

Direction : Direction des Politiques d'Autorisation et d'Innovation (DPAI)

Pôle : EVALUATION CENTRALISEE

Personnes en charge : Béatrice Saint-Salvi / Anne-Cécile Aula / Martine Garcini

### Formation restreinte Interactions médicamenteuses

---

Séance du 8 juin 2020

#### Liste des personnes présentes

---

##### Membres présents

AUFFRET Marine

BIHAN Kevin

GABORIAU Louise

LAGARCE Laurence

LEMAITRE Florian

MAHE Julien

MOREL Aurore

POLARD-RIOU Elisabeth

ROBERT Nathalie

##### Membres excusés

LEPELLEY Marion

##### Participants de l'ANSM

AULA Anne-Cécile

HUEBER Stéphanie

SAINT-SALVI Béatrice

##### Autres intervenants

##### Secrétariat du Comité

GARCINI Martine

## Ordre du jour

---

Points prévus à l'ordre du jour	Pour info/avis
<b>I - Approbation du compte-rendu de la séance du 14/02/2020</b>	<b>Pour adoption</b>
<b>II - Point sur les déclarations publiques d'intérêt</b>	
<b>III - Dossiers thématiques – Saisines externes</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• capécitabine / IPP</li><li>• lithium / corticoïdes</li></ul>	<b>Pour discussion</b>
<b>IV - Dossiers produits – Substances (National)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• vérapamil (amiodarone, diltiazem) / rivaroxaban, apixaban</li><li>• vérapamil / carbamazépine</li><li>• ranitidine / erlotinib</li><li>• azithromycine / ivabradine</li><li>• calcium / dolutégravir</li></ul>	<b>Pour discussion</b>
<b>V - Dossiers produits – Substances (Europe)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• calcium / fluoroquinolones (IDEOS)</li><li>• felbamate / estroprogestatifs (PSUSA)</li></ul>	<b>Pour discussion</b>
<b>VI - Cas marquants</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• cannabidiol / tacrolimus, everolimus</li></ul>	<b>Pour discussion</b>
<b>VII – Autres</b>	

## 1. capécitabine / IPP

### Références documentaires

---

1. OMEDIT Pays de la Loire. Fiche CAPECITABINE patients [Internet]. Disponible sur: [http://www.omedit-paysdelaloire.fr/files/00/02/26/00022691-90d43c1763746631870dbb9bcb9600a6/capecitabine-v2\\_0pat.pdf](http://www.omedit-paysdelaloire.fr/files/00/02/26/00022691-90d43c1763746631870dbb9bcb9600a6/capecitabine-v2_0pat.pdf)
2. Viñal D et al. Efficacy of capecitabine when used concomitantly with proton pump inhibitors in cancer patients: a systematic review. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex* 2020;22:1288-94.
3. Lu CX et al. Effect of omeprazole on plasma concentration and adverse reactions of capecitabine in patients with colon cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2019;41:708-11.
4. Wong GG et al. Effects of Proton Pump Inhibitors on FOLFOX and CapeOx Regimens in Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2019;18:72-9.
5. Rhinehart HE et al. Evaluation of the clinical impact of concomitant acid suppression therapy in colorectal cancer patients treated with capecitabine monotherapy. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract* 2019;25:1839-45.
6. Wang X et al. Proton pump inhibitors increase the chemosensitivity of patients with advanced colorectal cancer. *Oncotarget*. 2017;8(35):58801-8.
7. Zhang JL et al. Effects of omeprazole in improving concurrent chemoradiotherapy efficacy in rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2017;23:2575-84.
8. Sun J et al. Concomitant administration of proton pump inhibitors and capecitabine is associated with increased recurrence risk in early stage colorectal cancer patients. *Clin Colorectal Cancer*. 2016;15:257-63.
9. Yang J et al. Does proton-pump inhibitor use diminish capecitabine efficacy in advanced cancer patients? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26(suppl 2):222-3.
10. Chu MP et al. Association of proton pump inhibitors and capecitabine efficacy in advanced gastroesophageal cancer: secondary analysis of the trio-013/logic randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3 :767-73.
11. Roberto M et al. Updated results of a phase II randomized trial with high dose proton pump inhibitors and metronomic capecitabine as salvage treatment for patients with advanced gastrointestinal tumours. *Ann Oncol*. 2019;iv43-iv44.
12. Schreiber V et al. Impact of co-administered drugs on drug monitoring of capecitabine in patients with advanced colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2014;34:3371-6.
13. Sekido M et al. Rabeprazole intake does not affect systemic exposure to capecitabine and its metabolites, 5'-deoxy-5-fluorocytidine, 5'-deoxy-5-fluorouridine, and 5-fluorouracil. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;83:1127-35.

