

Numero unique de document :GT222014023

Date document : 30/09/2014

Direction de l'Evaluation

Pôle : Clinique /AMM

Personne en charge : Stéphanie Hueber

GT Interactions Médicamenteuses

N° GT22201402 3

Séance du 23 juin 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Elisabeth MASSOU dit BOURDET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Elisabeth POLARD	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 Hafedh MAROUANI	Evaluateur scientifique	<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 : <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
1.	Introduction				
1.1	Ordre du Jour		Pour adoption	non	
1.2	CR du GT IAM n° 22201401 Séance du 17-02-2014		Pour adoption	non	
2.	Dossiers thématiques				
2.1	Acide fusidique et inhibiteurs de	SH	Pour discussion	non	non

	l'HMGC _o -A réductase				
2.2	Méthotrexate et inhibiteurs de la pompe à protons	SH	Pour discussion	non	non
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
3.1	Dossier Météoxane® (siméticone/phloroglucinol)		Pour discussion	non	non
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
4.1	Dossier Prozac® (fluoxétine)	SH	Pour discussion	non	non
4.2	Dossier Subutex® (buprénorphine)	MT	Pour discussion	non	non
4.3	Dossier Sancuso® (granisétron)	SH	Pour discussion	non	non
5.	Tour de Table				

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, le secrétaire de séance ouvre la séance. Il rappelle 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'intérêts (lien de type 2 ou 3) avec les dossiers à l'ordre du jour de la séance n'a été répertorié par le gestionnaire de séance. De même qu'aucun liens d'intérêts mineurs (liens de type 1) ont été répertoriés pour un membre, ces liens ne sont pas susceptibles d'entraîner une situation de conflit d'intérêts et ce membre pourra participer aux débats sur le dossier concerné ainsi qu'au vote. 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 répertorié.

Le secrétaire de séance rappelle que la déclaration publique d'intérêts doit être actualisée dès l'existence d'un nouveau lien d'intérêts 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'intérêts des membres de ce groupe est mis à disposition et consultable pendant cette séance.

1. 2 Adoption du CR du GTIAM 222014-01

1.3 Prérequis

Un vote à l'unanimité est indispensable pour retenir une interaction (avis favorable) ou ne pas retenir une interaction (avis défavorable).

2.1 Nom du dossier	Acide fusidique et inhibiteurs de l'HMGC _o -A réductase
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"/>

Références documentaires :

- Bellosta S. and al. Statin drug interactions and related adverse reactions. Expert Opin Drug Saf (2012) 11 (6):933-945.
- Fiche CIOMS BNPV

Présentation de la problématique

Suite à l'enregistrement d'un cas de rhabdomyolyse ayant eu une issue fatale, une interaction à deux niveaux avait été retenue au GTIAM 94 avec les statines selon la durée du traitement par l'acide fusidique : une contre-indication pour un traitement < à 10 jours et une association déconseillée pour une durée > à 10 jours.

Toutefois, dans un souci de clarté, le libellé de cette IAM a été modifié au GTIAM 96. Les 2 niveaux de contrainte CI/AssDec sont assortis non plus des durées de traitement (< ou > 10 jours, respectivement) mais des indications en clair : cutanées et ostéoarticulaires.

Depuis, 2 nouveaux cas de décès suite à une rhabdomyolyse ont été signalés en février et mai dernier.

Commentaires évaluateur ANSM

i/ Aspect mécanistique

D'après une revue générale Bellosta S.* sur les effets indésirables avec les statines et notamment les rhabdomyolyses, les statines ont des points communs sur leur pharmacocinétique:

