

Numero unique de document :GT222014013

Date document : 05/05/2014

Direction de l'Evaluation

Pôle : Clinique /AMM

Personne en charge : Stéphanie Hueber

## GT Interactions Médicamenteuses

### N° GT222014013

Séance du 17 Février 2014 de 14h à 18h en salle 15-Bâtiment A

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Elisabeth MASSOU dit BOURDET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Pascale LAINE-CESSAC	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Bernard PRADINES	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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Thierry VIAL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Stéphanie Hueber	Evaluateur/secrétaire/rédacteur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Béatrice Saint-Salvi	Référent	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : mentionner pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication Mentionner Oui non	Liens DPI Mentionner Oui non
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>				
1.1	Adoption de l'ordre du jour	SH	Pour adoption	<b>non</b>	<b>non</b>
1.2	CR du GT IAM n° 2220131 Séance du 23-09-2013	SH	Pour adoption	<b>non</b>	<b>non</b>
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>				
2.1	Vaccin antiamarile et immunosuppresseurs	SH	Pour discussion	<b>non</b>	<b>non</b>
2.2	Secnidazole et prise de boissons alcoolisées ou de médicaments	SH	Pour discussion	<b>non</b>	<b>non</b>

	contenant de l'alcool				
2.3	Furosémide et azathioprine	SH	Pour discussion	non	non
2.4	Aprépitant et contraceptifs oraux	SH	Pour discussion	non	non
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>				
3.1					
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>				
4.1	Exjade (déférasirox)	SH	Pour discussion	non	non
<b>5.</b>	<b>Tour de Table</b>				

### Déroulement de la séance

<b>2.1 Nom du dossier</b>	Vaccin anti-amarile et immunosuppresseurs
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input 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 checked="" type="checkbox"/>

### Présentation de la problématique

D'après différentes sources de recommandations internationales (ACIP) et nationales (HCSP), la vaccination par un vaccin vivant atténué est formellement contre-indiquée en cas de traitement par des médicaments immunosuppresseurs, incluant aussi les anti-TNF- $\alpha$  et la corticothérapie prolongée à fortes doses :

Extrait des recommandations de l'ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices):

« YF vaccine is contraindicated for person whose immunologic response is either suppressed or modulated by current or recent radiation therapies or drugs. Drugs with known immunosuppressive or immunomodulatory properties include high-dose systemic corticosteroids, alkylating drugs, antimetabolites, TNF- $\alpha$  inhibitors (e.g., etanercept), IL-1 blocking agent (e.g., anakinra), and other monoclonal antibodies targeting immune cells (e.g., rituximab, alemtuzumab). No specific data exist on the use of YF vaccine in persons receiving these therapies. However, these persons are presumed to be at an increased risk for YF vaccine-associated serious adverse events, and the use of live attenuated vaccines in these persons is contraindicated according to the package insert for most of these therapies »

Les recommandations du HCSP (haute conseil de la santé publique) sur la vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques (rapport 2012) contre-indiquent les vaccins vivants atténués chez les sujets immunodéprimés et chez les patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique. Le Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) d'avril 2013 portant sur les recommandations vaccinales applique les préconisations du HCSP :

« De façon générale, les immunodéprimés ne doivent pas recevoir de vaccins vivants (viraux ou bactériens) en raison du risque de survenue de maladie infectieuse vaccinale. Cependant, ces vaccins peuvent être envisagés dans certaines situations et au cas par cas, après avoir confronté le risque de la vaccination d'une part, et le risque de la maladie infectieuse que l'on cherche à prévenir d'autre part ».

Un tableau récapitulatif indique une contre-indication aux vaccins vivants atténués (fièvre jaune, ROR, BCG, varicelle, grippe vivant atténué) chez les patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique. Toutefois pour la corticothérapie, il est précisé que « chez les patients traités par corticothérapie à une posologie  $\leq 10$  mg/j d'équivalent-prednisone (ou  $\leq 2$  mg/kg/j chez l'enfant et  $< 20$  mg/j chez l'enfant de plus de 10 kg) et ne recevant pas de traitement immunosuppresseur et/ou de biothérapie, la

vaccination par un vaccin vivant peut être réalisée. Pour des posologies supérieures à 10 mg/j d'équivalent-prednisone (ou > 2 mg/kg/j chez l'enfant ou > 20 mg/j chez l'enfant de plus de 10 kg) : la vaccination reste possible seulement si la corticothérapie est prescrite depuis moins de deux semaines (sauf pour les « bolus » de corticoïdes, qui contre-indiquent l'administration d'un vaccin vivant durant les trois mois qui suivent ».