### Présentation du dossier

---

Bien que les données précliniques ne suggèrent aucune interaction entre la capécitabine et les IPP, quelques études rétrospectives montrent une diminution de l'efficacité clinique lorsque la capécitabine est administrée de façon concomitante à des IPP. A ce jour, ni les RCP des IPP ou de la capécitabine ni le Thesaurus des Interactions médicamenteuses de l'ANSM ne mentionnent cette interaction, mais certaines structures impliquées dans le développement de la qualité et de la sécurité des prises en charge en santé, de même que des bases de données (Micromedex®) en font référence (1).

## Etudes épidémiologiques

Viñal et al ont publié récemment une revue systématique de la littérature (2). Seules les études rapportant un critère de jugement d'efficacité ont été incluses. Au total, 9 études ont été retenues dont 4 ont montré un effet délétère des IPP sur l'efficacité de la capécitabine (tableau 1). Ces études étaient majoritairement des études rétrospectives avec de faibles effectifs. A noter que trois des études montrant un impact significatif des IPP sur l'efficacité de la capécitabine (Wong et al., Chu et al., Sun et al.), émanent d'une source commune (Edmonton, Alberta, CAN).

**Tableau 1. Résultats des études d'efficacité de la capécitabine chez les patients traités de façon concomitante avec un IPP (adapté de Viñal et al.)**

AUTEURS (année de publication)	TYPE D'ETUDE	TYPE DE TUMEUR	NOMBRE DE PATIENTS	CHIMIOOTHERAPIE	IPP	CRITERES DE JUGEMENT	RESULTATS SIGNIFICATIFS
Lu et al (2019)(3)	Etude rétrospective	Colon	72	capécitabine	oméprazole	PFS	non
Wong et al (2019)(4)	Etude rétrospective	Colorectal	214	capécitabine, oxaliplatine	IPP	RFS, OS	RFS (univariée) HR 2,08 [1,06-3,88] et RFS (multivariée) HR 2,20 [1,14-4,25]
Rhinehart et al. (2019)(5)	Etude rétrospective	Colorectal	70	capécitabine	IPP et antihist	RFS, OS	RFS (multivariée) HR 2,24 [1,06-4,41]
Wang et al. (2017)(6)	Etude rétrospective	Colorectal	364	capécitabine, oxaliplatine	IPP	PFS/RFS	non
Zhang et al. (2017)(7)	Etude rétrospective	Rectal	125	capécitabine, oxaliplatine	oméprazole	PFS/RFS/OS	non
Sun et al. (2016)(8)	Etude rétrospective	Colorectal	298	capécitabine	IPP	RFS/OS	RFS (univariée) HR 0,53 [0,30-0,94]
Yang et al. (2017)(9)	Analyse post hoc (phase III)	Sein/Gastrique	455/436	capécitabine	IPP	PFS/RSS	non
Chu et al. (2017)(10)	Analyse post hoc (phase III)	Gastro-œsophagien	273	capécitabine, oxaliplatine +/- lapatinib	IPP	PFS/RSS/OS	OS (multivariée) HR 1,41 [1,11-1,71] ; RFS (univariée) HR 1,34 [1,29-1,81] ; RFS (multivariée) HR 1,68 [1,42-1,94]
Roberto et al. (2019)(11)	Phase 2	Gastro-intestinal	61	capécitabine	rabéprazole	PFS/RFS/OS	non

OS : Overall survival (survie globale) ; PFS : progression free survival (survie sans progression) ; RFS : remission free survival (survie sans rechute)

La seule étude montrant un effet préjudiciable de l'association IPP/capécitabine sur la survie globale est celle de Chu et al (10). Dans cette étude, l'impact de la co-prescription de capécitabine et d'IPP a été apprécié lors d'une analyse post-hoc de l'essai TRIO-013/LOGiC évaluant l'intérêt de l'adjonction de lapatinib à un schéma capécitabine per os et oxaliplatine IV (CapOx) chez 545 patients ayant un cancer gastrique surexprimant Her2. Une co-administration de l'IPP était définie comme une prise concomitante dépassant 20 % de recouvrement. Sur ces 545 patients, 229 prenaient des IPP, respectivement 110 et 119 dans les bras placebo et lapatinib. Dans le bras placebo, les patients sous IPP avaient une plus faible médiane de survie sans progression, de survie globale et de taux de contrôle de la maladie, toutes données confirmées dans une analyse multifactorielle. Dans le bras lapatinib, l'impact était non significatif, mais en analyse multivariée, une plus mauvaise survie globale était notée dans le bras sous IPP.