- elles sont toutes glucuronidées dans une proportion qui reste inconnue. Cependant, aucune donnée n'a été retrouvée sur un quelconque effet inhibiteur de l'acide fusidique sur les UGTs, ce qui rend ce mécanisme très hypothétique,
- toutes sont substrats de l'OATP1B1, transporteur hépatique d'influx qui permet l'entrée de la statine dans l'hépatocyte. Or, une récente étude in vitro avec la rosuvastatine a montré que l'acide fusidique inhibait ce transporteur (IC50=2,9µM).
- rosuvastatine, atorvastatine, fluvastatine et pravastatine sont également des substrats du transporteur d'efflux BCRP (localisé au niveau intestinal et biliaire). Or, une récente étude in vitro avec la rosuvastatine a montré que l'acide fusidique inhibait ce transporteur (IC50=291µM).

ii/ Questions soulevées en interne

- quelles sont les alternatives proposées sans augmenter la perte de chance du patient en terme de diminution du risque de morbidité cardio-vasculaire, et sachant qu'une association déconseillée est une contre-indication relative ?
- Quelle surveillance proposer en plus de celle qui est déjà proposée pour toutes les statines, interaction ou pas ?
- Combien de temps peut-on arrêter une statine ?

A noter que le PhVWP (ex-Pharmacovigilance Working Party remplacé par le PRAC) avait recommandé en juillet 2011 une précaution d'emploi et mise en garde recommandant l'arrêt du traitement par statine en cas d'association avec l'acide fusidique. Il avait également préconisé un « wash-out » de 7 jours entre l'arrêt de l'acide fusidique et la reprise du traitement par statine."

Cette mise en garde était proposée pour le RCP de l'acide fusidique et il avait été suggéré qu'un libellé similaire soit introduit dans le RCP de l'ensemble des statines

iii/ Notification de l'interaction dans les différents RCP

Seule l'acide fusidique mentionne l'interaction telle qu'elle est libellée dans le Thesaurus. Pour les statines, leurs AMM sont européennes :

	Libellé en 4.5	Procédure AMM
Simvastatine	Le risque d'atteinte musculaire peut être accru par l'administration concomitante d'acide fusidique et d'une statine dont la simvastatine. Des cas isolés de rhabdomyolyse ont été rapportés avec la simvastatine. Un arrêt temporaire du traitement peut être envisagé. Si cela s'avère nécessaire, les patients traités par acide fusidique et simvastatine seront étroitement surveillés (voir rubrique 4.4).	Zocor, RMP/UK
Atorvastatine	Aucune étude d'interaction entre l'atorvastatine et l'acide fusidique n'a été réalisée. Comme avec les autres statines, en cas d'association d'atorvastatine et d'acide fusidique, des événements musculaires, incluant des rhabdomyolyses, ont été rapportés depuis la commercialisation. Le mécanisme de cette interaction est inconnu. Une surveillance étroite des patients doit être mise en place et le traitement par atorvastatine devrait être temporairement suspendu.	Tahor, RMP/DE
Rosuvastatine	Variation européenne en cours pour ajouter une association déconseillée. Mécanisme possible inhibition de BCRP par acide fusidique, rosuvastatine un substrat de BCRP.	Crestor, RMP/NL
Pitavastatine	Des cas d'affections musculaires graves tels qu'une rhabdomyolyse, dus à une interaction entre l'acide fusidique et les statines ont été observés. Il est recommandé de suspendre temporairement la pitavastatine pendant toute la durée d'un traitement par l'acide fusidique	RMP/ UK Non commercialisé en France.
Fluvastatine et pravastatine	Aucune mention.	Elisor RMP/FR Lescol RMP/DE

RMP : procédure de reconnaissance mutuelle/ pays rapporteur

Avis GTIAM

Face à ces 2 nouveaux cas, le GTIAM propose de renforcer le niveau de cette interaction et de contre-indiquer l'association d'une statine avec l'acide fusidique et cela, indépendamment de l'indication de cette dernière. Toutefois, et afin de ne pas bloquer les médecins dans leur pratique, deux nouvelles questions ont été posées par le GTIAM (et dont la réponse permet de clarifier les questions préalablement soulevées en interne) à des spécialistes :

1/ quelle est la durée moyenne et maximale d'un traitement par acide fusidique en cas d'infection ostéoarticulaire ?

