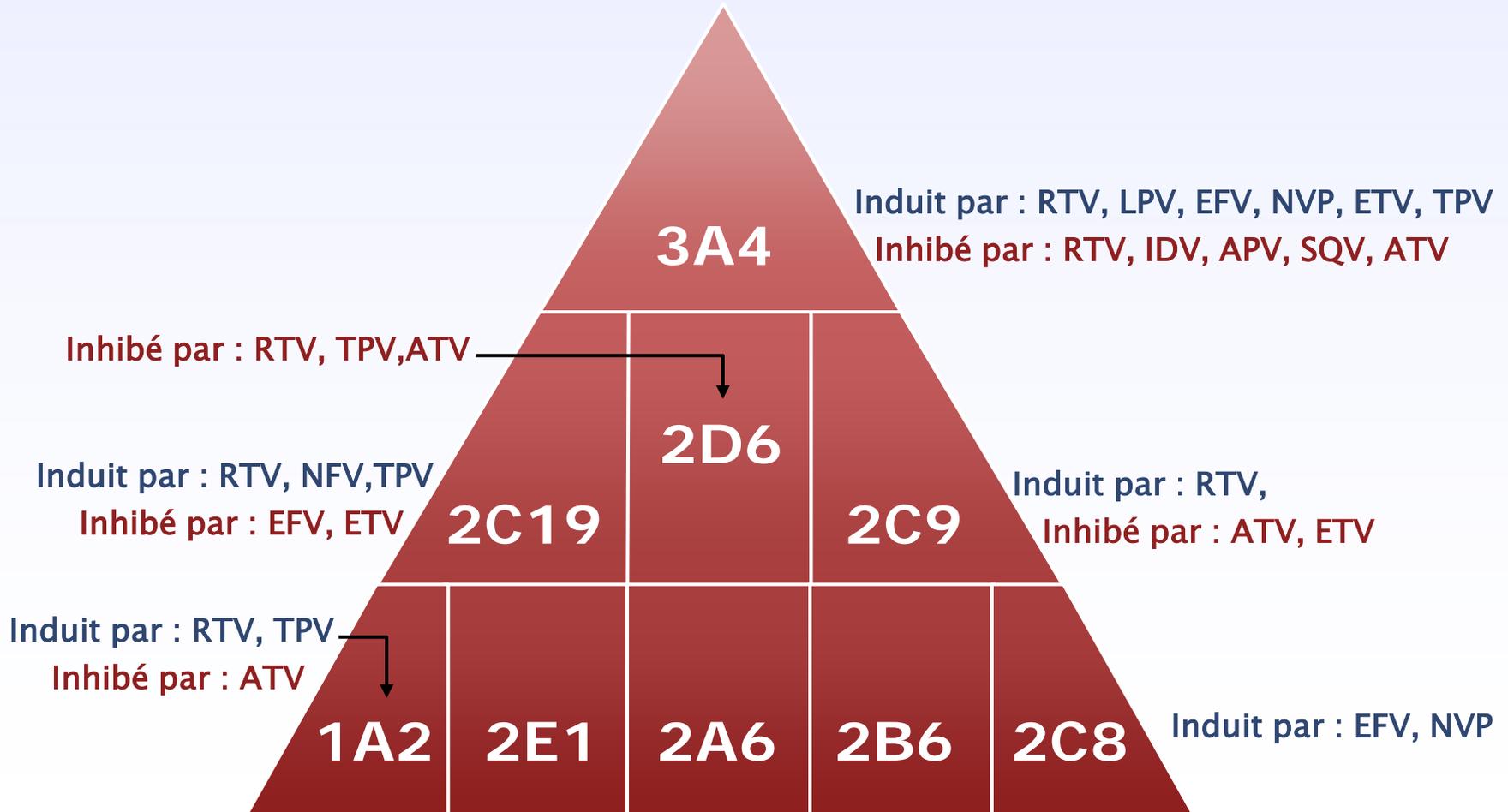


## Renal transporters involved in active tubular secretion of creatinine

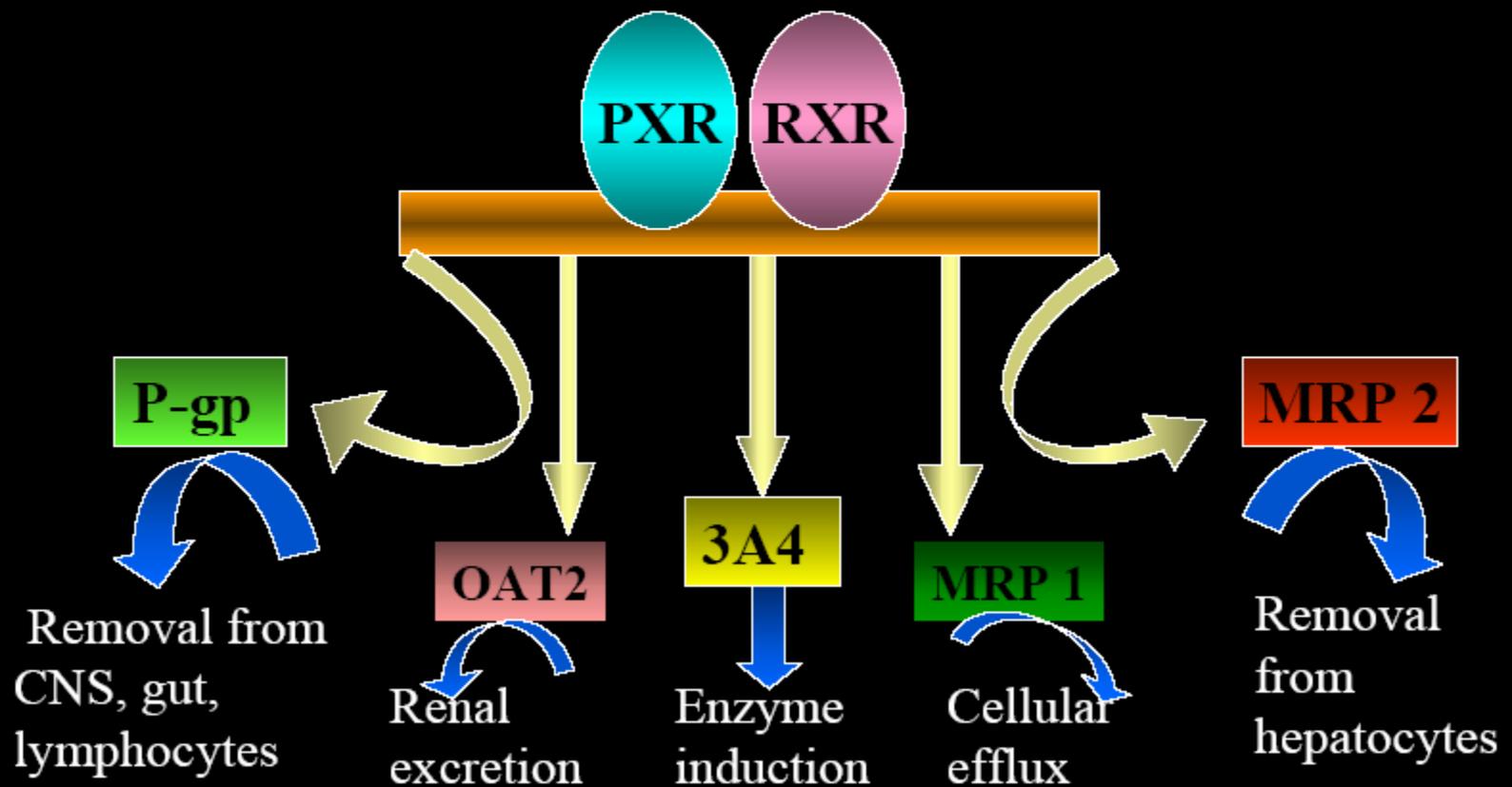


OCT2 mediated uptake of cobicistat into proximal tubule cells facilitates inhibition of MATE1