## Etudes pharmacocinétiques

Schreiber et al. ont analysé la pharmacocinétique de la capécitabine chez des patients après co-administration de pantoprazole. Les résultats ont montré que la prise de pantoprazole était associée à des pics d'interférence avec la capécitabine lors de l'analyse par chromatographie liquide haute

performance. Les auteurs précisent toutefois que la quantification de la capécitabine dans les échantillons de plasma peut être inexacte (12).

Sekido et al. ont étudié l'impact du rabéprazole sur la pharmacocinétique de la capécitabine chez 14 patients. Aucun effet significatif du rabéprazole sur l'AUC de la capécitabine et de ses trois métabolites n'a été observé(13).

### **Mécanisme pharmacocinétique de l'interaction**

L'une des principales raisons de cette interaction possible repose sur l'hypothèse que les IPP, en augmentant le pH gastrique, peuvent réduire la dissolution et l'absorption de la capécitabine. En cas de prise d'antiacides, le pH augmente de 1 à 4 et les médicaments, le plus souvent des acides faibles, voient leur équilibre entre formes ionisée et non ionisée déplacé vers la forme la moins soluble (forme ionisée), avec comme conséquence une diminution de l'absorption. Cependant, la dissolution du comprimé de capécitabine (pKa 1,92) est similaire dans un large intervalle de pH (de 2 à 6,8) et l'ionisation du médicament est théoriquement minimale au pH induit par l'IPP.

### **Conclusion**

Les études actuellement disponibles étudiant l'impact des IPP sur l'efficacité de la capécitabine sont contradictoires. Elles ne permettent pas d'obtenir une réponse claire, compte tenu des faibles effectifs inclus, du recueil rétrospectif des données ou encore des définitions de l'exposition aux IPP sujettes à des limites. La réalisation d'une étude pharmaco-épidémiologique sur de grands effectifs pourrait fournir des arguments afin d'éclairer les pratiques. Par ailleurs, il convient aussi de quantifier le nombre de patients exposés à cette potentielle interaction médicamenteuse, d'autant que le mésusage des IPP est important. A défaut, il convient d'encourager une prescription adéquate des IPP afin d'éviter une utilisation excessive ou abusive de ces médicaments.

### **Question**

---

Faut-il retenir une interaction entre IPP et capécitabine ?

R : Avis défavorable en l'état actuel des connaissances.

## **2. lithium / corticoïdes**

L'interaction lithium-corticoïdes est indiquée dans le RCP du Téralithe® mais pas dans le Thesaurus. Le RCP indique un risque de surdosage en lithium par diminution de l'excrétion urinaire.

La lithémie varie de manière parallèle au comportement rénal du sodium (réabsorption de 70% du lithium au niveau proximal via notamment NHE3 et NHE1 et 20% au niveau distal via ENaC) (PMID : 26577775 et 30827493).

En cas d'hypovolémie, de régime désodé, de prise de diurétiques (anse ou thiazidique), la réabsorption tubulaire de lithium est augmentée (à la fois au niveau tubulaire proximal et de façon plus distale par ENaC), ce qui induit une augmentation de la lithémie.

Pour les corticoïdes, via l'effet minéralocorticoïde, la réabsorption hydrosodée est médiée par ENaC, ce qui laisse présager un risque de réabsorption plus importante de lithium. Mais cet excès de réabsorption distale va entraîner un mécanisme de compensation avec diminution de la réabsorption

proximale du Na (et donc de lithium). Au total, on aurait quelque chose qui s'équilibre car 70% du lithium est réabsorbé au niveau proximal. Ceci est cohérent car il n'y a rien de décrit en clinique.

## Question

---

Faut-il retenir une interaction entre le lithium et les corticoïdes ?

R : Avis défavorable

## 3. AOD CYP3A4-dépendants / inhibiteurs modérés du CYP3A4

### Présentation du dossier

---

Ce dossier sera rediscuté lors d'une prochaine séance.

## 4. vérapamil / carbamazépine

### Références documentaires

---

Macphee GJ et al. Verapamil potentiates carbamazepine neurotoxicity: a clinically important inhibitory interaction. *Lancet* 1986 1 700-3.

Price WA et al. Verapamil-carbamazepine neurotoxicity [letter]. *J Clin Psychiatry*, 1988;49:80.

Beattie B et al. Verapamil-induced carbamazepine neurotoxicity. A report of two cases. *Eur Neurol* 1988, 28:104-5.