<b>Question posée</b>	Harmonisation du thesaurus avec les recommandations internationales	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12
Nombre d'avis favorables		12
Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		
<b>Avis relatif à la question posée</b>	Favorable.	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>
	<p>Le GTIAM est FAVORABLE à une contre-indication entre les vaccins vivants atténués et les médicaments immunosuppresseurs tels que ciclosporine, tacrolimus, évérolimus, sirolimus, anti-TNF et corticothérapie à fortes doses (posologies supérieures à 10 mg/j d'équivalent-prednisone (ou &gt; 2 mg/kg/j chez l'enfant ou &gt; 20 mg/j chez l'enfant de plus de 10 kg) et prolongée plus de deux semaines, sauf pour les « bolus » de corticoïdes, qui contre-indiquent l'administration d'un vaccin vivant durant les trois mois qui suivent.</p> <p>Les libellés proposés sont :</p> <p>VACCIN VIVANTS ATTÉNUÉS            + IMMUNOSUPPESSEURS (CICLOSPORINE, TACROLIMUS, ÉVÉROLIMUS, SIROLIMUS, MYCOPHENOLATE MOFETIL, MYCOPHENOLATE SODIQUE)            + ANTI-TNF ALPHA (ADALIMUMAB, ETANERCEPT, INFlixIMAB, CERTOLIZUMAB PEGOL, GOLIMUMAB)</p> <p><i>Risque de maladie généralisée éventuellement mortelle.</i>  <u>CONTRE-INDICATION pendant les 3 mois suivant l'arrêt du traitement</u></p> <p>VACCIN VIVANTS ATTÉNUÉS            + GLUCOCORTICOÏDES (SAUF HYDROCORTISONE EN TRAITEMENT SUBSTITUTIF) ET À L'EXCEPTION DES VOIES INHALÉES ET LOCALES</p> <p>Pour des posologies supérieures à 10 mg/j d'équivalent-prednisone (ou &gt; 2 mg/kg/j chez l'enfant ou &gt; 20 mg/j chez l'enfant de plus de 10 kg) pendant plus de deux semaines et pour les « bolus » de corticoïdes:  <i>Risque de maladie généralisée éventuellement mortelle.</i>  <u>CONTRE-INDICATION pendant les 3 mois suivant l'arrêt de la corticothérapie</u></p>	

<b>2.2 Nom du dossier</b>	Secnidazole et prise de boisson alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input 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 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"/>

**Présentation de la problématique**

Le Comité Technique de Pharmacovigilance a alerté sur un cas d'effet antabuse probablement lié à une interaction avec le secnidazole. L'effet est survenu lors de la consommation d'alcool qui a eu lieu 24h après la prise de monodose de secnidazole. Le CTPV a jugé qu'il était nécessaire de revoir dans l'AMM de Secno<sup>®</sup> la durée pendant laquelle l'alcool doit être évité.

**Question posée**

La question se pose d'étendre cette révision du temps pendant lequel la prise d'alcool est à éviter pour tous les médicaments induisant un effet antabuse et cités dans le Thesaurus.

**Votes**

Nombre de votants sur nombre global	12
Nombre d'avis favorables	12
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	

**Avis relatif à la question posée**

Favorable

*Avis majoritaires**Avis minoritaires***Proposition d'action :****Par****Échéance**

Le GTIAM propose de compléter l'actuelle conduite à tenir en préconisant de tenir compte de l'élimination complète du produit avant la reprise d'alcool. Par conséquent le libellé corrigé est le suivant :

**ANTABUSE (MÉDICAMENTS PROVOQUANT UNE RÉACTION)**

+ ALCOOL (BOISSON OU EXCIPIENT)

Effet antabuse (chaleur, rougeurs, vomissements, tachycardie).

Association déconseillée

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. **Tenir compte de l'élimination complète des médicaments en se référant à leurs demi-vies avant la reprise de boissons alcoolisées ou du médicament contenant de l'alcool.**

**2.3 Nom du dossier**

Furosémide et azathioprine

Dossier thématique

Dossiers Produits – Substances (National)

Dossiers Produits – Substances (Europe)

Numéro de dossier NL

**Critères de passage**

Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques

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

Le CRPV de Limoge a rapporté un cas marquant (LM-13-025) d'interaction suspectée entre le furosémide (Lasilix<sup>®</sup>) et l'azathioprine (Imurel<sup>®</sup>). Il s'agissait d'un homme de 53 ans atteint d'un syndrome de Churg et Strauss et qui développa une neutropénie suite à l'administration du furosémide et de l'azathioprine. Le mécanisme évoqué est une inhibition de cette enzyme par le furosémide.