# Effets des ARV sur les enzymes du métabolisme

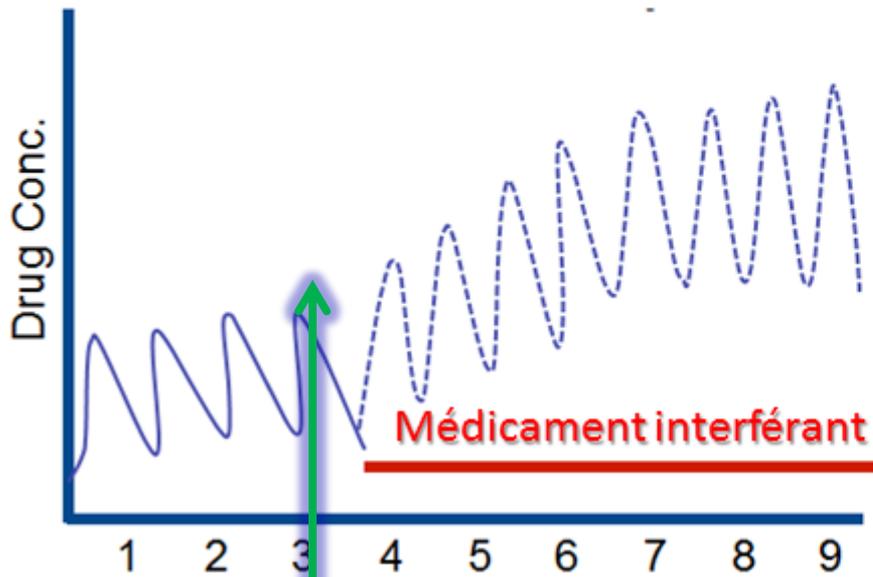


# PXR and Activation of CYP 3A4 and Efflux Pumps



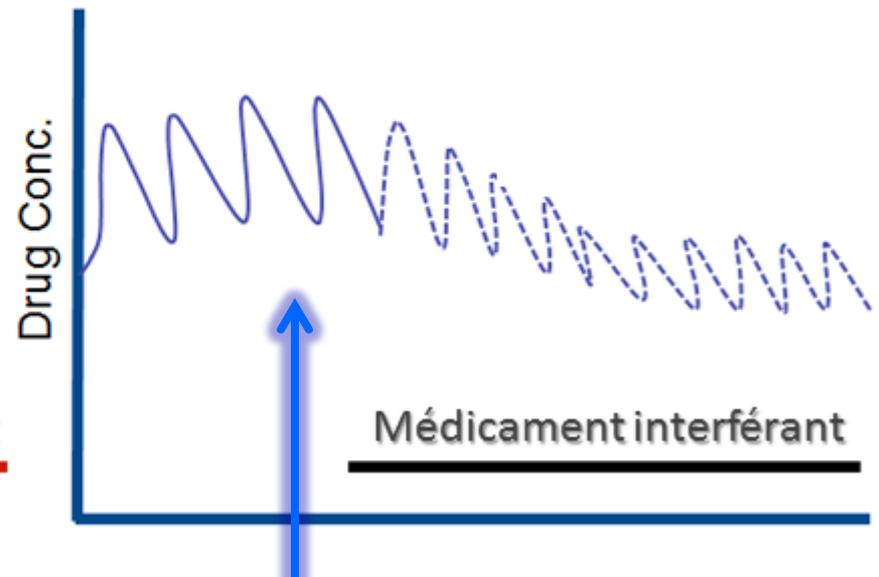
# Induction/inhibition: impact pharmacocinétique

Inhibition enzymatique  
ou interaction avec les  
transporteurs



Intervient rapidement, immédiate  
ou en moins de 48 h

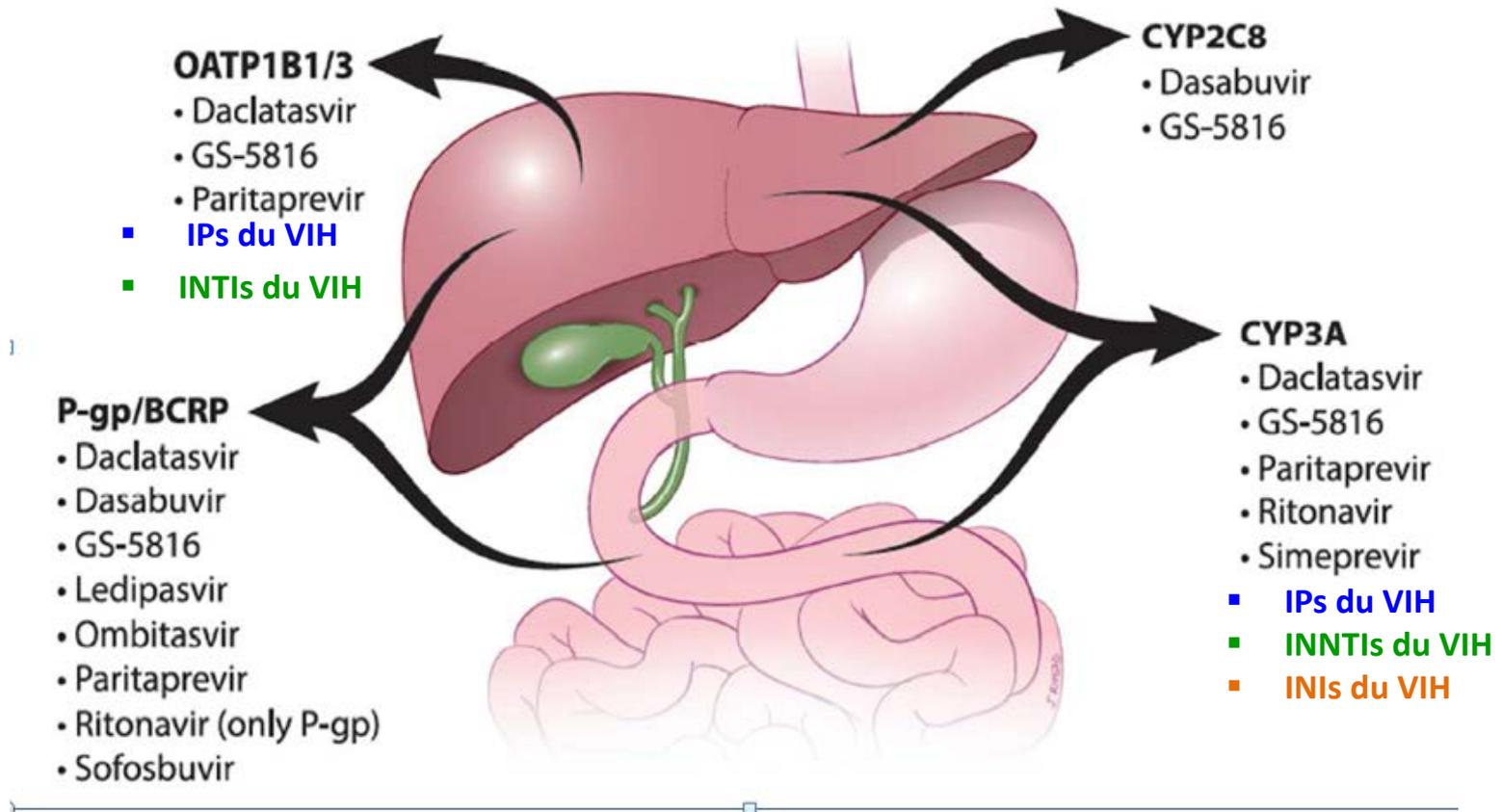
Induction enzymatique  
ou interaction avec les  
transporteurs



Nécessite un certain délais qui  
peut atteindre près de 15 jours

Bien connaître la pharmacologie des classes thérapeutiques à associer  
lors du traitement de pathologies sous-jacentes

# AADs et ARVs, substrats des cytochromes et des transporteurs membranaires du tractus digestif

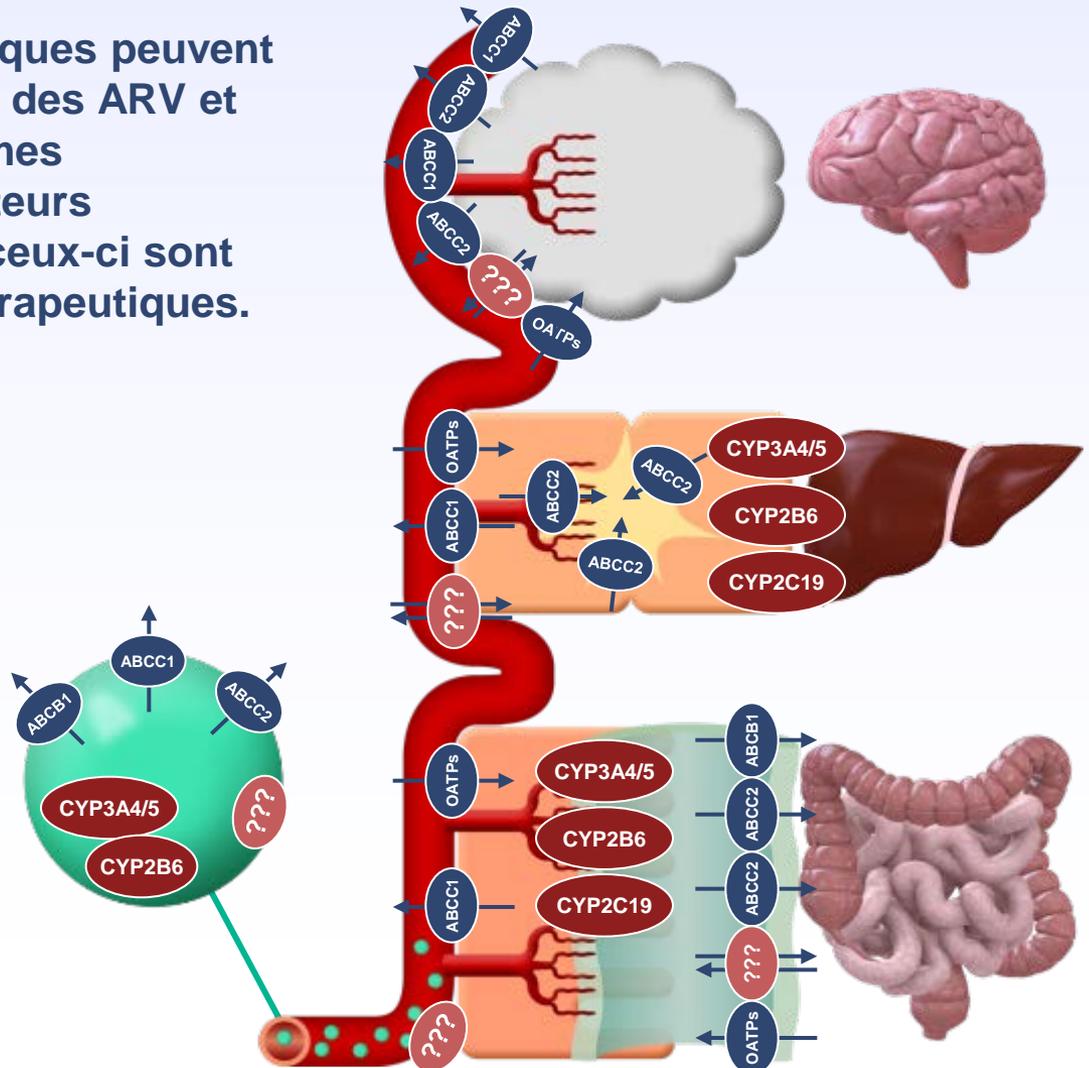


IPs = inhibiteurs de protéases INTIs = inhibiteurs de la transcriptase inverse INNTIs = inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse INIs =inhibiteurs d'intégrases

# Pharmacocinétique des ARV et des cytostatiques : des processus complexes

Plusieurs processus physiologiques peuvent moduler la pharmacocinétique des ARV et des IMSP, notamment les enzymes du métabolisme et les transporteurs membranaires. Certains parmi ceux-ci sont communs aux deux classes thérapeutiques.