### Présentation du dossier

---

L'interaction entre inducteurs enzymatiques, dont la carbamazépine (CBZ), et les antagonistes du calcium, dont le vérapamil, est documentée et figure dans le Thesaurus au niveau "précaution d'emploi", avec un risque de moindre efficacité des antagonistes des canaux calciques.

La firme souhaite mentionner une interaction dans l'autre sens, à savoir une augmentation des concentrations de carbamazépine et de sa neurotoxicité, qui serait due à l'effet inhibiteur du vérapamil sur le CYP3A4. Si le CYP3A4 transforme la CBZ en un métabolite actif, le 10, 11 époxy, c'est sur le produit parent que repose les effets neurotoxiques.

L'argumentation de la firme est inexistante. Cependant, 3 publications ont pu être retrouvées.

- Celle de Macphee montre une augmentation des concentrations et de la neurotoxicité de la CBZ chez 6 patients épileptiques, avec régression des symptômes à l'arrêt du vérapamil, et rechallenge positif chez 2 patients.

- Price rapporte le cas d'une patiente sous CBZ qui présente nausées persistante, ataxie, incoordination, une semaine après l'introduction de VRP. A l'arrêt du VRP, les symptômes régressent en 2 jours.

- Les cas isolés publiés la même année par Beattie viennent en soutien des précédents.

Ces publications sont anciennes, mais elles se trouvent confortées par un cas issu de la BNPV : diplopie survenue quelques jours après l'introduction du vérapamil chez un patient traité par CBZ et vigabatrin (LY9400073). Ce (très beau) cas (plus tout jeune) (et toujours isolé) présente un déchallenge positif, avec diminution des taux de CBZ et régression de la diplopie 10 jours après l'arrêt du vérapamil.

## Question

---

Faut-il retenir une interaction bidirectionnelle ?

R : Avis favorable

**VERAPAMIL**

+ **CARBAMAZEPINE**

*Augmentation des concentrations de carbamazépine et de sa neurotoxicité par inhibition de son métabolisme par le vérapamil. De plus, diminution des concentrations du vérapamil par augmentation de son métabolisme par la carbamazépine.*

*Précaution d'emploi*

*Surveillance clinique et adaptation éventuelle des posologies des deux médicaments.*

## 5. erlotinib / ranitidine

### Références documentaires

---

Kletzl H et al. Effect of gastric pH on erlotinib pharmacokinetics in healthy individuals: omeprazole and ranitidine. *Anticancer Drugs* 2015;26:565-72.

### Présentation du dossier

---

L'interaction figure dans le RCP de la ranitidine Biogaran® avec le libellé du Thesaurus:

« *Risque de diminution de la biodisponibilité de l'inhibiteur de tyrosine kinases, en raison de son absorption pH-dépendante – Association à prendre en compte* ».

Mais la firme souhaite l'agrémenter des résultats de l'étude PK mentionnée dans la spécialité Tarceva®, princeps d'erlotinib, dont le titulaire a mené l'étude.

Tous les RCP existants d'erlotinib évoquent les résultats de cette étude, y compris celui de Biogaran. Il paraît logique qu'elle figure en miroir dans les RCP de ranitidine.

Cette demande a été l'occasion de pousser la réflexion, sachant que :

- les ITK sont déconseillés avec les IPP sans possibilité de fenêtre, vu leur mécanisme d'action
- les anti-H2 agissent au maximum 8 à 10 heures, ce qui permet de les utiliser au moins avec l'erlotinib dans les conditions telles que proposées.
- le géfitinib et l'alpérisib voient leur AUC diminuer de 30 à 50% avec la ranitidine. Mais contrairement à l'étude référencée, ces études ne sont pas « designées » vs un IPP, ni même en décalant les prises.

### Questions

---

Faut-il accepter l'inclusion de ce libellé ?

R : Avis favorable pour tous les RCP de ranitidine



Faut-il extrapoler le résultat de cette étude aux classes thérapeutiques, ITK et anti-H2?

R : Avis défavorable

## 6. ivabradine / azithromycine

### Présentation du dossier

---

Cette IAM pharmacodynamique est retenue en précaution d'emploi (le macrolide est un torsadogène modéré et l'ivabradine est bradycardisante). Le Thesaurus mentionne aussi un mécanisme pharmacocinétique, selon lequel l'azithromycine augmente les concentrations de l'ivabradine par diminution de son métabolisme.

