

Numero unique de document :GT222015023

Date document : 08/06/2015

Direction de l'Evaluation

Pôle : Clinique /AMM

Personnes en charge : Béatrice Saint-Salvi/ Stéphanie Hueber

## GT Interactions Médicamenteuses

### N° GT22201502 3

Séance du 13 avril 2015

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Statut		Copie
		Présent	Absent /excusé	
Dr. Eric BRANGER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Danièle DEBRUYNE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Anne DISSON-DAUTRICHE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Aurore GOURAUD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Philippe GRANATO	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Elisabeth MASSOU dit BOURDET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Pascale LAINE-CESSAC	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Bernard PRADINES	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Elisabeth POLARD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Martine TEBACHER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Jean-Marie VAILLOUD	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Thierry VIAL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Stéphanie HUEBER	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Béatrice SAINT-SALVI	Secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner pour audition, information, adoption ou discussion</i>	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>				
1.1	Ordre du Jour		N/A	<b>non</b>	
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>				
2.1	Interactions entre la lévodopa et les IMAO	SH	Pour discussion	<b>non</b>	<b>oui</b>
2.2	Interaction entre racécadotril et inhibiteurs de l'enzyme de conversion	BSS	Pour discussion	<b>non</b>	<b>oui</b>
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>				
3.1	Dossier Tégretol® (carbamazépine)	BSS	Pour discussion	<b>non</b>	<b>oui</b>
3.2	Dossier Dépakine® (acide valproïque)	BSS	Pour discussion	<b>non</b>	<b>oui</b>
3.3	Dossier Sotalex® (sotalolo)	SH	Pour discussion	<b>non</b>	<b>oui</b>
3.4	Dossier Ciclopirox	BSS	Pour discussion	<b>non</b>	<b>oui</b>
3.5	Dossier Gliclazide	BSS	Pour discussion	<b>non</b>	<b>oui</b>
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>				
<b>5.</b>	<b>Tour de Table</b>				

## Déroulement de la séance

### 1. 1 Adoption de l'ordre du jour

Après l'accueil des participants et la vérification que le quorum est atteint, la séance est ouverte. Il est rappelé aux membres que la séance est enregistrée (enregistrement audio), conformément à la réglementation. Le secrétaire de séance procède à la vérification des conflits d'intérêts. Selon l'analyse des liens d'intérêt réalisée, aucun lien susceptible d'entraîner une situation de conflit d'intérêt majeur (lien de type 2 ou 3) avec les dossiers à l'ordre du jour de la séance n'a été répertorié. De même, il est demandé aux membres présents de signaler tout conflit avec les dossiers à l'ordre du jour de la séance qui n'aurait pas été identifié.

Un membre présente un lien d'intérêt de type 1 qui ne l'empêche pas de participer aux débats sur le dossier concerné, ainsi qu'au vote.

Le secrétaire de séance rappelle que la déclaration publique d'intérêts doit être actualisée dès l'existence d'un nouveau lien d'intérêt, et au moins 1 fois par an avant la date d'échéance de la précédente déclaration, même en l'absence de nouveaux éléments.

Il précise que, conformément aux règles de fonctionnement des groupes, l'ensemble des déclarations publiques d'intérêt des membres de ce groupe est mis à disposition et consultable pendant cette séance.

L'approbation du compte-rendu du groupe de travail précédent n'est pas effectuée lors de cette séance, puisque elle a été réalisée auparavant par accord écrit.