ABCB1	Transporteurs
ABCC1	
ABCC2	
OATPs	
CYP3A4	Enzymes du métabolisme
CYP3A5	
CYP2B6	
CYP2C19	
PXR	Récepteurs nucléaires
CAR	



# Nature de quelques interactions

Chimiothérapie Anticancéreuse	Voies métaboliques	Interaction pharmacocinétique	Interaction pharmacodynamique
Agents alkylants (ex : cyclophosphamide)	CYP 2B6, 2C9, 2C19 et 2A4/5	+ IP: AUC $\nearrow$ 50%	$\nearrow$ myélotoxicité, troubles digestifs, arythmie, cystites hémorragiques
Anthracyclines (ex : doxorubicine)	CYP 3A4, 2D6	Pas de modification AUC plasma par IP	$\nearrow$ possible de la myélo-suppression
Alcaloïdes de la pervenche (ex : vincristine)	CYP 3A4	$\nearrow$ des concentrations de vinca alcaloïdes	$\nearrow$ possible de la myélo-suppression et des neuropathies autonome/périphérique
Podophyllotoxines (ex : étoposide)	CYP 3A4, 2E1, 1A2	$\nearrow$ des concentrations d'étoposide avec IP	$\nearrow$ risque accru de toxicité hépatique hépatique et hématologique
Camptothécines (ex : irinotécan)	CYP 3A4 et UGT 1A1	$\nearrow$ de l'exposition en présence d'un IP	$\nearrow$ de la myélosuppression CI avec ATV et IDV
Taxanes (ex : paclitaxel)	CYP 2C8, 3A4	$\nearrow$ concentrations des taxanes par les IP	$\nearrow$ myélotoxicité et neuropathies toxicité sévère avec LPV/rtv, réduction de la dose
Antimétabolites (ex : methotrexate, cytarabine)	Indépendantes des CYPs	Interactions improbables avec IP et INNTI mais possibles avec INTI	Pas de modification de posologie avec IP et INNTI, prudence avec INTIs si voies métaboliques similaires
Cisplatine, rituximab	Indépendantes des CYPs	Peu probables	RAS sauf potentialité de néphrotoxicité accrue du Cisplatine avec ARV néphrotoxiques (IDV, TDF).

**Doit-on avoir une attitude univoque pour l'ensemble des molécules d'une même famille?**

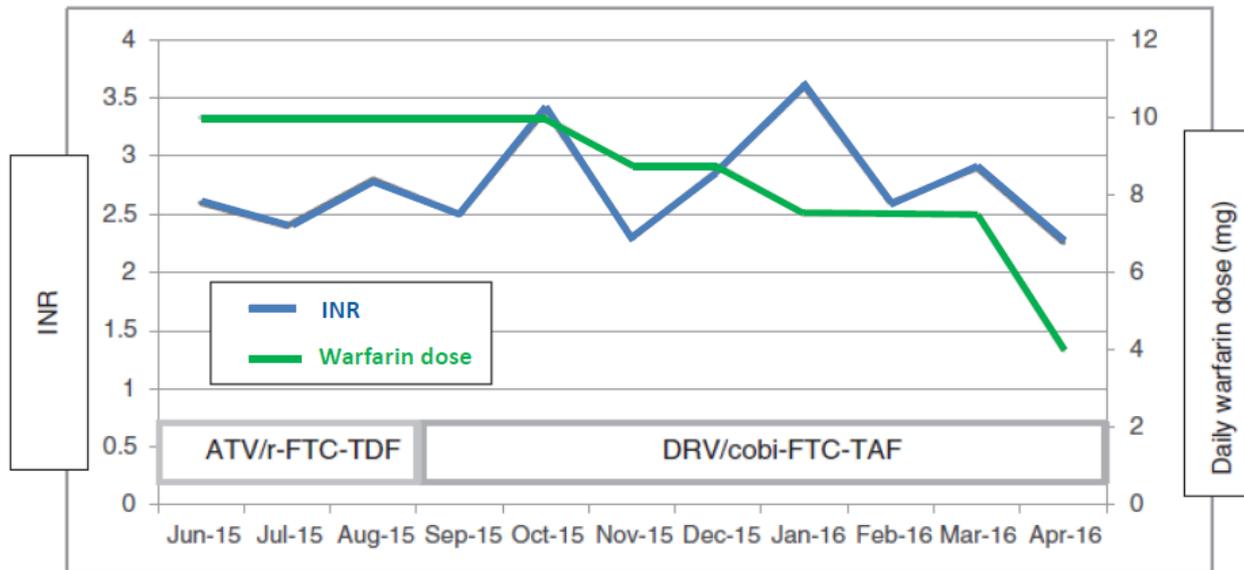
# Drug-drug interactions with anticoagulants

- **acenocoumarol**: substrate CYP2C9 (major), CYP1A2, CYP2C19
- **phenprocoumon**: substrate CYP2C9, CYP3A4
- **warfarin**: CYP2C9 (S-enantiomer, more potent); CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19
- **apixaban, rivaroxaban**: substrates CYP3A4, P-gp,
- **edoxaban**: substrate P-gp, eliminated renally and through biliary secretion
- **dabigatran**: prodrug substrate P-gp, mainly eliminated renally