La firme titulaire de l'azithromycine ne souhaite pas mentionner l'aspect PK de l'interaction au motif que ce macrolide n'est pas un inhibiteur du CYP3A4. Son argumentation repose sur le fait que l'azithromycine n'a pas d'effet sur la PK du midazolam, ce que la littérature confirme dans plusieurs études, avec notamment un retard sur le Tmax, mais sans affecter l'AUC.

L'azithromycine n'est pas identifiée comme inhibiteur du CYP3A4 dans le tableau de Flockhart.

L'interaction avec les statines substrats du CYP3A4 (atorvastatine et simvastatine) a été retenue en 2011, mais une étude de 2002 (Amsden) montre que l'azithromycine ne modifie pas la PK de l'atorvastatine. Toutefois, un cas isolé de rhabdomyolyse (Alreja 2012) est décrit suite à l'association de l'azithromycine à la simvastatine.

Le RCP UK de l'azithromycine indique que ce macrolide interagit peu avec le CYP450.

En revanche, il existe une IAM avec la digoxine : *Concomitant administration of macrolide antibiotics, including azithromycin, with P-glycoprotein substrates such as digoxin and colchicine, has been reported to result in increased serum levels of the P-glycoprotein substrate. Therefore, if azithromycin and P-gp substrates such as digoxin are administered concomitantly, the possibility of elevated serum concentrations of the substrate should be considered.*

Or l'ivabradine et son métabolite actif S18982 sont des substrats de la P-gp.

Gomes (2009) a étudié l'effet des macrolides sur la toxicité de la digoxine. S'il est moindre que celui de la clarithromycine, il n'est pas absent avec l'érythromycine et l'azithromycine.

Quoi qu'il en soit, le risque de TdP est plus à redouter en raison de la bradycardie qui se surajoute au potentiel torsadogène que suite à une augmentation de l'exposition d'ivabradine associée à l'azithromycine, cf. dossier dompéridone.

Les interactions de l'azithromycine retenues dans Thesaurus le sont avec des substrats de la P-gp (ciclosporine, digoxine, colchicine), ce qui confirme indirectement un mécanisme entérocytaire.

Il est proposé de modifier l'actuel libellé du Thesaurus au niveau du mécanisme d'action : « *De plus, augmentation des concentrations plasmatiques de l'ivabradine par diminution de son métabolisme par l'azithromycine* » en ceci :

« De plus, **risque d'augmentation** des concentrations plasmatiques de l'ivabradine **par augmentation de son absorption intestinale** par l'azithromycine. »

NB : on précise « *risque* » quand ce n'est pas documenté par une étude, mais qu'il y a un rationnel pour que cela se produise.



## Question

---

Faut-il modifier l'actuel libellé de cette interaction ?

R : Avis favorable

## 7. carbonate de calcium / dolutégravir

### Références documentaires

---

Song I et al. Pharmacokinetics of dolutegravir when administered with mineral supplements in healthy adult subjects. J Clin Pharmacol 2015 55: 490-6

### Présentation du dossier

---

Un carbonate de calcium avec une AMM nationale (Calperos®) souhaite introduire une IAM avec le dolutégravir, sachant qu'elle figure dans le RCP EU de cet antirétroviral :

« *Suppléments en calcium*

+ *dolutégravir* : ASC ↓ 39 % - C<sub>max</sub> ↓ 37 % - C<sub>24</sub> ↓ 39 % (complexe se liant aux ions polyvalents)

*Les suppléments en calcium, en fer ou compléments multivitaminés doivent être pris à distance de la prise de dolutégravir (au moins 2 heures après ou 6 heures avant). »*

Effectivement, une baisse moyenne de 40% de l'exposition peut occasionner un échec de traitement, ce qui serait très problématique avec un des rares médicaments anti VIH qui n'occasionne pas (encore) de résistances.

Cependant, dans l'étude en question, les auteurs indiquent que cet effet du calcium sur l'exposition du dolutégravir disparaît lorsqu'il est pris au cours d'un repas.

Plus curieusement, l'AMM, dans la rubrique 4.2 Posologie, ne donne aucune recommandation de prise vis-à-vis des repas, hormis en cas de résistance avérée aux inhibiteurs d'intégrase :

« *Tivicay peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2). En présence d'une résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, Tivicay doit être préférentiellement pris avec de la nourriture pour augmenter l'exposition (en particulier chez les patients porteurs de mutations Q148) »*

Pas plus que n'est déconseillée la prise simultanée de produit laitiers, ce qui laisse à penser que les conséquences de cette IAM ne semblent pas très préoccupantes. A noter les mêmes résultats avec les sels de fer.