Réponse apportée

Si c'est une infection précoce avec lavage : 6 semaines. Si c'est une infection ostéo-articulaire

(IAO), la durée du traitement est très variable. Selon les cas de quelques semaines à plusieurs mois (6-12). La fucidine est un antistaphylococcique mineur actif sur les SAMS et toujours d'association. Il est de moins en moins utilisé dans les IOA.

2/ Quelle est la perte de chance pour un patient en cas d'arrêt prolongé d'une statine selon qu'il s'agit d'une prévention primaire ou secondaire, et à partir de quelle durée d'arrêt de la statine cette perte de chance est « significative » ?

Réponse apportée

Le bénéfice des statines sur la réduction du risque CV est bien démontré à un an et qu'un arrêt de traitement pendant plus de 6 mois exposerait à une majoration non négligeable du risque d'accidents vasculaires majeurs ou de décès de cause vasculaire.

Question posée	Quelles recommandations supplémentaires propose le GTIAM suite à l'enregistrement de ces deux nouveaux cas ?	
Notes		
Nombre de votants sur nombre global		12
Nombre d'avis favorables		12
Nombre d'avis défavorables		aucun
Nombre d'abstention		
Avis relatif à la question posée	<p>Le GTIAM est FAVORABLE pour contre-indiquer l'association de l'acide fusidique avec les inhibiteurs de l'HMGC_oA réductase avec le libellé suivant :</p> <p>ACIDE FUSIDIQUE + INHIBITEURS DE L'HMGC_o-A REDUCTASE <i>Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyses. Arrêter le traitement par l'inhibiteur de l'HMG Co-A réductase avant d'initier un traitement par acide fusidique ou utiliser un autre antibiotique.</i> <u>CONTRE-INDICATION</u></p>	

2.2 Nom du dossier	Méthotrexate et inhibiteurs de la pompe à protons	
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

Fiche CIOMS BNPV

Présentation de la problématique

Au GTIAM 87 a été retenue une association déconseillée entre le méthotrexate (MTX) (pour des doses hebdomadaire > 20 mg) et les IPP.

Suite à un cas grave de pancytopénie (cas LY20140334) survenue chez un patient de 70 ans, la question a été soulevée au CTPV de mars de contre-indiquer l'association pendant la cure de MTX

(fortes doses).

Or, au cours du GTIAM quelques membres ont apporté des publications retrouvées dans la littérature et qui semblent montrer des résultats opposés sur cette association. Par conséquent, il a été décidé lors de la séance que la retenue de la contre-indication était prématurée. Des recherches complémentaires sont nécessaires avant de statuer.

Le CRPV de Lyon s'est proposé d'approfondir ce sujet qui sera discuté lors dans un prochain GT.

Question posée	Le GTIAM est-il favorable à contre-indiquer l'association du méthotrexate fortes doses avec les inhibiteurs de la pompe à protons ?	
Votes		
	Nombre de votants sur nombre global	
	Nombre d'avis favorables	
	Nombre d'avis défavorables	
	Nombre d'abstention	
Avis relatif à la question posée	A STATUER	
	<i>Avis majoritaires</i>	
	<i>Avis minoritaires</i>	
Proposition d'action :	Par	Échéance
	A l'issu de la séance le GTIAM propose qu'une synthèse soit faite sur cette interaction pour le prochain groupe, prenant en compte ces données, avant de décider d'une éventuelle contre-indication	

2.3 Nom du dossier	Météoxane® (siméticone/phloroglucinol)
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" 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 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 :

- Fiche CIOMS de la BNPV

Présentation de la problématique

Le CRPV de Strasbourg a été sollicité le 22 mai 2014 pour l'évaluation de l'interaction entre la lévothyroxine et le Météoxane® (siméticone, phloroglucinol) notamment le siméticone suite de la présentation d'un cas marquant par le CRPV d'Amiens au comité technique de pharmacovigilance du 21 mai 2013. Cette interaction imputait notamment le siméticone

Le cas AM20130361 relève une augmentation des taux de TSH chez une patiente de 73 ans parfaitement bien substituée depuis des années par du Lévothyrox® 75µg suite à une thyroïdectomie pour goître nodulaire.