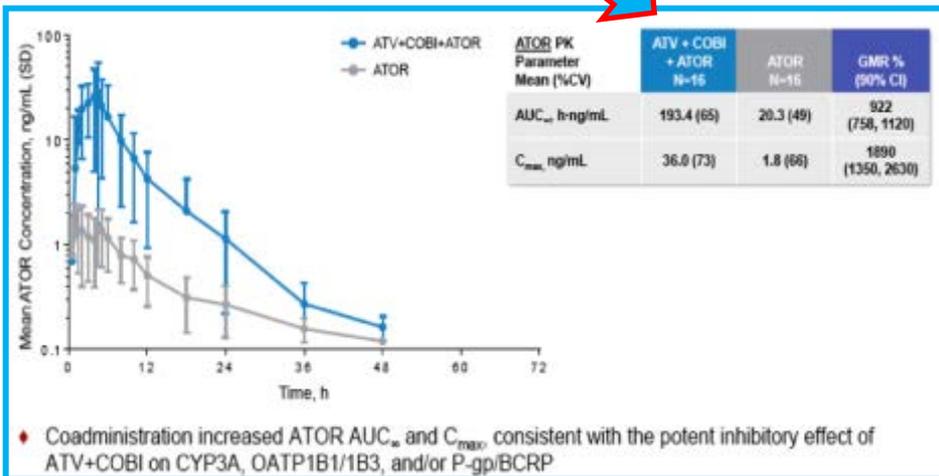
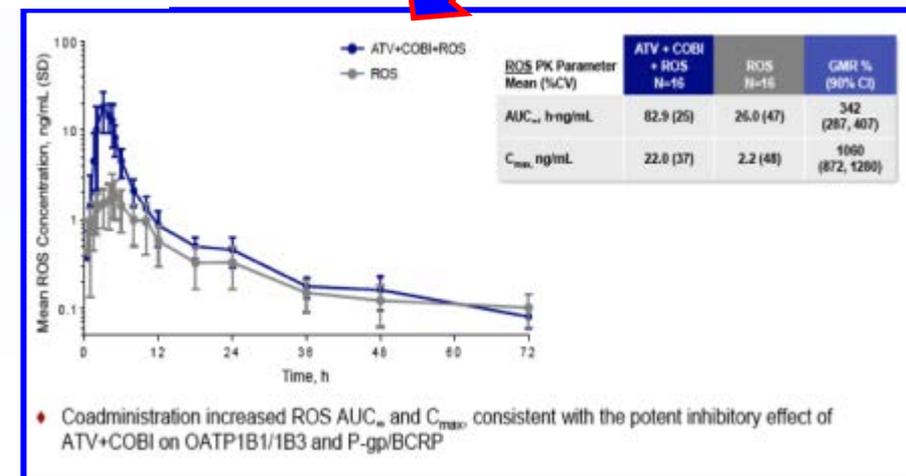
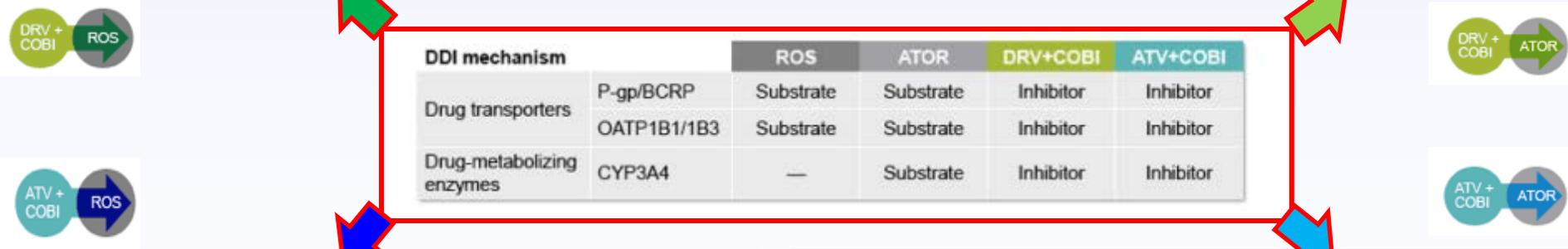
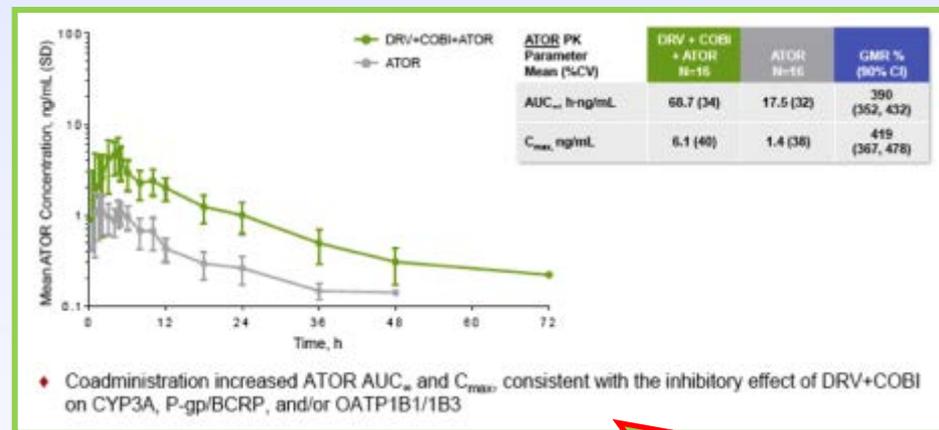
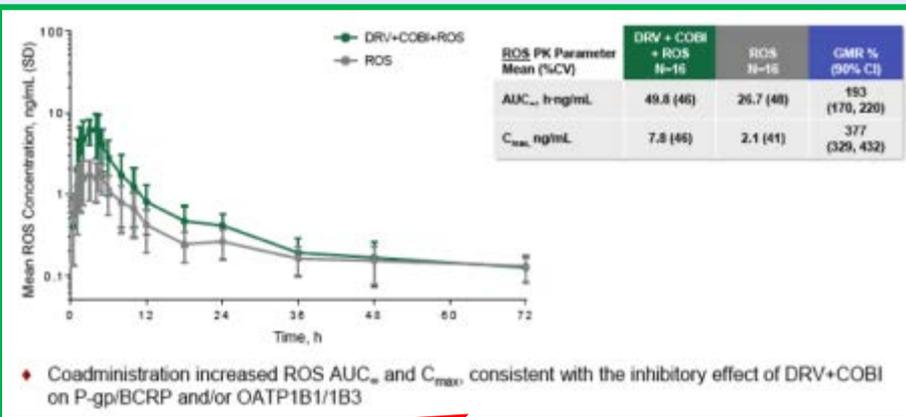
anticoagulants	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG
acenocoumarol	↓	↔	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↔	↔	↔	↓
phenprocoumon	↑↓	↑	↑↓	↑↓	↑↓	↓	↑↓	↓	↔	↔	↔	↑↓
warfarin	↓	↑	↓	↓	↓	↑↓	↑↓	↓	↔	↔	↔	↓
heparine	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
apixaban	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑
rivaroxaban	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑
edoxaban	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↑
dabigatran	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↑

- **cave**: when switching pharmacokinetic booster:  
ritonavir and cobicistat: equally potent inhibitors of CYP3A

anticoagulants	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL
acenocoumarol	↓	↔	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↔	↔	↔	↓	↔
phenprocoumon	↑↓	↑	↑↓	↑↓	↑↓	↓	↑↓	↓	↔	↔	↔	↑↓	↔
warfarin	↓	↑	↓	↓	↓	↑↓	↑↓	↓	↔	↔	↔	↓	↔
heparine	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
apixaban	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
rivaroxaban	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
edoxaban	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔
dabigatran	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔



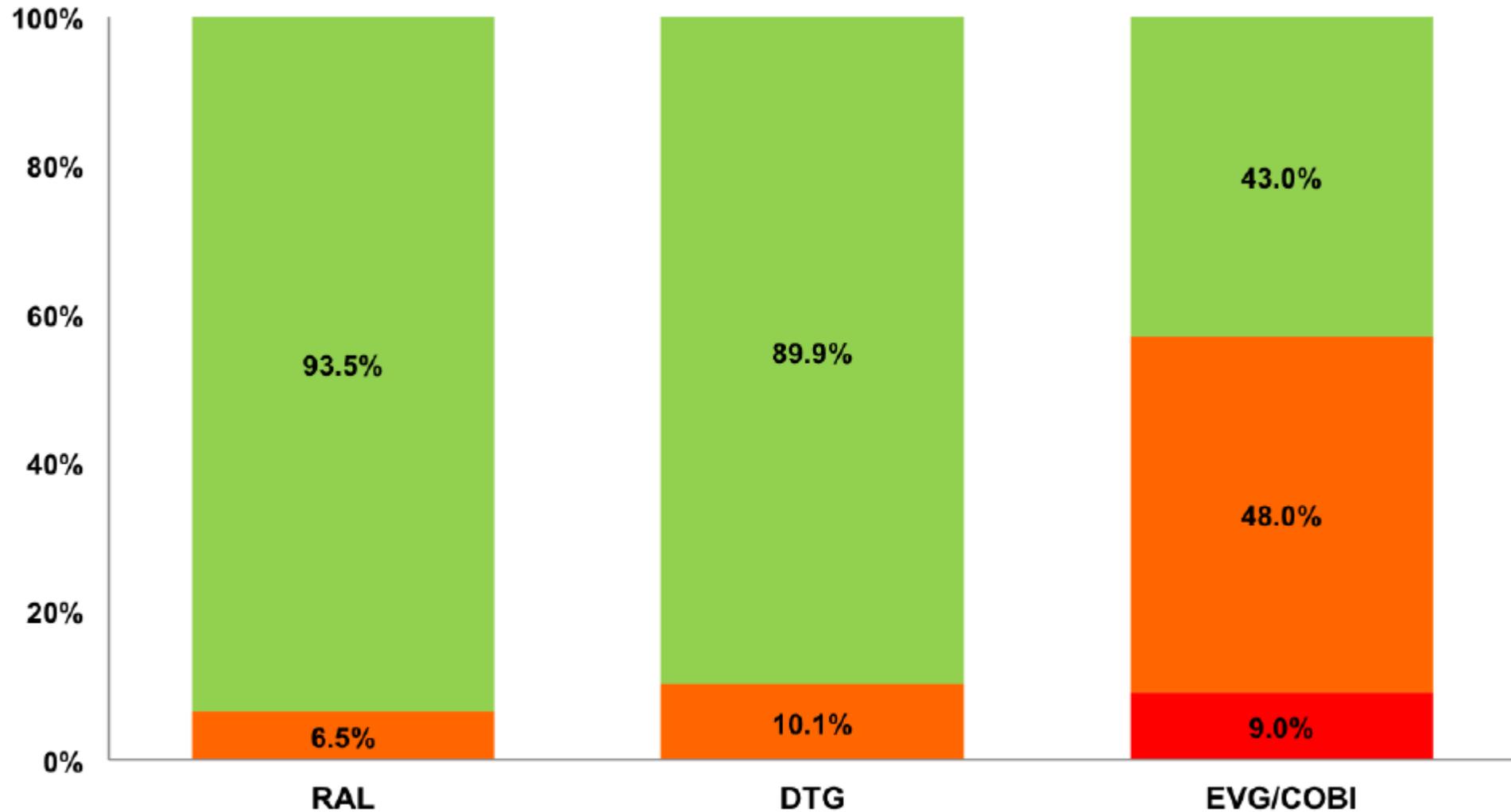
# Interactions entre IP/c et statines



# ARVs and Interaction Potential

Highest potential	Moderate Potential	Low Potential
<p><b>Boosted PIs</b>  <u>Perpetrators</u> – enzyme and transporter Inhibition  <u>Victim</u> - absorption (ATV); induction</p>	<p><b>Rilpivirine</b>  <u>Victim</u> of enzyme inhibition and induction.            Also absorption.</p>	<p><b>Raltegravir</b>  <u>Victim</u> of few induction and absorption interactions</p>
<p><b>Elvitegravir/cobicistat</b>  <u>Perpetrator</u> – enzyme and transporter inhibition  <u>Victim</u> - absorption; induction</p>	<p><b>Maraviroc</b>  <u>Victim</u> of enzyme inhibition and induction.</p>	<p><b>Most NRTIs</b>            Some transporter mediated</p>
<p><b>Efavirenz, nevirapine, etravirine</b>  <u>Perpetrators</u> – enzyme and transporter induction</p>		<p><b>Dolutegravir</b>  <u>Victim</u> of enzyme induction and absorption interactions  <u>Perpetrator</u> of renal interaction</p>