Il existe une barrière génétique plus élevée pour les inhibiteurs d'intégrase les plus récents, mais il ne faut pas prendre le risque d'une baisse d'exposition dans cette classe thérapeutique encore préservée des résistances.

Dans le Thesaurus, conformément aux RCP EU, l'association est déconseillée entre les topiques gastro-intestinaux et le raltégravir ou le bictégravir.

Pour ces deux médicaments, l'AUC est diminuée par le carbonate de calcium de 55% et de 33% respectivement. Or dans le RCP de raltégravir (Isenstress®), il ne s'ensuit pas de précaution à type de décalage des prises.

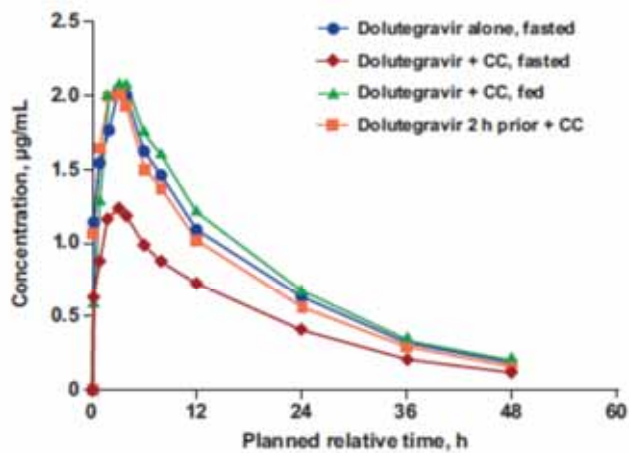
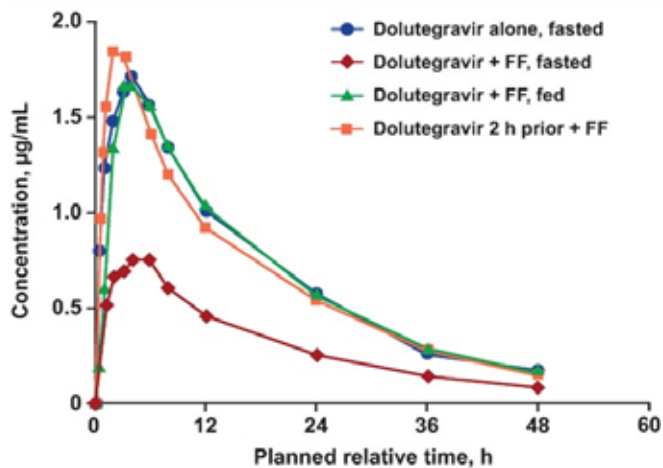


Figure 1. Mean plasma concentration-time profiles of dolutegravir (50 mg, single dose) administered with and without calcium carbonate (CC) (1,200 mg, single dose).



## Questions

Faut-il retenir une interaction ? Si oui, entre quels médicaments ?

R : Avis favorable

Une IAM est retenue entre les inhibiteurs d'intégrase et les cations divalents (calcium, fer, magnésium) au niveau précaution d'emploi, en préconisant un décalage des prises de deux heures (temps de la vidange gastrique).

Le dolutegravir est de plus ajouté dans l'association déconseillée avec les topiques gastro-intestinaux.

Le libellé est :

RALTEGRAVIR, BICTEGRAVIR, DOLUTGRAVIR  
+ SELS DE CALCIUM, FER, MAGNESIUM

Diminution de l'absorption digestive des inhibiteurs d'intégrase.

### Précaution d'emploi

Prendre les sels de calcium, fer, magnésium à distance de l'antirétroviral (plus de 2 heures, si possible).

## 8. carbonate de calcium / fluoroquinolones

### Références documentaires

---

Sahai J et al. The influence of chronic administration of calcium carbonate on the bioavailability of oral ciprofloxacin. Br J Clin Pharmacol 1993; 35: 302-4

Frost RW et al. Effects of aluminium hydroxyde and calcium carbonate antacids on the bioavailaility of ciprofloxacin. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:830-32.

### Présentation du dossier

---

Dans le cadre d'une variation EU (dossier IDEOS – carbonate de calcium), la firme souhaite introduire une IAM avec la ciprofloxacin et la norfloxacin.

An interaction actually exists between fluoquinolones (FQ) and di- or tri-valent cations (Fe, Sr, Zn) in the French Thesaurus.

Regarding calcium, two kinds of salts should be considered:

- insoluble, i.e. being part of antacids (magnesium hydroxide, aluminium hydroxide...)
- soluble, i.e. calcium carbonate given alone,.

Antacids actually interact with the bioavailability of FQ. Since they are to be taken apart any orally administered compounds, they are *ipso facto* to be taken apart from FQ.