Une recherche dans la BNPV a abouti à 3 cas supplémentaire de neutropénies survenant chez des patients traités de façon concomitante par azathioprine et furosémide mais dont la chronologie et le descriptif ne permettent pas de conclure.

Syndrome de Churg et Strauss depuis début 2012 traité par cyclophosphamide et corticothérapie. En juillet 2012, relais du cyclophosphamide par azathioprine (125 mg/j) associé à furosémide (80 mg/j). Polynucléaires neutrophiles (PNN) normaux au début de l'association puis diminution progressive à partir de J3 de l'association, remontée spontanée des PNN après 2 mois d'association (possible problème d'observance du patient) puis nouvelle diminution avec nadir des PNN à 0,61 G/l au 5<sup>ème</sup> mois. Diminution de l'azathioprine à 100 mg/j au 7<sup>ème</sup> mois avec remontée des PNN à 3,8 G/l. Pas de déficit en TPMT identifié sur le génotypage.

### Commentaire

*Les neutropénies sont fréquentes avec l'azathioprine et rares avec le furosémide. La survenue rapide de la neutropénie en l'absence de déficit en TPMT soulève la question d'une inhibition de la TPMT par le furosémide. Les incertitudes concernant l'observance pourraient expliquer la normalisation spontanée des PNN mais compliquent l'interprétation correcte de ce cas. Dans la littérature, deux publications expérimentales évoquent un effet inhibiteur du furosémide sur la TPMT (Lennard L. 1998 and Xin. 2005).*

Une recherche dans la BNPV a identifié 3 cas supplémentaires de neutropénies survenant chez des patients traités de façon concomitante par azathioprine et furosémide.

### Description des cas:

#### 1/ Cas 2012-04-00014042

Patient de 64 ans traité par rituximab et azathioprine pour une polyarthrite rhumatoïde avec vascularite et par sulfaméthoxazole/triméthoprime en prévention de la pneumocystose. Les traitements associés comportaient notamment de l'esoméprazole et du furosémide. Rituximab débuté en 11/2010. Survenue d'une agranulocytose entre 08 et 09/2011, réversible sous G-CSF et après l'arrêt de l'association azathioprine et sulfaméthoxazole/triméthoprime. En 11/2011, nouvelle administration de 2 perfusions de rituximab (2 g) et constat d'une nouvelle agranulocytose environ 4,5 mois après, régressive après G-CSF.

*Commentaire : ce cas d'agranulocytose récidivante est à mettre en relation avec le rituximab.*

#### 2/ Cas TO20070119(0)

Patient de 34 ans traité notamment par azathioprine (du 06/04/2007 au 03/05/2007) et furosémide. Survenue d'une agranulocytose fébrile le 03/05/2007, régressive à l'arrêt de l'azathioprine seule et sous G-CSF.

*Commentaire: l'agranulocytose semble être imputable à l'azathioprine. De plus, comme le furosémide n'est pas arrêté, il est difficile de savoir si l'association azathioprine/furosémide a précipité ou non la survenue de cet événement.*

#### 3/ Cas NC8900350(0)

Patient de 76 ans qui présente une agranulocytose le 24/08/1989 alors qu'il reçoit azathioprine depuis 1 mois et furosémide depuis 2 ans.

Commentaire : Comme précédemment, seule l'azathioprine a été arrêtée. Le délai de survenue de 1 mois est évocateur de sa responsabilité et ce cas ne permet pas de conclure à une interaction.

Réf. :

- Lennard L. Clinical implications of thiopurine methyltransferase optimization of drug dosage and potential drug interactions. Ther Drug Monit 1998;20 527-31.

- Xin H-W and al. Thiopurine S-methyltransferase as a target for drug interactions. Eur J Clin Pharmacol 2005;61:395-398.

<b>Question posée</b>	Quel est l'avis du GTIAM ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12
Nombre d'avis favorables		12
Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		
<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>
	Dans la mesure où cette association n'est probablement pas exceptionnelle, l'identification de 4 cas, dont 1 clairement relié à une autre cause médicamenteuse et 3 ne permettant pas de conclure formellement à une interaction médicamenteuse, le GTIAM propose de ne pas mentionner cette interaction. Une réinterrogation de la BNPV est proposée sans préciser l'effet indésirable.	
<b>2.4 Nom du dossier</b>	Aprépitant et contraceptifs oraux	
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	

<b>Critères de passage</b>	
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"/>