# Liverpool database (n=525)



No clinically significant interaction expected

Potential interaction – may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration

Drugs should not be co-administered

Populations particulières: risques particuliers

# Antiretrovirals and Recreational Drugs

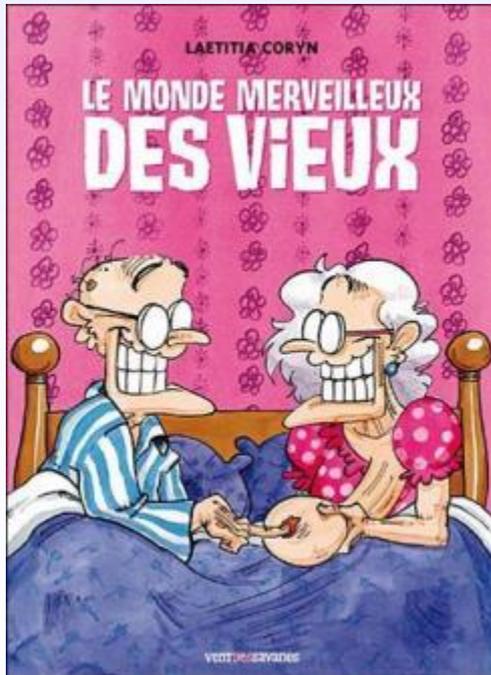
Charts produced October 2014. Full information available at [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org) and [www.hiv-druginteractionslite.org](http://www.hiv-druginteractionslite.org)

	ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV
<b>Stimulants</b>	Amyl nitrate (Poppers)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Cocaine	↑ <sup>ab</sup>	↑ <sup>a</sup>	↑ <sup>a</sup>	↑ <sup>a</sup>	↑ <sup>ab</sup>	↑ <sup>ab</sup>	↑ <sup>c</sup>	↑ <sup>c</sup>	↑ <sup>c</sup>	↔ <sup>b</sup>	↔	↔	↑ <sup>a</sup>	↔	↔	↔	↔	↔
	Ecstasy (MDMA)	↑ <sup>d</sup>	↑ <sup>d</sup>	↑ <sup>d</sup>	↑ <sup>d</sup>	↑ <sup>d</sup>	↑ <sup>d</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ <sup>d</sup>	↔	↔	↔	↔	↔
	Mephedrone	↑ <sup>e</sup>	↑ <sup>e</sup>	↑ <sup>e</sup>	↑ <sup>e</sup>	↑ <sup>e</sup>	↑ <sup>e</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ <sup>e</sup>	↔	↔	↔	↔	↔
	Methamphetamine	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
<b>Depressants</b>	Alcohol	↔	↔	↔ <sup>f</sup>	↔	↔ <sup>f</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔
	Alprazolam	↑ <sup>g</sup>	↑ <sup>g</sup>	↑ <sup>g</sup>	↑ <sup>h</sup>	↑ <sup>g</sup>	↑ <sup>g</sup>	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	Codeine	↑ <sup>i</sup>	↑ <sup>i</sup>	↑ <sup>i</sup>	↑ <sup>i</sup>	↑ <sup>i</sup>	↑ <sup>i</sup>	↓ <sup>i</sup>	↓ <sup>i</sup>	↓ <sup>i</sup>	↔	↔	↔	↑ <sup>i</sup>	↔	↔	↔	↔	↔
	Diazepam	↑	↑	↑	↑ <sup>h</sup>	↑	↑	↓	↑	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	GHB (gamma hydroxybutyrate)	↑ <sup>j</sup>	↑ <sup>j</sup>	↑ <sup>j</sup>	↑ <sup>j</sup>	↑ <sup>j</sup>	↑ <sup>j</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ <sup>j</sup>	↔	↔	↔	↔	↔
	Heroin (Diamorphine)	↔ <sup>k</sup>	↔ <sup>k</sup>	↔ <sup>k</sup>	↔ <sup>k</sup>	↔ <sup>k</sup>	↔ <sup>k</sup>	↔ <sup>k</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔ <sup>k</sup>	↔	↔	↔	↔	↔
	Hydrocodone	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	Hydromorphone	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Ketamine	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	Pethidine (Meperidine)	↓ <sup>l</sup>	↓ <sup>l</sup>	↓ <sup>l</sup>	↓ <sup>n</sup>	↓ <sup>l</sup>	↓ <sup>l</sup>	↓ <sup>l</sup>	↓ <sup>l</sup>	↓ <sup>l</sup>	↔	↔	↔	↑?	↔	↔	↔	↔	↔
	Methadone	↓ <sup>b</sup>	↓16%	↓18%	↓	↓53% <sup>b</sup>	↓19% <sup>om</sup>	↓52%	16%	↓~50%	↓16% <sup>b</sup>	↔	↔	↑7%	↔	↓	↔	↔	↔
	Midazolam (oral)	↑ <sup>n</sup>	↑ <sup>n</sup>	↑ <sup>n</sup>	↑ <sup>n</sup>	↑ <sup>n</sup>	↑ <sup>n</sup>	↓ <sup>n</sup>	↓	↓	↔	↔	↔	↑ <sup>n</sup>	↔	↔	↔	↔	↔
	Morphine	↓ <sup>o</sup>	↓ <sup>o</sup>	↓ <sup>o</sup>	↓ <sup>o</sup>	↓ <sup>o</sup>	↓ <sup>o</sup>	↑	↔ <sup>o</sup>	↔	↔	↔	↔	↔ <sup>o</sup>	↔	↔	↔	↔	↔
	Oxycodone	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	Temazepam	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Triazolam	↑ <sup>n</sup>	↑ <sup>n</sup>	↑ <sup>n</sup>	↑ <sup>n</sup>	↑ <sup>n</sup>	↑ <sup>n</sup>	↓ <sup>n</sup>	↓	↓	↔	↔	↔	↑ <sup>n</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	
<b>Hallucinogens</b>	Cannabis	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Lysergic acid diethylamide (LSD)	↑ <sup>p</sup>	↑ <sup>p</sup>	↑ <sup>p</sup>	↑ <sup>p</sup>	↑ <sup>p</sup>	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑ <sup>p</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	
	Phencyclidine (PCP, angel dust)	↑ <sup>q</sup>	↑ <sup>q</sup>	↑ <sup>q</sup>	↑ <sup>q</sup>	↑ <sup>q</sup>	↑ <sup>q</sup>	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑ <sup>q</sup>	↔	↔	↔	↔	

L'augmentation de l'âge des patients  
augmente les risques d'IAMs sévères

# Des changements physiologiques ...

## ...aux changements pharmacologiques



Une pharmacocinétique modifiée

→ adaptation de la posologie

+



Une pharmacodynamie altérée

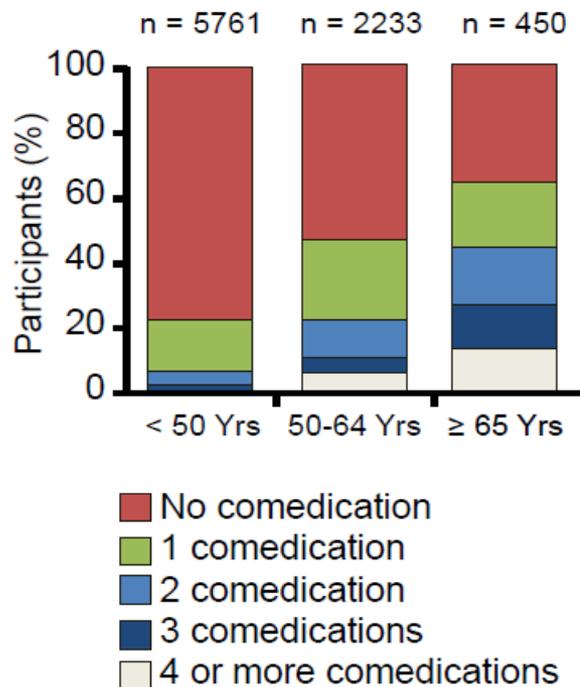
→ risque accru d'intolérance médicamenteuse



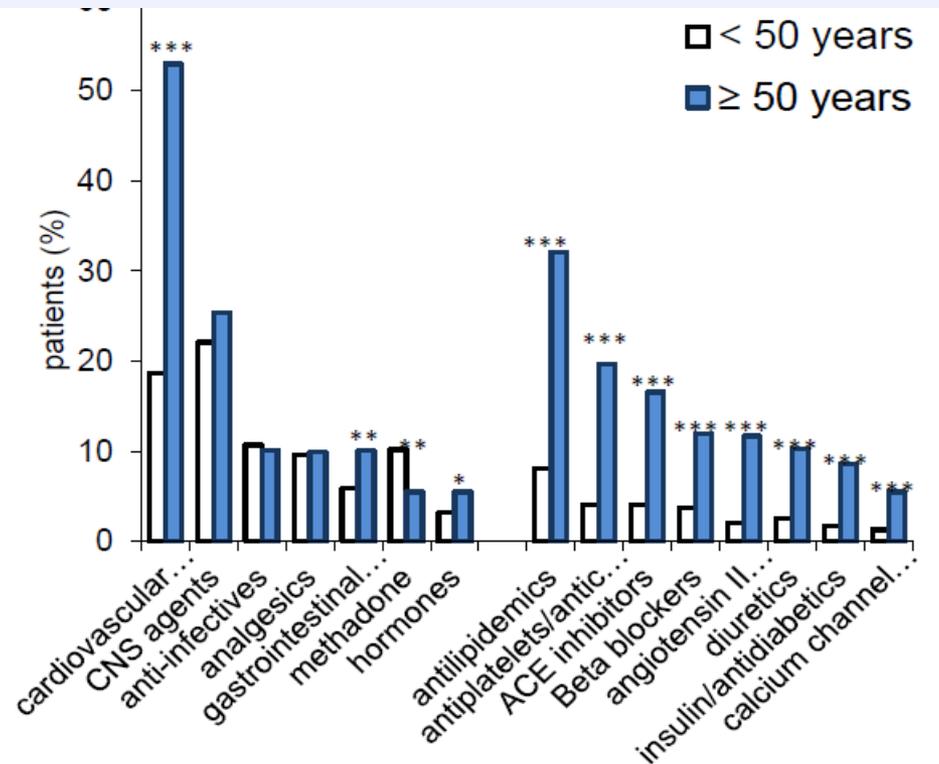
❑ Risque d'IAM majoré, en nombre et en intensité