Regarding calcium carbonate and ciprofloxacin, five, non-recent publications are available (1986-1993).

- Two of them show a reduction in bioavailability of ciprofloxacin up to 40% (Sahai J. Br J Clin Pharmacol, 1993, Frost RW, Antimicrob Agents Chemother 1992), but in Frost, calcium carbonate is given at a single dose of 4 x 850 mg, which exceeds the maximum usual unit dose.

- Two other studies from Lomaestro et al. (Antimicrob Agents Chemother 1991 and Ann Pharmacother 1993) show that taking calcium salts 2 h apart from ciprofloxacin had no effect on the latter.

- Fleming (Lancet 1986), shows that calcium carbonate does not alter the absorption of ciprofloxacin (but the number of tested subjects is low and this is not a cross-over design).

The reduction of ciprofloxacin remains at an average of 40%. Individual values show it can achieve 54% of reduced exposure. Usual doses are comprised between 400 mg bid or tid, i.e. a variation of the same extent.

Of note, the MAH could not sustain the clinical impact of this interaction. Indeed, the only provided publication (Suda KJ Pharm World Sci 2005) concerns 4 patients given antacids, which is out of the topic.

All in all, these results are sparse and of low amplitude.

However, ciprofloxacin is nowadays used in limited indications, but for which its range of efficacy on a PK/PD aspect may be low (i.e. infection of tissues hardly achievable with other anti-infectives, bacteria with MIC easily high, both reasons even combined). In such context, any reduced exposition of ciprofloxacin may impair the clinical outcome. For this reason, clinicians should be aware of this interaction.

Other fluoroquinolones have shown they don't interact with calcium carbonate, out of norfloxacin which bioavailability was reduced by 62.5% (Nix DE Antimicrob Agents Chemother 1990).

Notably, the pharmaco-epidemiologic study involving levofloxacin (Cohen Infection Control and Hospital Epidemiology 2008) is not convincing as all risk factors appear to favor resistant culture, even a longer duration of levofloxacin treatment.

In conclusion, the RMS considers that the scope of the present variation, i.e. the interaction of calcium salts with ciprofloxacin or norfloxacin, is acceptable. The interaction should be mentioned in the SPC of IDEOS for norfloxacin only. However, it should be kept in mind that the benefit/risk ratio of norfloxacin has been considered negative in all its indications and will be soon removed from the French market.

## Questions

---

Faut-il retenir une interaction entre le carbonate de calcium et la ciprofloxacine ou la norfloxacine?

R : Avis favorable

*CIPROFLOXACINE, NORFLOXACINE*

+ *CALCIUM (SELS DE)*

*Précaution d'emploi*

*Diminution de l'absorption digestive de la ciprofloxacine ou de la norfloxacine.*

*Prendre les sels de calcium à distance de la fluoroquinolone (plus de 2 heures, si possible).*

## 9. felbamate / estroprogestatifs contraceptifs

### Références documentaires

---

Saano V et al. Effects of felbamate on the pharmacokinetics of a low-dose combination oral contraceptive. Clin Pharmacol Ther 1995;58:523-31.

Contin M et al. Effect of felbamate on clobazam and its metabolite kinetics in patients with epilepsy. Ther Drug Monit 1999;21:604-8.

### Présentation du dossier

---

A l'occasion d'un PSUSA felbamate, cette IAM est rediscutée (pour rappel, déjà vue au GTIAM en 1999 puis en 2017).

Elle repose sur une étude croisée randomisée versus placebo entre le felbamate et un estroprogestatif (gestodène / éthynylestradiol 30 µg), menée donc sur deux cycles. Avec le felbamate, l'AUC du progestatif est diminuée de 42 % et celle de l'éthynylestradiol de 13 %. La variabilité interindividuelle (CV de 44%) montre que l'exposition peut être réduite de plus de la moitié chez certaines patientes. Détail surprenant, les concentrations du progestatif sous placebo ne varient pas, mais elles sont plus basses au T0 de 40%, soit la variation enregistrée) que lorsqu'il est associé avec le felbamate.

AU plan pharmacodynamique, les concentrations de progestérone et de FSH/LH urinaires n'ont pas varié significativement. Il n'y a pas de présentation des données individuelles.

Sur le site du CRAT est noté un risque d'inefficacité de la contraception avec le felbamate, considéré comme un inducteur enzymatique. Ce potentiel est confirmé sur le N-méthyl clobazam, métabolite actif du clobazam, ainsi que sur la 10-11,époxy-CBZ métabolite actif de la carbamazépine (cas isolés).