<b>Présentation de la problématique</b>
<p>L'interaction entre l'aprépitant et les contraceptifs oestroprogestatifs n'est pas mentionnée dans le Thésaurus. Une étude clinique montre une diminution allant jusqu'à 64% des concentrations d'éthinylestradiol (EE) et de 60% de noréthindrone..</p> <p>✓ Oestroprogestatifs</p> <p>L'interaction est mentionnée dans le RCP d'aprépitant et reprise dans les recommandations anglaises sur les interactions de la contraception hormonale (1) en orientant vers une contraception non hormonale. Trois études non publiées du laboratoire sont citées dans le Stockley's :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. La prise d'aprépitant 100mg/j pendant 14 jours en association avec une pilule oestroprogestative (EE 35µg / norethisterone 1mg), diminue l'AUC de l'EE de 43% et de la noréthistérone de 8%.</li> <li>2. La prise d'aprépitant selon le protocole plus « traditionnel » (125mg J1 puis 80mg à J2 et 80mg à J3) débuté au 8<sup>ème</sup> d'un cycle de contraception par EE 35µg et noréthistérone 1mg, entraîne une diminution de 19% de l'AUC de l'EE dès le J2 de l'aprépitant (AUC noréthistérone inchangée) et une diminution des taux résiduels allant jusqu'à 64% pour l'EE et 60% pour la noréthistérone entre J9 et J21 du cycle (soit J2 à J13 de la prise d'aprépitant) .</li> <li>3. Une prise unique de 40mg d'aprépitant au 8<sup>ème</sup> jour d'un cycle de contraception par EE et norgestimate entraîne une diminution de l'AUC de l'EE de 29% à J12 (il n'est pas précisé si c'est du cycle ou de la prise d'aprépitant ) et une augmentation de 18% du métabolite du norgestimate à J8.</li> </ol> <p>Dans le RCP de l'aprépitant, seule l'étude 2 est mentionnée avec comme recommandation : » « <i>L'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être réduite pendant l'administration d'Emend et au cours des 28 jours qui la suivent. Des méthodes alternatives de contraception non hormonale doivent être utilisées au <u>cours du</u></i></p>

**traitement par Emend et pendant les 2 mois qui suivent la dernière prise d'Emend. »**

- ✓ Contraception progestative d'urgence et contraception microprogestative (lévonorgestrel, désogestrel, étonogestrel)

Bien qu'il n'y ait pas d'étude spécifique disponible, le RCP de ces progestatifs mentionne l'interaction avec les inducteurs puissants du CYP3A4 sans que soit signalé l'aprépitant.

Les recommandations anglaises incluent l'aprépitant dans la liste des inducteurs enzymatiques du CYP3A4.

- ✓ Effet de l'aprépitant sur le CYP3A4

Deux études anciennes utilisant le midazolam PO ou IV comme marqueur ont montré :

- avec le midazolam PO, un effet inhibiteur modéré sur le CYP3A4 entre J1 et J5 d'un traitement par aprepitant (125mg J1 puis 80mg/j J2 à J5). Le ratio moyen des AUC est de 2,27 [IC90% : 1.64-3.14] à J1 et de 3,3 [IC90% :2.39-4.56] à J5.(2)

- avec le midazolam IV, un effet inhibiteur faible sur le CYP3A4 à J4 d'un traitement de 3 jours d'aprepitant (125/80/80). Le ratio moyen des AUC est de 1,25 [IC90% : 1.09-1.42](3). Un effet inducteur modeste du CYP3A4 est observé à J8 d'un traitement de 3 jours d'aprepitant (125/80/80) avec un ratio moyen des AUC de 0,81 [IC90% :0.71-0.92]. A J15, la cinétique du midazolam n'est plus modifiée.

Cet effet biphasique de l'aprépitant est expliqué par les auteurs par le fait qu'il s'agit d'un substrat du CYP3A4 qui diminue le métabolisme des autres substrats donnés simultanément, puis, par un mécanisme d'auto-induction, entraîne ensuite un effet inducteur modeste qui disparaît environ 2 semaines après l'arrêt de l'aprépitant.

Réf. :

1. Drug interaction with hormonal contraception [Internet]. [cité 29 janv 2014]. Disponible sur: <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUguidancedruginteractions hormonal.pdf>
2. Majumdar AK, McCrean JB, Panebianco DL, Hesney M, Dru J, Constanzer M, et al. Effects of aprepitant on cytochrome P450 3A4 activity using midazolam as a probe. Clin Pharmacol Ther. août 2003;74:150-156.
3. Shadle CR, Lee Y, Majumdar AK, Petty KJ, Gargano C, Bradstreet TE, et al. Evaluation of potential inductive effects of aprepitant on cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity. J Clin Pharmacol. mars 2004;44:215-223.