# Les patients âgés: un risque accru d'interactions médicamenteuses

Nombre de comédications hors VIH/ tranches d'âge



Classes thérapeutiques prescrites



- older patients receive a higher number of co-medications and thus are at higher risk to have drug-drug interactions

# Niveau de gravité des interactions chez les patients Âgés, infectés par le VIH

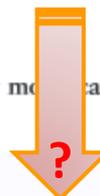
Table 3. Drug–Drug Interactions in HIV-Positive Participants

Type of Drug–Drug Interaction	All Interactions	Category D <sup>a</sup>	Category X <sup>b</sup>	Common Examples <sup>c</sup>
Total drug–drug interactions, n	283	267	16	
Antiretroviral/nonantiretroviral, n (%)	152 (54)	142 (53)	9 (56)	Ritonavir and atorvastatin (9) Atazanavir and calcium carbonate (7)
Nonantiretroviral/nonantiretroviral, n (%)	99 (35)	98 (37)	2 (13)	Ibuprofen and aspirin (11) Atorvastatin and niacin (5)
Antiretroviral/antiretroviral, n (%)	32 (11)	27 (10)	5 (31)	Atazanavir and tenofovir (12) Ritonavir and efavirenz (3)

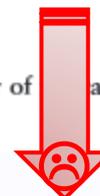
<sup>a</sup>Consider therapy modification.

<sup>b</sup>Avoid combination.

<sup>c</sup>All examples of drug–drug interactions listed are Category D (consider therapy modification). Number of interactions are shown in parentheses.  
HIV = Human Immunodeficiency Virus.



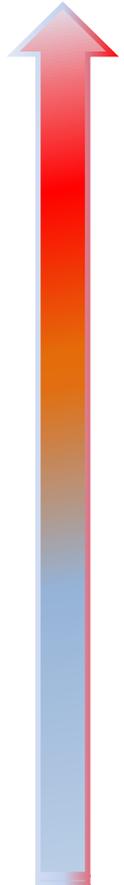
Adapter l'association



Arrêter l'association

Quelle attitude avoir face à une interaction prévisible ?

# Quatre niveaux de contraintes concernant les associations pouvant conduire à des IAMs



<b>Contre-indication</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ La contre-indication revêt un caractère absolu. Elle ne doit pas être transgressée</li></ul>
<b>Association déconseillée</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ L'association déconseillée doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque.</li><li>▪ Elle impose une surveillance étroite du patient.</li></ul>
<b>Précaution d'emploi</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ C'est le cas le plus fréquent. L'association est possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement.</li><li>▪ Les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, ECG, etc...).</li></ul>
<b>A prendre en compte</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Le risque d'interaction médicamenteuse existe. Il correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables.</li><li>▪ Aucune recommandation pratique ne peut être proposée.</li><li>▪ Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association.</li></ul>

*Certaines IAMs peuvent cependant être considérées comme "acceptables" si leur conséquences cliniques sont gérables*

# Le Risque potentiel d'interaction peut-être pré-estimé...



➔ Cette association est contre-indiquée

➔ Interaction potentielle  
à n'associer qu'en absence d'alternative  
et sous surveillance étroite

➔ Pas d'interaction cliniquement  
significative attendue



Que se passe t'il entre aliments et médicaments ?



# Gérer les interactions en tenant compte de l'impact clinique

□ L'évolution de l'efficacité et de la tolérance des associations thérapeutiques, dans le contexte de pathologies sous-jacentes, doit être:

- estimée *a priori*, ou au moins surveillées pendant la période d'association.
- les risques d'IAMs et de comorbidités iatrogènes, doivent être pris en compte dans les choix thérapeutiques.

□ Dans la mesure du possible, le traitement associé à l'origine d'une interaction devra être arrêté pendant la durée du traitement et/ou remplacé par une alternative thérapeutique d'efficacité équivalente et mieux adaptée en terme d'interactions.

□ Il faut aussi savoir que les conséquences cliniques des IAMs peuvent se manifester à l'arrêt de l'un des médicaments:

- Ex: lorsque l'interaction est équilibrée avec le reste du traitement, mais l'arrêt de l'un des médicaments pourra être à l'origine d'apparition d'effets secondaires.



# Médicaments anticoagulants et ARVs

## Mécanisme, prise en charge et surveillance des interactions médicamenteuses

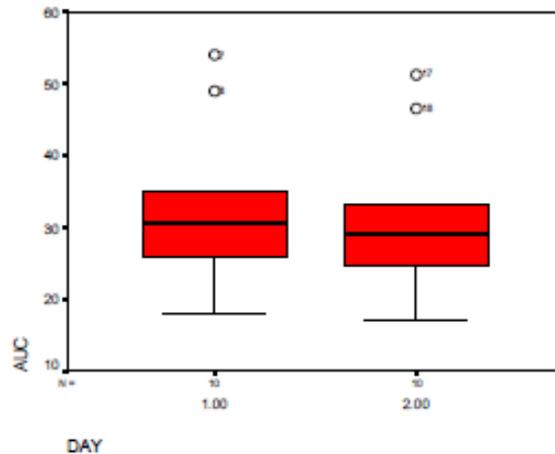
	ANTIAGRÉGANTS				NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX (NACO)			WARFARINE	
MÉCANISME DE L'INTERACTION	Inhibition du CYP3A4, de la glycoprotéine P (ticagrélor)	Induction du CYP3A4, de la glycoprotéine P (ticagrélor)	Inhibition du 2C19 (clopidogrel)	Association d'agents néphrotoxiques (AAS)	Inhibition du CYP3A4, de la glycoprotéine P (rivaroxaban, apixaban)	Induction du CYP3A4, de la glycoprotéine P (rivaroxaban, apixaban)	Inhibition de la glycoprotéine P (dabigatran)	Induction du CYP2C9	Inhibition du CYP2C9
PRINCIPAUX ARV IMPLIQUÉS DANS LES INTERACTIONS	Inhibiteurs de la protéase et elvitégravir potentialisés par le ritonavir ou le cobicistat.	La plupart des INNTI (éfavirenz, étravirine, névirapine).	Étravirine	Schémas à base de ténofovir disoproxil	Inhibiteurs de la protéase et elvitégravir potentialisés par le ritonavir ou le cobicistat.	La plupart des INNTI (éfavirenz, étravirine, névirapine).	Inhibiteurs de la protéase et elvitégravir potentialisés par le ritonavir ou le cobicistat.	Traitements potentialisés par le ritonavir, névirapine, elvitégravir/cobicistat	Éfavirenz, étravirine
PRISE EN CHARGE	Contre-indiqué. Le prasugrel peut être utilisé.	Éviter l'administration concomitante. Le prasugrel peut être utilisé.	Utiliser avec prudence. Il peut être souhaitable d'envisager des solutions de rechange au clopidogrel, comme le prasugrel.	Éviter, si possible, les doses fortes ou l'utilisation prolongée de l'AAS. Envisager un autre agent contre le VIH.	L'apixaban et le rivaroxaban sont contre-indiqués.	Éviter l'utilisation. Envisager une solution de rechange, comme la warfarine.	La monographie du dabigatran conseille la prudence avec les inhibiteurs de la glycoprotéine P. Les données pharmacocinétiques préliminaires suggèrent qu'une interaction significative du point de vue clinique pourrait ne pas se produire.	Augmenter au besoin la dose de warfarine pour maintenir un RIN thérapeutique.	Réduire au besoin la dose de warfarine pour maintenir un RIN thérapeutique.
SURVEILLANCE	Toxicité du ticagrélor : dyspnée, maux de tête, épistaxis, douleur thoracique, saignements.	Efficacité du ticagrélor.	Activité antiplaquettaire.	Surveiller la fonction rénale. Évaluer l'utilisation d'AINS en vente libre.	Toxicité de l'anticoagulant.		Toxicité de l'anticoagulant.	Efficacité de l'anticoagulant.	Toxicité de la warfarine : saignements, étourdissements, maux de tête, essoufflements, hypotension.