On ne retrouve pas d'échec thérapeutique lié au felbamate dans la BNPV, mais l'indication est restreinte, en add-on au traitement antérieur, ce qui réduit la portée de la requête.

En résumé, il y a des éléments en faveur et en défaveur de l'existence d'une interaction, même si le felbamate ne se présente pas comme un inducteur puissant. Le GTIAM propose de retenir l'IAM de façon isolée, sans l'intégrer dans la classe thérapeutique « inducteurs enzymatiques ».

## Question

---

Faut-il retenir une interaction entre le felbamate et les progestatifs contraceptifs ?

R : Avis favorable.

### **FELBAMATE**

#### **+ ESTRO-PROGESTATIFS CONTRACEPTIFS**

*Risque de diminution de l'efficacité contraceptive, pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement par le felbamate, en raison de son potentiel inducteur enzymatique.*

#### *Précaution d'emploi*

*Utiliser une méthode additionnelle de type mécanique (préservatif) pendant la durée de l'association, et un cycle suivant l'arrêt du felbamate.*

## 10. cannabidiol / tacrolimus, everolimus

### Références documentaires

---

Leino AD, et al. Evidence of a clinically significant drug-drug interaction between cannabidiol and tacrolimus. Am J Transplant. 2019;19:2944–48.

Wiemer-Kruel A et al. Cannabidiol interacts significantly with everolimus - report of a patient with tuberous sclerosis complex. Neuropediatrics 2019; 50: 400-3

Yamaori S et al. Potent inhibition of human cytochrome P450 3A isoforms by cannabidiol: role of phenolic hydroxyl groups in the resorcinol moiety. Life Sci. 2011 Apr 11;88(15-16):730-6.

Holland ML et al. The effects of cannabinoids on P-glycoprotein transport and expression in multidrug resistant cells. Biochem Pharmacol. 2006;71:1146-54.

Stott C et al. A Phase I, open-label, randomized, crossover study in three parallel groups to evaluate the effect of Rifampicin, Ketoconazole, and Omeprazole on the pharmacokinetics of THC/CBD oromucosal spray in healthy volunteers. Springerplus. 2013;2:236.

### Présentation du dossier

---

A l'occasion d'un cas marquant, le CRPV de Lille a soulevé la question d'un effet inhibiteur du CBB sur le CYP3A4. Le signal est constitué de deux cas, l'un avec le tacrolimus, l'autre avec l'évérolimus.

Le premier cas concerne le tacrolimus. L'examen des courbes entre les concentrations de tacrolimus, les doses de tacrolimus, les doses de cannabidiol (CBD) et la créatininémie semble montrer une variation des concentrations de tacrolimus qui suit de façon très chronologique les ajustements posologiques de l'immunosuppresseur en même temps que le nécessaire accroissement des doses de CBD. Ce cas semble convaincant.

Le deuxième cas concerne l'évérolimus. Il apparaît à l'introduction du CBD une augmentation importante des concentrations d'évérolimus qui imposent une diminution de sa posologie. Néanmoins, ce deuxième cas est moins convaincant que le précédent car les concentrations plasmatiques de l'immunosuppresseur oscillent entre des valeurs extrêmes malgré une réduction de près du quart de la dose d'évérolimus et une augmentation de près du double de la dose de CBD. Ces variations erratiques des concentrations entre la mi-janvier et le mois de février 2019 affaiblissent la portée de ce cas.

Les auteurs soulignent le peu de données métaboliques existantes sur le CBD vis-à-vis des inhibiteurs et des substrats du CYP3A4 et de la P-gp. La recherche bibliographique retrouve une publication montrant un  $K_i$  de  $1\mu\text{M}$  sur le CYP3A4. Il est avéré que les concentrations de CBD sont fortement diminuées en présence d'inducteurs enzymatiques puissants.

En résumé, le GTIAM propose de garder le cas évérolimus en mémoire, mais il semble prématuré d'extrapoler une interaction avec les immunosuppresseurs mTORi ou la ciclosporine, en l'état actuel des connaissances sur le profil métabolique du CBD.

## Question

---

Faut-il retenir une interaction entre le cannabidiol et le tacrolimus ou l'évérolimus ?

R ; Avis favorable pour le tacrolimus et défavorable pour l'évérolimus

**CANNABIDIOL**  
**+ TACROLIMUS**

*Augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus.*

*Précaution d'emploi*

*Dosage des concentrations sanguines de tacrolimus, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie de tacrolimus pendant l'association et à l'arrêt du cannabidiol.*