## Dossier 1

<b>2.1 Nom du dossier</b>	<b>Lévodopa et IMAO</b>
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input checked="" type="checkbox"/>

### Présentation de la problématique

Suite à une procédure de PSUR WorkSharing, une contre-indication a été adoptée entre la lévodopa et les IMAO irréversibles, avec le libellé suivant :

« + IMAO irréversibles

*Potentialisation des effets pharmacologiques, et notamment tensionnels, par inhibition du métabolisme des catécholamines formées dans le secteur extracérébral.*

*L'association de la L-dopa avec des inhibiteurs de la dopa-décarboxylase (IDC) rend cette interaction peu probable.*

*Si MODOPAR doit être administré à des patients recevant des IMAO non sélectifs irréversibles, l'administration de ces IMAO doit être interrompue deux semaines au moins avant le début du traitement par MODOPAR. Sinon, des effets indésirables pourraient se produire, comme des crises hypertensives (voir rubrique 4.3) ».*

### Historique

La contre-indication entre la lévodopa et les IMAO irréversibles a fait l'objet d'une réévaluation au GTIAM 37 au cours duquel il a été décidé de la supprimer, compte tenu de la présence d'inhibiteurs de dopa-décarboxylase (IDC) dans les spécialités contenant de la lévodopa. Une association à prendre en compte a été toutefois retenue.

Dans un souci d'harmonisation avec le RCP européen issu du Periodic Safety Update Report Work Sharing (PSUR WS), le GTIAM est sollicité pour donner son avis sur cette contre-indication.

### Analyse

Aucune donnée clinique publiée ne rapporte de risque cardiovasculaire, notamment à type de crises hypertensives, lors de l'association de la lévodopa avec un inhibiteur de dopa-décarboxylase.

### Décision

A l'issue du tour de table, l'ensemble des membres s'est positionné en défaveur de la contre-indication, en raison de la présence de l'IDC, d'une part, et qui n'est fondée sur aucune donnée clinique allant en ce sens, d'autre part.

### Note

Il faut rappeler que les procédures de PSUR WS s'appuient rarement sur des analyses scientifiques, et consistent essentiellement en une mutualisation des RCP EU (sorte de PGCM – plus grand commun multiple).

<b>Question posée</b>	Le GTIAM est-il en faveur d'une contre-indication pour l'association de la lévodopa au seul IMAO irréversible commercialisé, l'iproniazide ?	
<b>Votes</b>	10	
Nombre de votants sur nombre global	10	
Nombre d'avis favorables	0	
Nombre d'avis défavorables	10	
Nombre d'abstention	0	
<b>Avis relatif à la question posée</b>	DÉFAVORABLE.	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>
	L'actuel niveau « à prendre en compte » est maintenu pour cette association.	

## Dossier 2

<b>2.2 Nom du dossier</b>	<b>Racécadotril et inhibiteurs de l'enzyme de conversion</b>
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	

Critères de passage	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique	<input checked="" type="checkbox"/>

### Références documentaires

- Cas de la BNPV
- Vardeny O, Miller R, Solomon SD. Combined Neprilysin and Renin-Angiotensin System Inhibition for the Treatment of Heart Failure. JACC Heart Fail. 2014
- Cruden NL, Fox KA, Ludlam CA, Johnston NR, Newby DE. Neutral endopeptidase inhibition augments vascular actions of bradykinin in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibition. Hypertension 2004; 44:913-8

### Présentation de la problématique

#### Cas marquant rapporté par le CRPV de Lyon

Survenue d'angio-œdèmes chez une patiente de 80 ans traitée par un IEC, avec 2 des 3 épisodes associés à une prise de racécadotril (Tiorfan®).

Le racécadotril est un inhibiteur de la NEP (neutral endopeptidase) qui intervient dans le métabolisme des bradykinines. Le CRPV émet l'hypothèse que le blocage de la NEP par le racécadotril chez des patients sous IEC pourrait être un facteur déclenchant d'un épisode d'angio-œdème. Il propose une mise en garde, voire une contre-indication du racécadotril chez les patients sous IEC.

Le GTIAM n'a pas connaissance d'autres médicaments agissant par ce mécanisme.