La TSH est à 10,7 à mU/mL 4 semaines après l'introduction de Météoxane® (siméticone, phloroglucinol).

Un second dosage réalisé 6 jours plus tard (4 mars 2013) montre une TSH de 13,87 mU/mL. L'arrêt du Météoxane

décidé devant cette soudaine élévation de la TSH. Le 15/03/2013, la valeur est en nette diminution à 6,5 mU/mL, un dernier dosage de contrôle rend compte d'une TSH à 1.42 mU/mL le 08/04/2013.

Données concernant le siméticone

Les données concernant les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques du siméticone sont assez pauvres et anciennes.

Le siméticone (dénommé polydiméthylsiloxane ou PMDS) appartient à la famille des siloxanes fluides. Le siméticone associé du diméticone et du dioxyde de silicium II est utilisé comme principe actif dans certains médicaments administrés par voie orale, oculaire et locale. Le siméticone est une substance physiologiquement inerte, n'ayant pas d'activité pharmacologique et qui agit par ses caractéristiques physico-chimiques par modification de la tension superficielle des bulles de gaz au niveau du mucus (de l'estomac et de l'intestin) en provoquant leur coalescence. La coalescence des bulles ainsi formées accélèrent le passage des gaz dans le tube digestif et favorisent leur élimination. Le siméticone possède des propriétés absorbantes, il diminuerait les flatulences digestives par modification de la tension superficielle des bulles de gaz. Il n'est pas résorbé par la muqueuse gastro-intestinale et est excrété sous forme inchangé via les fèces. L'élimination est complète en 24 heures. Il s'agit d'une huile visqueuse, translucide, inodore ayant un PM de 14000-21000.

Le siméticone est un principe actif classé comme « antifatulent » présent dans quelques anciennes spécialités, souvent en association soit avec des substances anti-acides (hydroxyde d'aluminium, etc.), soit à un adsorbant intestinal (charbon activé) soit des antispasmodiques (phloroglucinol, alvérine) soit à un antidiarrhéique ralentisseur de transit (lopéramide) ; il existe également quelques spécialités à base de siméticone seul.

Le tableau récapitulatif ci-dessous reprend les différentes spécialités ayant une AMM sur le territoire national, ainsi que leur composition exacte et le dosage quantitatif de siméticone présent dans chaque spécialité ainsi que la posologie quotidienne maximale de siméticone. Il s'agit de médicaments non soumis à prescription médicale.

Trois spécialités mentionnent une interaction avec les hormones thyroïdiennes mais cette interaction est liée au principe actif anti-acide qu'il s'agisse de sels de magnésium ou l'aluminium ou de la présence de charbon activé ou du sel de calcium présents. (Maalox®, Carbosymag®, Rennie Deflatine sans sucre®).

Aux USA, une spécialité à base de L-Thyroxine (Synthroid®) mentionne l'existence d'une interaction entre le siméticone et les hormones thyroïdiennes ; elle est basée sur des données théoriques.

La question d'une éventuelle interaction concerne également les quelques spécialités pharmaceutiques à base de diméticone utilisées également comme antifatulant.

Le siméticone est également un excipient présent dans certaines spécialités pharmaceutiques et en cosmétologie: il est utilisé comme lubrifiant hydrophobe, ajouté généralement après la granulation.

Données de la littérature

Deux cas d'interaction entre le siméticone d'une part avec la lévothyroxine et d'autre part sont retrouvés avec la carbamazépine.