# Nature de quelques interactions

Chimiothérapie Anticancéreuse	Voies métaboliques	Interaction pharmacocinétique	Interaction pharmacodynamique
Agents alkylants (ex : cyclophosphamide)	CYP 2B6, 2C9, 2C19 et 2A4/5	+ IP: AUC $\nearrow$ 50%	$\nearrow$ myélotoxicité, troubles digestifs, arythmie, cystites hémorragiques
Anthracyclines (ex : doxorubicine)	CYP 3A4, 2D6	Pas de modification AUC plasma par IP	$\nearrow$ possible de la myélosuppression
Alcaloïdes de la pervenche (ex : vincristine)	CYP 3A4	$\nearrow$ des concentrations de vinca alcaloïdes	$\nearrow$ possible de la myélosuppression et des neuropathies autonome/périphérique
Podophyllotoxines (ex : étoposide)	CYP 3A4, 2E1, 1A2	$\nearrow$ des concentrations d'étoposide avec IP	$\nearrow$ risque accru de toxicité hépatique et hématologique
Camptothécines (ex : irinotécan)	CYP 3A4 et UGT 1A1	$\nearrow$ de l'exposition en présence d'un IP	$\nearrow$ de la myélosuppression CI avec ATV et IDV
Taxanes (ex : paclitaxel)	CYP 2C8, 3A4	$\nearrow$ concentrations des taxanes par les IP	$\nearrow$ myélotoxicité et neuropathies toxicité sévère avec LPV/rtv, réduction de la dose
Antimétabolites (ex : methotrexate, cytarabine)	Indépendantes des CYPs	Interactions improbables avec IP et INNTI mais possibles avec INTI	Pas de modification de posologie avec IP et INNTI, prudence avec INTIs si voies métaboliques similaires
Cisplatine, rituximab	Indépendantes des CYPs	Peu probables	RAS sauf potentialité de néphrotoxicité accrue du Cisplatine avec ARV néphrotoxiques (IDV, TDF).

# IAM: signification statistique vs clinique

- Une interaction pharmacocinétique cliniquement significative, implique une modification de posologie, ou bien, la prise de précautions particulières, ou enfin, une contre-indication.
- Un effet statistiquement significatif, peut ne pas avoir de conséquences cliniques significatives



Une diminution de 10% de l'ASC chez 10 Observée patients est statistiquement significative ( $p < 0,01$ ) mais sans entrainer de conséquences cliniques

Ainsi **There were NO clinically meaningful effect on the safety or efficacy profile of the 3D regimen with**

- An increase in exposure by 100% (2x) or
- A decrease in exposure by 50% (0.5x)

# Clinical Pharmacology Profile of InSTI

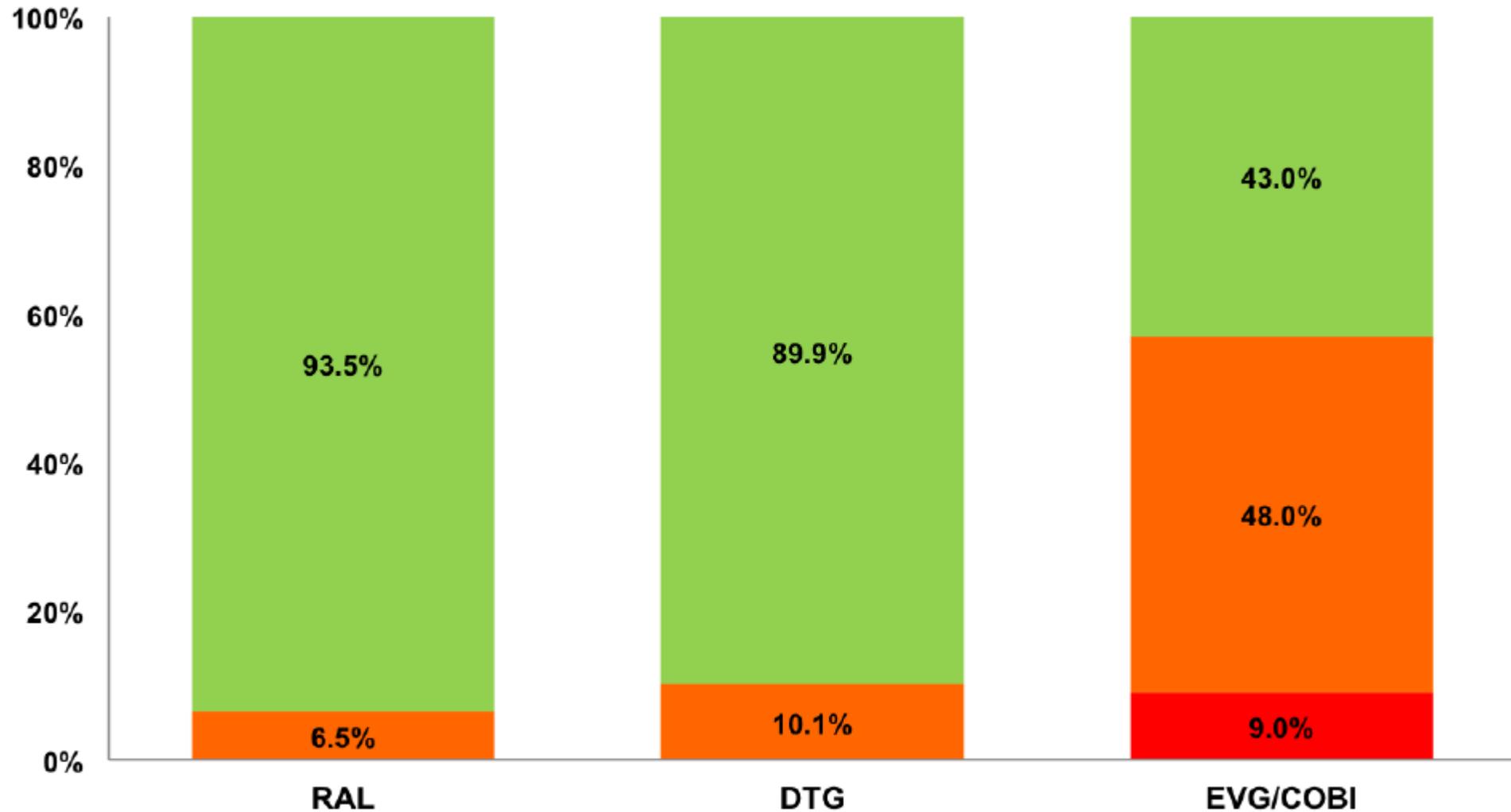
	Dolutegravir <sup>1-3</sup>	Raltegravir <sup>4</sup>	Elvitegravir <sup>5</sup>
<b>Clinical dose</b>	50 mg OD (InSTI-naïve), 50 mg BID (InSTI-resistant)	400 mg BID	150 mg OD as <u>Stribild</u> <sup>®</sup>
<b>t<sub>1/2</sub></b>	~14 h Terminal ~23 h	~9 h	<b>Elvitegravir</b> ~12.9 h <b>Cobicistat</b> ~3.5 h
<b>PK variability</b>	Low to moderate	High	Moderate (with boosting)
<b>Food requirement</b>	In InSTI-naïve patients with or without food In InSTI-resistant patients with food	No food restriction, but fat content affects absorption and increases PK variability	Take with food
<b>Protein binding</b>	≥98.9%	83%	98–99%
<b>Dose Exposure</b>	Non-linear; saturates above 50 mg	Nearly dose proportional	Less than dose proportional
<b>Metabolism and excretion</b>	UGT1A1 (major), CYP3A (minor), renal elimination <1%	UGT1A1, renal elimination ~9%	<b>Elvitegravir</b> - CYP3A (major), UGT1A1/3 (minor), renal elimination 6.7% <b>Cobicistat</b> – CYP3A and/or CYP2D6-mediated oxidation

*Tivicay SPC; Elliot et al 2015; Min et al 2010; Min et al 2011; Isentress SPC; Stribild SPC*

# ARVs and Interaction Potential

Highest potential	Moderate Potential	Low Potential
<p><b>Boosted PIs</b>  <u>Perpetrators</u> – enzyme and transporter Inhibition  <u>Victim</u> - absorption (ATV); induction</p>	<p><b>Rilpivirine</b>  <u>Victim</u> of enzyme inhibition and induction.            Also absorption.</p>	<p><b>Raltegravir</b>  <u>Victim</u> of few induction and absorption interactions</p>
<p><b>Elvitegravir/cobicistat</b>  <u>Perpetrator</u> – enzyme and transporter inhibition  <u>Victim</u> - absorption; induction</p>	<p><b>Maraviroc</b>  <u>Victim</u> of enzyme inhibition and induction.</p>	<p><b>Most NRTIs</b>            Some transporter mediated</p>
<p><b>Efavirenz, nevirapine, etravirine</b>  <u>Perpetrators</u> – enzyme and transporter induction</p>		<p><b>Dolutegravir</b>  <u>Victim</u> of enzyme induction and absorption interactions  <u>Perpetrator</u> of renal interaction</p>

# Liverpool database (n=525)



No clinically significant interaction expected

Potential interaction – may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration

Drugs should not be co-administered

# IAM pour molécule métabolisés par CYP 450 et autres

Therapeutic class	Drug	RTV	Cobi	Metabolism/comments					
Anaesthetics	propofol	↓	↔	UGT1A9, UGT1A8 + CYP2B6	Antipsychotics	asenapine	↓	↑	UGT1A4, CYP1A2, CYP3A4
Analgesics	diamorphine	↓	↔	deacetylation + UGT2B7, UGT1A1		olanzapine	↓	↔	CYP1A2, UGT1A4
	dihydrocodeine	↓↑	↑	CYP2D6 + UGT2B7 > CYP3A4	Antiretrovirals	efavirenz	D	D	of note: cobicistat administered as once daily
	hydromorphone	↓	↔	UGT2B7		etravirine	↔	D	regimen might not be sufficient to overcome
	morphine	↓	↔	UGT2B7, UGT1A1		nevirapine	↔	D	induction by EFV, ETV, NVP
	pethidine	↓	↑	CYP2B6 > CYP3A4	Beta-blockers	carvedilol	↓↑	↑	UGT1A1, UGT2B4, UGT2B7 + CYP2D6
Antibacterials	sulfadiazine	↓	↔	CYP2C9	Bronchodilators	theophylline	↓	↔	CYP1A2
Anti-coagulants	acenocoumarol	↓	↔	CYP2C9 > CYP1A2, CYP2C19	Contraceptives/HRT	estradiol	↓	↑	CYP3A4, CYP1A2 + glucuronidation
	eltrombopag	↓	↔	UGT1A1, UGT1A3 + CYP1A2, CYP2C8		ethinylestradiol	↓	↑	CYP3A4 > CYP2C9, glucuronidation
	warfarin	↓	↑	CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9	Cytotoxics	norethisterone	↓	↑	CYP3A4, glucuronidation
Anticonvulsants	lamotrigine	↓	↔	UGT1A4		anastrozole	↓↑	↑	CYP3A4 + UGT1A4
Antidepressants	valproate	↓	↔	UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 + CYP2C9, CYP2C19	Gastrointestinal agents	dacarbazine	↓	↔	CYP1A2 > CYP2E1
	agomelatin	↓	↔	CYP1A2	Anti-hypertensives	droloxifene	↓	↔	glucuronidation
	bupropion	↓	↔	CYP2B6		epirubicin	↓	↔	UGT2B7
	duloxetine	↓↑	↑	CYP2D6, CYP1A2		formestane	↓	↔	partly glucuronidation
	paroxetine	↓	↓↑?	CYP2D6, CYP3A4		procarbazine	↓	↔	CYP2B6, CYP1A2
	sertraline	↓	↑	CYP2B6 > CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4		alosetron	↓	↔	CYP1A2 > CYP2C9, CYP3A4
	Anti-diabetics	gliclazide	↓	↔	CYP2C9 > CYP2C19	Immunosuppressants	irbesartan	↓	↔
	glimepiride	↓	↔	CYP2C9	Lipid lowering agents	labetalol	↓	↔	UGT1A1, UGT2B7
	glipizide	↓	↔	CYP2C9	Other	losartan	↓	↔	CYP2C9
	nateglinide	↓↑	↑	CYP2C9 > CYP3A4		torasemide	↓	↔	CYP2C9
	rosiglitazone	↓	↔	CYP2C8 > CYP2C9		mycophenolate	↓	↔	UGT1A9, UGT2B7
	tolbutamide	↓	↔	CYP2C9 > CYP2C8, CYP2C19		gemfibrozil	↓	↔	UGT2B7
Antiprotozoals	amodiaquine	↑	↔	CYP2C8		rasagiline	↓	↔	CYP1A2
	atovaquone	↓	↔	glucuronidation		ropinirole	↓	↔	CYP1A2
Antipsychotics	asenapine	↓	↑	UGT1A4, CYP1A2, CYP3A4					

- **acenocoumarol**: substrate CYP2C9 (major), CYP1A2, CYP2C19
- **phenprocoumon**: substrate CYP2C9, CYP3A4
- **warfarin**: CYP2C9 (S-enantiomer, more potent); CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19 (R-enantiomer)
- **apixaban, rivaroxaban**: substrates CYP3A4, P-gp,
- **edoxaban**: substrate P-gp, eliminated renally and through biliary secretion
- **dabigatran**: prodrug substrate P-gp, mainly eliminated renally

anticoagulants	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL
acenocoumarol	↓	↔	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↔	↔	↔	↓	↔
phenprocoumon	↑↓	↑	↑↓	↑↓	↑↓	↓	↑↓	↓	↔	↔	↔	↑↓	↔
warfarin	↓	↑	↓	↓	↓	↑↓	↑↓	↓	↔	↔	↔	↓	↔
heparine	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
apixaban	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
rivaroxaban	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
edoxaban	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔
dabigatran	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔

**cave:** when switching pharmacokinetic booster:

ritonavir and cobicistat: equally potent inhibitors of CYP3A

**ritonavir induces CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2** whereas **cobicistat does not**  
 however cobicistat can be co-formulated with EVG which induces CYP2C9

# Exemples d'IAMs aux conséquences sévères entre antirétroviraux et anticancéreux

	cytostatics	ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV	E <sub>0</sub> /F/TAR	E <sub>0</sub> /F/TDF	
antitumor ADT	bisphosphonates	↔	↔																
	irinotecan	↔	↔																
	irinotecan	↔	↔																
	irinotecan	↔	↔																
	irinotecan	↔	↔																
	irinotecan	↔	↔																
alkylating agents	oxaliplatin	↔	↔																
	oxaliplatin	↔	↔																
	oxaliplatin	↔	↔																
	oxaliplatin	↔	↔																
	oxaliplatin	↔	↔																
	oxaliplatin	↔	↔																
plant alkaloids	irinotecan	↔	↔																
	irinotecan	↔	↔																
	irinotecan	↔	↔																
	irinotecan	↔	↔																
	irinotecan	↔	↔																
	irinotecan	↔	↔																
tyrosine kinase inhibitors	irinotecan	↔	↔																
	irinotecan	↔	↔																
	irinotecan	↔	↔																
	irinotecan	↔	↔																
	irinotecan	↔	↔																
	irinotecan	↔	↔																
Others	irinotecan	↔	↔																
	irinotecan	↔	↔																
	irinotecan	↔	↔																
	irinotecan	↔	↔																
	irinotecan	↔	↔																
	irinotecan	↔	↔																

**Cardiovascular toxicity**  
some PI  
anthracyclines

**QT prolongation**  
some PI  
tyrosine kinase inh.

**Renal toxicity**  
TDF  
platinum agents

**Hematological toxicity**  
AZT  
alkylating agents,  
platinum agents,  
antimetabolites

**Neuropathy**  
d4T, ddI  
vinca alkaloids,  
taxanes, platinum  
agents, bortezomib

	Dasatinib	Erlotinib	Gefitinib	Imatinib	Lapatinib	Nilotinib	Pazopanib	Sunitinib
Dolutegravir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
E/C/F/TAF	■	■	■	■	■	■	■	■
E/C/F/TDF	■	■	■	■	■	■	■	■
Maraviroc	■	◆	◆	■	■	■	■	◆
Raltegravir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

	Darunavir	Emtricitabine (FTC)	Ritonavir	Tenofovir-DF
Aripiprazole	■	◆	■	◆
Clonazepam	■	◆	■	◆
Mirtazapine	■	◆	■	◆

# C H E M S E X



Drug name	Route of administration	Bioavailability (oral)	Metabolism	Half-life	Potential of interaction
Crystal meth	Oral, smoke, insufflation, rectal, IV	67-80%	<b>CYP2D6</b> plus other minor non-CYP pathways	~12h	Moderate
MDMA	Oral, insufflation	40-60%	CYP2D6	~7h	Moderate
Mephedrone	Oral, insufflation, rectal, IV	10%	<b>CYP2D6</b>	0.5-1.5h	Moderate
Cocaine	Oral, insufflation, smoke, IV	30-60%	Plasma/liver cholinesterases	0.5-2h	Low to moderate
Ketamine	Oral, insufflation, IV, IM	20-45%	CYP3A4	1.8-2.8h	High
GHB/GBL/1,4 GD	Oral, IV (rarely)	GHB 59-65% GBL 85%	<b>GHB:GHB-DH and SSAA-DH</b>	GHB 20-60min	<b>UNKNOWN</b>
Benzodiazepines	Oral, rectal, IV	Diazep:100% Alpraz:90%	Diazep: CYP3A4, CYP2C19 (minor) Alpraz: CYP3A4	Diazep:43-56h Alpraz:12-15h	High
EDAs	Oral	Sild: 41% Tad: 80% Vard: 1%	CYP3A4	Sild:4h Tad:17.5h Vard:4.5h	High

Modified from Bracchi et al. AIDS 2015, 29:1585-1592

Dolutegravir PK Parameter*	Cohort 1	Cohort 2
	Dolutegravir 50 mg q24h + Metformin 500 mg q12h (N = 14)	Dolutegravir 50 mg q12h + Metformin 500 mg q12h (N = 14)
AUC(0- $\tau$ ), $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$	54.6 (25.7)	65.6 (23.8)
C <sub>max</sub> , $\mu\text{g}/\text{mL}$	3.81 (27.7)	6.81 (19.3)
t <sub>max</sub> , h	4.00 (1.00, 11.9)	2.50 (1.00, 4.00)
CL/F, L/h	0.914 (26.7)†	0.762 (23.8)
C <sub>0</sub> , $\mu\text{g}/\text{mL}$	1.21 (38.3)	4.76 (32.7)
C <sub><math>\tau</math></sub> , $\mu\text{g}/\text{mL}$	1.25 (33.7)	4.37 (31.0)

\*Data are presented as geometric mean (CV%), except t<sub>max</sub>, which is reported as median (minimum, maximum).

†PK parameter could not be calculated for one subject.

AUC(0- $\tau$ ), area under the curve during a dosing interval; C <sub>$\tau$</sub> , concentration at the end of the dosing interval; C<sub>0</sub>, predose concentration; CL/F, apparent clearance after oral dosing; C<sub>max</sub>, maximum concentration; CV%, coefficient of variation; PK, pharmacokinetic; q12h, every 12 hours; q24h, every 24 hours; t<sub>max</sub>, time to maximum concentration.