#### Extrait de la (proposition de) publication de A. Gouraud et T. Vial :

##### *Introduction*

Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) are the leading cause of drug-induced angioedema (AE). Racecadotril via its active metabolite thiorphan is an antidiarrhoeal drug acting through the inhibition of the enzyme neutral endopeptidase (NEP). NEP is implicated in the degradation of bradykinin especially in heart failure patients and in presence of ACEI. We postulate that racecadotril use would increase the risk of ACEI-induced AE.

##### *Material and methods*

All cases coded with the HLT terms "Angioedemas" or "Oral soft tissue swelling and oedema" associated with either an ACEI or racecadotril and notified to the French Pharmacovigilance database (FPD) between 2004 and 2014 were reviewed. Only cases meeting the clinical criteria for bradykinin-mediated AE were included. Spontaneous reports for which ACEI and an antidiarrhoeal (racecadotril or loperamide) were considered as concomitant drugs and recorded during the same period served as controls.

##### *Results*

Of 496 cases retrieved, 385 met the criteria for ACEI-induced AE. These cases involved 142 women and 243 men with a mean age of 64.6 ± 8.9 years old. In 58 cases, another drug known to increase the risk of ACEI-associated AE (namely sartans in 16 cases, gliptins in 16, immunosuppressive agents in 23, and estramustine in 3) were identified. A life-threatening AE was reported in 34 patients (8.8%) and a fatal outcome occurred in 4 cases (1%). The association of ACEI/racecadotril (either coded or retrieved in the case narrative) was found in 11 cases with a highly suggestive temporal relationship observed in 9. Loperamide use was mentioned in only 3 cases. Considering the overall frequencies of the association of an ACEI with each antidiarrhoeal drugs in the FPD, the reporting odd ratio (ROR) was in favor of an increased risk of AE with the combination of ACEI and racecadotril (ROR: 9.17 [2.26- 37.25]).

##### *Discussion / Conclusion*

Tiorphan, the active metabolite of racecadotril, is a NEP inhibitor which interferes with the metabolism of bradykinins. Ten years ago, the approval of omapatrilat, a novel antihypertensive agent that inhibits both NEP and ACE, was rejected by the Food and Drug Administration because of a higher occurrence and a greater severity of angio-œdemas as compared to enalapril (RR 3.2 [2.52-3.14]). Our findings suggest that racecadotril should be avoided in patient treated with ACEI."

## Discussion

Si le GTIAM s'accorde à retenir une interaction entre le racécadotril et les IEC, la question du niveau de contrainte (contre-indication ou association déconseillée ?) est restée posée. Il est avancé que le racécadotril pourrait être, dans certains cas, difficilement remplaçable par le lopéramide. Il faudrait alors interrompre les IEC, ce qui n'est pas toujours simple non plus.

La séance s'est clôturée par un sursis à statuer, dans l'attente d'avis de gastro-entérologues et de médecins prescripteurs d'IEC (généralistes, cardiologues).

Toutefois, postérieurement à la séance, il est apparu que les données existantes et la sévérité du risque imposaient de communiquer sur cette interaction lors de la mise à jour du Thesaurus de juin 2015. L'ensemble des membres du groupe a été sollicité par écrit à cet égard, sans manifester d'objection.

## Décision

Une association déconseillée a été retenue pour les patients sous IEC.

Elle devient une contre-indication chez les patients ayant des antécédents d'angio-oedème sous IEC.

<b>Question posée</b>	Le GTIAM est-il favorable ou non à la retenue d'une interaction entre le racécadotril et les IEC ?	
<b>Votes</b>	Aucun	
Nombre de votants sur nombre global		
Nombre d'avis favorables		
Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		
<b>Avis relatif à la question posée</b>	A statuer	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>
Introduction dans le Thesaurus	Le libellé proposé pour le Thesaurus est le suivant:  Racécadotril + Inhibiteurs de l'enzyme de conversion Risque de majoration des effets indésirables à type d'oedème angio-neurotique (angio-oedème). Association déconseillée Contre-indication en cas d'antécédents d'angio-oedèmes sous IEC.	