De plus, un cas similaire concerne un nouveau-né de 13 jours présentant une hypothyroïdie congénitale, traitée Lévothyroxine 50 µg par jour durant les 2 premières semaines de vie, puis diminué à 25 et 50 µg, en alternance jour sur deux. Une difficulté d'équilibration a été relatée par les parents, en effet à 12 semaines, la dose était de 75 µg par jour, avec des épisodes de diminution et d'augmentation depuis les 6 semaines de la patiente. A cette date, les parents révèlent que leur fille reçoit des gouttes d'Infacol® (Siméticone) depuis ses 5 semaines de vie, à raison de 6 à 7 fois par jour, avant les repas. Infacol® a été immédiatement arrêté, et 2 semaines plus tard la TSH était de nouveau stabilisée, autorisant une prise quotidienne de 50 µg de Lévothyroxine par jour. (Balapataben 2011)

A l'inverse, il a été retrouvé dans la littérature une interaction rapportant une augmentation des taux de carbamazépine suite une interaction entre le siméticone et la carbamazépine (Guneyssel, 2008)

Aucun argument ne permet d'évoquer ni de retenir une interaction entre le Phloroglucinol et le Lévothyrox.

Bien que nous ayons connaissance de ces 2 cas d'augmentation de la TSH chez des patients sous Lévothyroxine et siméticone, il faut également souligner que la biodisponibilité orale de la levothyroxine varie entre 62 et 83% et qu'elle est très diminuée par le repas. L'absorption est maximale à jeun, d'où la prise nécessaire de la lévothyroxine 30 minutes le matin à jeun avant tout repas. Il faut également souligner l'extrême variabilité interlaboratoire des mesures des taux sanguins de THS.

Par contre les auteurs rapportant un surdosage en carbamazépine suite à une exposition à du siméticone évoquent un effet au niveau de l'absorption mais sans aucune autre précision. Soulignons que cette interaction va dans le sens inverse de celle rapportée avec la lévothyroxine.

Deux études d'interaction entre le siméticone et d'autres molécules ont été réalisées :

- Olive et al (1993) a étudié chez 6 volontaires sains l'effet du diméticone sur l'éthylbiscoumacetate en
- cross over en dose unique. La Cmax de l'éthylbiscoumacetate est augmentée de manière significative
- (40,3 mg/l versus 31 mg/l) mais l'aire sous la courbe n'est pas modifiée. Les autres paramètres cinétiques

sont pas modifiés. Les auteurs préconisent des études complémentaires

- Presle et al (1998) a étudié l' effet du diméticone sur le ketoprofène pris par voie orale chez 12 volontaires
- sains en cross over. On note une diminution du Cmax des 2 énantiomères du kétoprofène mais
- aucune répercussion sur la biodisponibilité du kétoprofène n'est mise en évidence

Les instances réglementaires canadiennes ont communiqué auprès du grand public sur les produits ayant une action antifatulente ; ils n'ont pas mentionné d'interaction avec le siméticone. Par ailleurs, l'interrogation de la base nationale de pharmacovigilance n'a pas été possible le 22 juin 2014.

Conclusion

Nous disposons de deux observations mentionnant une interaction entre la lévothyroxine et le simeticone mais ceci est à interpréter en tenant compte des modifications de biodisponibilité de la lévothyroxine et des importantes variations de dosage de la TSH. Deux études de cinétiques réalisées avec d'autres molécules apportent des arguments contradictoires et insuffisants.

Il n'existe pas à l'heure actuelle d'arguments pour établir cette interaction et des données supplémentaires seraient nécessaires.

Question posée	Le GTIAM est-il favorable ou défavorable à la retenue d'une interaction entre la lévothyroxine et la siméticone ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		12
Nombre d'avis favorables		
Nombre d'avis défavorables		12
Nombre d'abstention		
Avis relatif à la question posée	DEFAVORABLE.	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance
2.4 Nom du dossier	Fluoxétine et médicaments susceptibles de donner des Torsades de pointes	
Dossier thématique	<input 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"/>

Références documentaires :

Présentation de la problématique

Dans le cadre d'une procédure européenne RMP, pour la spécialité Prozac® avec la France comme pays rapporteur, le GTIAM a été sollicité afin de donner son avis sur une éventuelle contre-indication de la fluoxétine avec les médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes et/ou allongeant le QT. Cette proposition fait suite à l'expertise des données sur le QT par un

expert externe de l'ANSM.

