

Numero unique de document : GT222015031
Date document :
Direction : Evaluation
Pôle : Clinique AMM
Personnes en charge : B.Saint-Salvi/ S.Hueber/ F. El-Bilaly

GT 22 – Interactions médicamenteuses – N° 2015-03

Séance du lundi 21 septembre 2015 de 14h00 à 18h00 en salle A015

Programme de la séance

1.	Introduction	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Interactions de l'hydroxychloroquine	Pour discussion
2.2	Maintien des contre-indications du tramadol avec les IMAO ou le dextrométhorphan	Pour discussion
2.3	Clarithromycine et rifampicine	Pour discussion
3.	Dossiers Produits – Substances (National)	
3.1	Dossier DEPAKINE® (acide valproïque)	Pour discussion
3.2	Dossier STRESAM® (étifoxine)	Pour discussion
3.3	Dossier TEGRETOL® (carbamazépine)	Pour discussion
3.4	Dossier LEVOCARNIL® (L-Carnitine)	Pour discussion
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)	
5.	Tour de Table	

Dossier (1)

	Nom du dossier	Interactions de l'hydroxychloroquine
	Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

L'hydroxychloroquine est un dérivé 4-amino-quinoléine, aux propriétés anti-inflammatoire et antalgique, indiqué dans

- le traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde,
- le lupus érythémateux discoïde,
- le lupus érythémateux subaigu,
- traitement d'appoint ou prévention des rechutes des lupus systémiques,
- en prévention des lucites.

Selon les indications, la posologie varie de 100 à 600 mg par jour.

Après administration orale, la résorption est rapide, avec un T_{max} de 1 à 2 heures. Le métabolisme se fait par alkylation *via* les CYP2D6, 2C8, 3A4 pour donner de la N-desethyl hydroxychloroquine puis glucuroconjugaison. L'élimination rénale est lente.

Actuellement la rubrique «4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction » est « sans objet ».

Or, étant une amino-quinoléine comme la chloroquine, on peut se demander si le profil interactif de l'hydroxychloroquine ne serait pas proche de celui de la chloroquine.

Dossier (2)

	Nom du dossier	Maintien des CI du tramadol avec IMAO et dextrométhorphanne ?
	Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Le tramadol est un morphinique de palier II, un des deux encore disponibles avec la codéine depuis le retrait du dextropropoxyphène.

Comme avec tous les médicaments ayant un potentiel sérotoninergique, des syndromes du même nom ont été rapportés avec les IMAO irréversibles type phénelzine ou iproniazide, le seul qui reste en France. Un cas fatal a même été décrit mais le patient recevait du moclobémide, un IMAO-A réversible et deux médicaments sérotoninergiques, le tramadol, donc, mais aussi la clomipramine. Le moclobémide était donné dans un contexte d'overdose, ce qui déjà lui fait perdre sa sélectivité.

Enfin, le CTPV du 10.01.2012 s'interrogeait sur la pertinence de conserver une CI entre linézolide et tramadol, alors que les alternatives parmi les antalgiques sont de moins en moins nombreuses.

Dossier (3)

	Nom du dossier	Interaction clarithromycine et rifampicine
	Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Les inhibiteurs de protéases diminuent drastiquement la formation du métabolite actif de la clarithro (> 90%).

La présence du produit parent (qui augmente de 50 à 75% selon l'IP boosté) suffit-elle à assurer l'efficacité ? Peut-on parler de fraction active? Si oui, le 14-OH est-il équipotent, plus actif ou moins actif que la clarithro ? En d'autres termes, existe-t-il des cas où la présence du métabolite 14-OH est nécessaire à l'activité anti-infectieuse ?

Les indications de la clarithromycine concernent, chez le patient HIV, essentiellement HP et Mycobacterium. Le succès du traitement de l'ulcère n'a bien sûr pas le même enjeu que Mycobacterium.

Dossier (4)

	Nom du dossier	Dépakine (acide valproïque)
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Le laboratoire propose d'ajouter les interactions médicamenteuses suivantes avec l'acide valproïque : méfloquine, cholestyramine, felbamate, olanzapine et topiramate.

Dossier (5)

	Nom du dossier	Strésam® (étifoxine)
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Suite à la réévaluation du rapport Bénéfice/Risque de l'étifoxine, Stresam® (Commission Nationale de

Pharmacovigilance du 26/06/2012, Rapporteur CRPV Lyon) des signaux d'interactions médicamenteuses évocateurs d'une perte d'efficacité notamment des anti-vitamines K chez 5 patients sous AVK, ou de la contraception orale, ont été identifiés au travers de cas cliniques rapportés entre 2000 et 2010. L'induction des CYP2C9, CYP2C19 et du CYP3A4, voies principales de métabolisation des AVK et des contraceptifs oraux est soulevée.

Dossier (6)

Nom du dossier	Tégréto® (carbamazépine)
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Dans le cadre d'une DMI pour la spécialité Tégréto® (carbamazépine), le laboratoire propose d'ajouter une interaction avec le paracétamol avec un risque d'atteinte hépatique en cas d'utilisation chronique de paracétamol.

Une publication est soumise par le laboratoire pour justifier cet ajout. Une requête dans la BNPV a été réalisée et les cas recensés en rapport avec cette association analysés par le CRPV de Strasbourg. Les résultats de cette analyse seront présentés lors de cette séance.

Dossier (7)

Nom du dossier	Lévocabarine® (L-carnitine)
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Le laboratoire propose d'ajouter une interaction avec les antivitamines K suite à la publication de deux cas cliniques montrant une augmentation de l'INR consécutivement à l'introduction de L-carnitine.

Dossier (8)

Nom du dossier	Tour de table
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

- 1/ Ganciclovir et imipénem ou cilastatine
- 2/ AINS et médicaments néphrotoxiques : avis du GTIAM pour une libellé comme avec tenofovir.
- 3/ Midodrine et bradycardisants
- 4/ Josamycine et solifénacine : 1 cas d'intolérance à la solifénacine suite à l'adjonction de josamycine.
- 5/ NACO et SSRI /SNRI
- 6/ Dicloxacilline / PXR
- 7/ Idélalisib et vérapamil : 1 cas d'hypotension orthostatique grave (CTPV mars 2015)