## Dossier 3

<b>2.3 Nom du dossier</b>	<b>Tégrétol ® (carbamazépine)</b>
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	

<b>Critères de passage</b>	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique	<input type="checkbox"/>

## Présentation de la problématique

A l'occasion d'une DMI pour la spécialité Tégrétol® (carbamazépine), la firme propose d'introduire une interaction avec le paracétamol, en évoquant un risque d'atteinte hépatique en cas d'utilisation chronique de l'antalgique. Une publication est versée pour justifier cet ajout.

Une requête dans la BNPV est en cours sur les cas recensés avec cette association. Les résultats de cette analyse seront présentés lors d'une prochaine séance par le CRPV de Strasbourg.

Dans l'intervalle, la cellule interactions de l'ANSM a par ailleurs examiné les publications existantes sur le sujet, pour exposé en séance.

### Analyse

Le métabolisme du paracétamol est augmenté lorsqu'il est associé à des anticonvulsivants inducteurs, tels que carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital (et donc, de façon logique, pas avec le valproate).

D'une étude à l'autre, on retrouve, sans surprise, une diminution de l'ordre de 40 % de l'AUC du paracétamol, avec une augmentation du métabolite glucuroconjugué, mais pas du sulfoconjugué ni du métabolite hépatotoxique (indirectement évalué par les concentrations d'acide mercapturique et de cystino-conjugés).

Il est à noter que l'on ne retrouve pas de diminution du métabolite glucuroconjugué lorsque les patients prennent uniquement de la carbamazépine, à l'inverse de la phénytoïne lorsqu'elle est donnée seule. Une publication isolée (CPT 1984) retrouve une augmentation de la formation des dérivés toxiques formés à partir du glutathion.

Pour le reste, il s'agit essentiellement de cas isolés, davantage rapportés avec la phénytoïne ou le phénobarbital que la carbamazépine, et surtout anciens. Ils surviennent dans un contexte d'alcoolisme, de surdosage ou d'intoxication, ou de patients fragilisés (âge, cancer).

Il paraît difficile d'attribuer les cas d'hépatite fulminante à une augmentation de l'induction. En effet, les métabolites non toxiques du paracétamol mettent en jeu la sulfo-conjugaison et l'UGT, cette enzyme étant inductible. On voit mal comment, hors les cas de surdosages avérés, le glutathion pourrait se retrouver débordé, alors même que l'enzyme CYP2E1, majoritairement responsable de la formation du métabolite toxique NAPBQI, n'est pas inductible. A noter que l'alcool est également métabolisé par le CYP2E1, ce qui devrait constituer un facteur de protection.

### Discussion

Le groupe de travail dans son ensemble n'est pas convaincu par les cas isolés, dans lesquels on retrouve plusieurs facteurs favorisants, le plus souvent un surdosage dans un contexte prédisposant.

Compte tenu des éléments exposés, le GTIAM considère à ce stade que l'interaction entre le paracétamol et la carbamazépine, et plus généralement les inducteurs enzymatiques, anticonvulsivants ou autres, n'est pas démontrée.

### Décision

Il est proposé de réserver la conclusion pour la prochaine séance, une fois réalisée l'examen des cas présents dans la BNPV ent paracétamol et la carbamazépine.

<b>Question posée</b>	Le GTIAM est-il favorable ou défavorable à la retenue d'une interaction entre la carbamazépine et le paracétamol?	
<b>Votes</b>	Aucun	
Nombre de votants sur nombre global		
Nombre d'avis favorables		
Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		
<b>Avis relatif à la question posée</b>	A statuer.	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>
	Ce sujet sera finalisé à la prochaine séance, avec l'analyse des cas de la BNPV.	

## Dossier 4

<b>2.3 Nom du dossier</b>	<b>Dépakine® (acide valproïque)</b>
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	

<b>Critères de passage</b>	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique	<input type="checkbox"/>

### Présentation de la problématique

La firme souhaite rajouter en 4.5 :

« *L'association de valproate et de quétiapine peut augmenter le risque de neutropénie et leucopénie* ».