Question posée	Quelle est l'avis du GTIAM?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12
Nombre d'avis favorables		12
Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		
<b>Avis relatif à la question posée</b>	FAVORABLE	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>
	AVIS FAVORABLE pour retenir une précaution d'emploi entre l'aprépitant et les contraceptifs oraux. Le libellé proposé est le suivant :	
	<b>APREPITANT</b> + ESTROPROGESTATIFS CONTRACEPTIFS + PROGESTATIFS CONTRACEPTIFS (SAUF STÉRILET) <i>Diminution des concentrations de l'estroprogestatif ou du progestatif, avec risque de moindre efficacité contraceptive.</i> <u>Précaution d'emploi</u> <i>Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.</i>	

2.2 Nom du dossier	EXJADE (déférasirox)
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" 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

### 1/ Déférasirox et busulfan

Le déférasirox, commercialisée en France depuis 2006 (procédure centralisée France Rapporteur et Italie Co-rapporteur), est chélateur du fer administré par voie orale et indiqué dans le traitement de la surcharge en fer secondaire à des transfusions sanguines fréquentes (6 ans) ou lorsque le traitement par Désféral® (déféroxamine) est contre-indiqué (> 2 ans), et, depuis 2013, chez les patients thalassémiques non dépendants des transfusions (10 ans).

En août 2013, suite à la publication d'un cas clinique sur une éventuelle interaction entre le busulfan et le déférasirox, avec comme conséquence des concentrations supratherapeutiques de busulfan, l'ANSM (pôle clinique/ Interactions médicamenteuses) s'est prononcé défavorable à la retenue de l'interaction.

En septembre, dans son rapport du suivi national de pharmacovigilance d'Exjade, le CRPV de Paris HEGP s'est prononcé favorable à la mention de cette interaction dans le RCP d'Exjade.

#### **Résumé du cas publié**

Patiente de 59 ans avec anémie réfractaire recevant fludarabine et busulfan pour conditionnement en vue d'une allo-transplantation de cellules souches. Du déférasirox est débuté 10 jours avant l'administration d'une dose test de busulfan (0,8 mg/kg). Alors que l'ASC cible du busulfan est de 1200 µM min, la dose test (48 mg) conduit à une ASC de 1868 µM min. Sur la base de ces résultats, elle reçoit pour le conditionnement une dose de 124 mg alors que le déférasirox est arrêté depuis 15 jours. Après la première dose, l'ASC calculée est à 4692 µM min, inférieure à la cible de 4800 µM min (extrait du suivi national de pharmacovigilance sept 2013 pour Exjade)

### 2/ Déférasirox et lithium

Dans son rapport du suivi national de pharmacovigilance, le CRPV de Paris-HEGP rapport qu'il n'exclut pas une diminution de la biodisponibilité du lithium en cas d'association au déférasirox. Ceci fait suite à un cas bien documenté d'un patient de 61 ans traité par Térallithe® pour une psychose maniacodépressive et qui a présenté 4 mois après l'introduction d'Exjade dans un contexte de bétathalassémie une diminution de la lithiémie avec décompensation de la PMD. Le relais d'Exjade® par Desféral® a permis une normalisation de la lithiémie (PC20080256).

<b>Question posée</b>	A partir des données soumises, quel est l'avis du GTIAM sur l'association entre le déférasirox et le busulfan ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12
Nombre d'avis favorables		12
Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		
<b>Avis relatif à la question posée</b>	Favorable	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>
	Malgré l'absence de conséquence clinique et de la publication d'un seul cas, le GTIAM admet que la diminution de 2 fois de la clairance du busulfan après initiation du déférasirox est significative. Dans la mesure où la probabilité d'association de ces deux médicaments est faible, ce seul cas peut suffire à alerter le prescripteur. Le GTIAM propose s'en tenir à une association à	



	<p>prendre en compte entre le busulfan et le déférasirox.</p> <p>Le libellé est le suivant :</p> <p>DÉFÉRASIROX</p> <p>+ BUSULFAN</p> <p><i>Risque d'augmentation de la toxicité du busulfan par diminution de sa clairance par le déférasirox.</i></p> <p>A prendre en compte</p>
--	--

<b>Question posée</b>	A partir des données soumises, quel est l'avis du GTIAM sur l'association entre le déférasirox et le lithium ?	
<b>Votes</b>		
	Nombre de votants sur nombre global	12
	Nombre d'avis favorables	12
	Nombre d'avis défavorables	
	Nombre d'abstention	
<b>Avis relatif à la question posée</b>	Défavorable. Des données complémentaires ont été demandées au laboratoire.	
	<i>Avis majoritaires</i>	
	<i>Avis minoritaires</i>	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>