#### Données soumises

72 cas dans la base de pharmacovigilance de la firme, remontés de professionnels de santé.

12 sont publiés.

12 sont cotés « interaction ».

33 proviennent des autorités de santé.

27 sont rapportés directement à la firme.

50 sont cotés « neutropénies », 18 « leucopénies », 9 « diminution des blancs », 8 « baisse des neutrophiles », 3 agranulocytoses et 3 autres appellations pour 4 cas.

28 cas ont une chronologie favorable.

Il n'y a pas de mesures pharmacocinétiques pour la quétiapine (Q).

#### Analyse du dossier

##### Neutropénies

1 / Il est difficile de statuer sur la validité d'une chronologie, et donc d'éliminer, ou non, certaines observations. Selon le mécanisme qui serait mis en jeu, la survenue de la neutropénie peut être jugée trop récente ou tardive pour une relation de cause à effet. Dans quels cas peut-on considérer qu'une semaine suffit pour normaliser les neutrophiles, après l'arrêt du ou des médicaments suspects, et y voir ainsi un déchallenge positif ?

2/ Il est également difficile de statuer sur une interaction à proprement parler quand deux médicaments partagent le même effet indésirable. Il serait intéressant d'effectuer un test de disproportionnalité sur neutropénie/leucopénie avec valproate (V), quétiapine (Q), et l'association (V+Q).

3/ A fortiori, il est peu aisé de statuer sur une interaction quand d'autres médicaments également associés partagent ce même effet indésirable : clozapine, zidovudine, lamotrigine. D'où l'importance des chronologies.

4/ La neutropénie est-elle dose-dépendante ? Une augmentation des concentrations de 77 % de Q, cf infra, pourrait-elle provoquer cet événement ? Quand on connaît la variabilité inter- et même intra-individuelle des concentrations en neuroleptiques, cette variation apparaît plutôt négligeable. Avec le valproate, dont les concentrations augmentent chez 4 patients recevant aussi de la quétiapine, il ne semble pas que des neutropénies dose-dépendantes aient été décrites

5/ Dans certaines observations, on qualifie de neutropénie une valeur qui reste dans les limites de la normale, et ce, parfois sans valeur initiale... Mais le mécanisme sous-tendant ces neutropénies n'est pas connu.

6/ Une étude rétrospective sur 111 jeunes patients ne montre pas d'incidence des neutropénies significativement supérieure entre Q+V et V (44 et 26% respectivement), alors qu'avec Q seul, cela tombe à 6%. Lorsqu'on s'intéresse aux neutropénies sévères, celles-ci sont toutefois au nombre de 14 avec l'association, contre 5 avec le valproate seul et aucune avec la quétiapine seule. Cette publication est donc assez en faveur d'une interaction, malgré un faible effectif. Mais elle reste isolée.

### Pharmacocinétique

Une autre étude rétrospective des facteurs susceptibles de conduire à des concentrations plus élevées en Q montre que l'âge, le sexe et l'association au valproate sont des facteurs favorisants (c'est le '77%' évoqué plus haut).

Cet effet PK n'a pas été retrouvé dans une autre étude de PK/POP.

La comparaison des concentrations de Q, seule ou avec divers anticonvulsivants, n'a pas montré de différence, hormis avec la carbamazépine (interaction présente dans le Thesaurus).

Enfin, une étude sur deux cohortes différant selon l'indication pour la Q, avec un schéma inverse (mais non croisé !), Q puis Q+V, et V puis V+Q, ne trouve rien de significatif, que ce soit V sur Q (↑ de 17%) ou Q sur V (↓ de 11%).

En résumé, au plan PK, les résultats sont contradictoires et peu probants.

### Mécanisme

A priori, le rationnel métabolique fait défaut, puisque la quétiapine est un substrat du CYP3A4, alors que l'acide valproïque inhibe modérément le CYP450.

Il n'y a pas davantage d'explication satisfaisante pour une potentialisation pharmacodynamique.

### Discussion

Le GTIAM est finalement peu convaincu, ce dossier présentant trop de résultats disparates, avec des données insuffisamment probantes et homogènes. Et ce, sans même un rationnel pharmacologique.

<b>Question posée</b>	Le GTIAM est-il favorable ou non à la retenue d'une interaction entre l'acide valproïque et la quétiapine ?	
<b>Votes</b>	10	
Nombre de votants sur nombre global		10
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		10
Nombre d'abstention		0
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>
	L'interaction n'est pas retenue.	

### Dossier 5

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

<b>Critères de passage</b>	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique	<input type="checkbox"/>

### Présentation de la problématique

A l'occasion d'une variation nationale pour la spécialité Sotalol® (sotalol), la firme veut introduire le libellé suivant dans la rubrique « interactions » :

« *Beta-agonists such as salbutamol, terbutaline and isoprenaline may have to be administered in increased dosages when used concomitantly with TRADEMARK.*

#### Argumentaire de la firme

It is reported in the Sotalol Investigator Brochure MJ1999 dated 30 May 1991, that patients with bronchospastic diseases should in general not receive beta-blockers. If sotalol is administered, it is recommended to use the smallest effective dose, so that inhibition of bronchodilation produced by endogenous or exogenous catecholamine stimulation of beta 2 receptors may be minimized. Baxter K (ed), Stockley's Drug Interactions reported that in the drug interaction of anti-asthma drugs and beta blockers, noncardioselective beta blockers oppose the bronchodilator effects of beta-agonist bronchodilators, and higher doses might be required to reverse bronchospasm. Although even cardioselective beta blockers (e.g. atenolol) can sometimes cause acute bronchospasm in patients with asthma they do not generally inhibit the bronchodilator effect of beta-agonist bronchodilators.

#### Discussion

Une demande similaire, pour un autre bêta-bloquant, en association aux agonistes sympathomimétiques, avait été examinée par le groupe de travail, il y a trois ans de cela, et un avis défavorable retenu, compte tenu de la nature tautologique du libellé proposé.

<b>Question posée</b>	Le GTIAM est-il favorable pour retenir une interaction entre les bêta 2-mimétiques et les bêta-bloquants?	
<b>Votes</b>	10	
Nombre de votants sur nombre global		10
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		10
Nombre d'abstention		0
<b>Avis relatif à la question posée</b>	DEFAVORABLE.	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>
	L'interaction n'est pas retenue.	

### Dossier 6

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

<b>Critères de passage</b>	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique	<input type="checkbox"/>

## Références documentaires

- [1] Morales-Molina et al. Interaction between ciclopirox and acenocoumarol. Eur J Clin Pharmacol. 2013 Mar; 69(3):727-8. doi 10.1007/s00228-012-1347-x. Epub 2012 Jul 12.
- [2] Heeringa et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study (abstract). European Heart Journal, n° 27, March 2006, pp. 949-953.

## Présentation de la problématique

Dans le cadre d'un PSUR pour le ciclopirox (un antifongique N-hydroxypyridone à large spectre, utilisé en application cutanée), deux observations évoquant une possible interaction entre le ciclopirox et les AVK ont été soumises.

### Données soumises

“Post marketing surveillance collected in our database has detected two case reports concerning potential interaction with anticoagulant drugs and ciclopirox or ciclopirox olamine, extracted from literature search [1]. One case concerns a 69-year old Caucasian woman, who went for a check-up at the hematology department, in September 2011. She had previously been diagnosed with atrial fibrillation, arterial hypertension, ischemic heart disease, dyslipidemia, and insulin-dependent diabetes mellitus. She had been receiving acenocoumarol treatment since 2009. She reported no significant changes in her diet or treatment regimen (carvedilol, furosemide, amiodarone, acetylsalicylic, fluvastatin, metformin, omeprazole). In October 2011, the patient was diagnosed with onychomycosis of the toenail (1 cm<sup>2</sup>) her lab values reported an International Normalized Ratio (INR) value of 2.5 and serum albumin values of 3.9 g/dl. On 19/10/2011, she began treatment with ciclopirox (Ciclochem nail lacquer 8 % topical solution) once daily. Ten days later, she suffered an episode of rectal bleeding and her INR increased to 4.8. A single dose of phytonadione 10 mg was given and ciclopirox and acenocoumarol were stopped. She restarted acenocoumarol treatment on 8 November 2011, and INR values were normalized in a week.

In the second case, a 77-year-old man came for a checkup at the hematology department in March 2009. He had previously been diagnosed with atrial fibrillation, arterial hypertension, heart failure, and depression. He had been receiving acenocoumarol treatment since 2007. He reported no significant changes in his diet or treatment regimen (bisoprolol, digoxin, sertraline, omeprazole). In March 2009, the patient was diagnosed with axillary dermatitis. On 16 March 2009, he began treatment with 3 g ciclopirox olamine (Ciclochem 1% cream) twice daily with occlusive dressing at night; his INR value was in the therapeutic range (serum albumin values 3.7 g/dl). Twenty-three days later, his INR increased to 6.7. Ciclopirox and acenocoumarol were stopped. He restarted acenocoumarol treatment on 01 April 2009. On 15 April 2009, the patient restarted ciclopirox treatment and his INR increased to 4.8 on 23 April 2009. Ciclopirox was stopped again, the dose of acenocoumarol was decreased, and his INR values were normalized.

The Drug Interaction Probability Scale (DIPS) indicated a possible interaction between ciclopirox and acenocoumarol in case 1 and a probable interaction in case 2. The authors conclude that INR of polypharmacy elderly patients treated topically with antifungal drugs and acenocoumarol should be monitored more frequently as there are no studies explaining the mechanism involved in this interaction.

### Discussion

Sur la base de ces deux seules observations, le GTIAM n'est pas convaincu par l'existence d'une interaction entre le ciclopirox et les AVK. La première concerne un vernis déposé sur le gros orteil, ce qui augure d'un passage systémique probablement nul de l'antifongique. Le deuxième cas est nettement plus convaincant, avec rechallenge positif, mais il reste isolé.

<b>Question posée</b>	Le GTIAM est-il favorable à retenir une interaction entre les bêta-mimétiques et les bêta-bloquants?	
<b>Votes</b>	10	
Nombre de votants sur nombre global		10
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		10
Nombre d'abstention		0
<b>Avis relatif à la question posée</b>	DEFAVORABLE.	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>
	L'interaction n'est pas retenue.	

## Dossier 7

Nom du dossier	Gliclazide	
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>	
<b>Critères de passage</b>		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

### Présentation de la problématique

La firme commercialisant le gliclazide souhaite mentionner une précaution d'emploi avec les médicaments inhibiteurs du CYP2C9/2C19.

### Analyse

The Applicant has provided an overall assessment in the frame of a renewal AR, attempting to show that drugs acting on CYP2C9/2C19 may affect the metabolism of gliclazide and thus its effects.

Actually, most of antidiabetics of the sulfonylureas class are metabolised through the CYP2C9 pathway (glipizide, glyburide and tolbutamide, notably).

In order to conduct its demo, the company has focused the analysis on drugs known to be inhibitors or inducers of these enzymes. Voriconazole, amiodarone, fluconazole and rifampicine were particularly scrutinised. In some cases, a PBPK modelling was used.

It should be noticed that what mostly supports a eventual interaction are the "data" recorded with amiodarone:

- Effects on rabbits and rats show an interaction, but the metabolism of these species differ that much from humans that they are never used as an indirect proof.
- Amiodarone is actually a moderate inhibitor of CYP2C9 and CYP3A4
- The PBPK modelling indicates a doubling of gliclazide exposure.
- The fact that CYP2C9 might be the main (unique?) enzyme involved in the metabolism of gliclazide is not supported: amiodarone does not act on CYP2C19, but also as a CYP3A4 inhibitor.
- No cases reports have ever been reported in clinics with regards to amiodarone and gliclazide, whereas this combination might have been frequent in cardiovascular patients.

Regarding fluconazole, the main remarks are the following:

- It is surprising that this substance was not subject to a specific comment in the provided analysis, since it is normally the usual, real CYP2C9 inhibitor.
- In 14 diabetic women receiving either gliclazide or glibenclamide and given fluconazole 50mg daily for 14 days, neither hypoglycemia nor variations in their HbA1c/fructosamine were recorded. (Rowe BR et al, Safety of fluconazole in women taking oral hypoglycaemic agents. *Lancet* 1992;339:255-6.)
- Hypoglycaemia with weakness and aggressive behaviour was seen in an 56 years-old HIV-patient receiving gliclazide for 2 years and given fluconazole + cotrimoxazole, notably when the dose of fluconazole increased from 50 to 200 mg (Abad S et al Possible interaction between gliclazide, fluconazole and sulfamethoxazole resulting in severe hypoglycaemia. *BJCP* 2001;52:456-7.
- As a matter of fact, the only data showing the role of CYP2C9 in gliclazide metabolism are those reported in the latter publication, with cotrimoxazole acting also on this enzyme.

The argumentation of the Company with regards to possible interactions involving CYP2C19 only relies on extrapolations from the effect of CYP2C19 weak/intermediate inhibitors (voriconazole, omeprazole, fluoxetine, moclobemide...) towards CYP2C19 substrates (warfarin, omeprazole, mephenytoin, lansoprazole...).. In this view, reference is sometimes made to the FDA Guideline

However, we do not consider that making such indirect rationales is a strong evidence of CYP2C19 involvement of CYP2C19 in gliclazide metabolism. Actually, omeprazole acts both on CYP3A4 and CYP2C19, but why should an increase of 65% of clobazam metabolism by omeprazole implies that CYP2C19 plays a significant role in gliclazide metabolism? Why a 4-fold increase of omeprazole exposure by voriconazole (both a CYP3A4/2C19 inhibitor) might raise the same conclusion?

All the rationale is done as such. It strongly evokes the assumptions on an assumed (but never shown) reduced effect of clopidogrel from drugs the PK of which varied with omeprazole.

An analysis of non-published cases reports presenting with hypoglycaemia and coded “drug interaction”, are rather due the introduction/co-administration of other antidiabetics in three cases: (S11010024/sitagliptin – S12002506/metformin – S13003946/vildagliptin and metformin).

Only one case (S21000069) is in favour of a possible role of the double introduction of amiodarone + warfarin (for AF) in generating the hypoglycaemic event.

The literature is very sparse with regards to this interaction and the reported cases of hypoglycaemia or PK variations ever reported with sulfonylureas remain modest and anecdotal, particularly in view of their use for decades.

#### Discussion

Compte tenu de ces éléments, le groupe de travail n'est pas favorable à l'introduction d'une précaution d'emploi entre le gliclazide en particulier, voire les sulfonylurées en général, et l'amiodarone ou encore le voriconazole.

De même qu'il ne souhaite pas voir de mention sur le rôle des inhibiteurs/inducteurs du CYP2C9/2C19 (sans même que soient précisés lesquels...) dans la rubrique 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques ».

<b>Question posée</b>	Le GTIAM est-il favorable avec la proposition du laboratoire ?	
<b>Votes</b>	10	
Nombre de votants sur nombre global		10
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		10
Nombre d'abstention		0
<b>Avis relatif à la question posée</b>	DEFAVORABLE.	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>
	L'interaction n'est pas retenue.	