Il a été conclu que l'absence de données cliniques pertinentes sur un éventuel risque en cas d'association à un médicament ayant soit le même profil de risque, soit des effets secondaires favorisant la survenue d'un tel évènement (e.g. bradycardisant, hypokaliémiant), et les études pharmacoépidémiologiques fournies ne faisant pas ressortir de signal fort en faveur d'un risque cardiaque de la fluoxétine, ne permettent pas de retenir une interaction entre la fluoxétine et ces substances. De plus, la fluoxétine n'est pas non plus retenue pour la liste des médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes du Thesaurus.

Question posée	Faut-il intégrer la fluoxétine dans la liste des médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		12
Nombre d'avis favorables		
Nombre d'avis défavorables		12
Nombre d'abstention		
Avis relatif à la question posée	DEFAVORABLE.	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Nom du dossier < nom>	Subutex ® (buprénorphine)
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur	Stéphanie Hueber
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	16h15 à 16h45

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

Critères de passage		
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 :

-- Fichier buprenorphine and naltrexone MAH's responses

Présentation de la problématique

Actuellement la buprénorphine et les autres traitements substitutifs aux opiacés sont contre-indiqués avec la naltrexone. Dans le cadre de deux procédures européennes, une pour la spécialité Subutex®, pour laquelle la France est rapporteur, et l'autre pour la spécialité Suboxone®, pour laquelle nous sommes destinataire (Allemagne, rapporteur), nous avons fortement insisté pour l'ajout de cette CI. Si le laboratoire a accepté pour SUBUTEX®, pour la spécialité SUBOXONE®, et malgré le soutien du rapporteur, il n'était plus favorable.

Le motif est le possible intérêt en clinique de cette association dont le B/R n'est pas démontrée à ce jour, ni recommandée par les différentes instances de santé et les sociétés savantes. Ainsi, le laboratoire soumet le résumé d'une étude réalisée chez 30 patients toxicomanes et publiée par Gerra et al. en 2006.

Question posée	Sur la base de cette étude, le GTIAM est-il favorable à la suppression de la contre-indication entre la buprénorphine et la naltrexone ?
-----------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Votes

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

Avis relatif à la question posée

Compte tenu du faible niveau de preuve de cette étude, le GTIAM émet un AVIS DÉFAVORABLE à la suppression de la contre-indication entre la naltrexone et les traitements substitutifs aux opiacés. Cette étude ne permet pas d'apprécier correctement la sécurité d'emploi de cette association en raison du faible nombre de patients inclus.

Avis majoritaires

Avis minoritaires

2.2 Nom du dossier

SANCUSO® (granisetron)

Dossier thématique

Dossiers Produits – Substances (National)

Dossiers Produits – Substances (Europe)

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

Caractère innovant du dossier

Impact majeur de santé publique

Références documentaires :

- PSUR 17 pour Sancuso®

Présentation de la problématique

Dans le cadre de l'évaluation du PSUR 17 pour la spécialité SANCUSO®, le rapporteur a proposé l'ajout d'une mention sur le risque de syndrome sérotoninergique avec le granisetron. Les autres antagonistes

5-HT3, palonosétron et ondansétron mentionnent déjà ce risque.

Actuellement, ces substances ne figurent pas dans la liste des médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergiques du Thesaurus.

En mai 2013, le CRPV de Toulouse a effectué une analyse des cas de syndrome sérotoninergique de la BNPV. Parmi les 203 cas de "syndrome sérotoninergique" enregistrés depuis 1985 jusqu'au 27 Mai 2013, aucun cas où un sétron aurait été codé en "suspect". De plus aucune des 125 observations dont la clinique remplissait au moins 1 des 3 définitions cliniques du syndrome sérotoninergique (Sternbach, Radomski ou Dunkley) ne comportait de sétron codé en "concomitant".

Ce même effet a été évalué par la cellule IAM dans le cadre du PSUR pour palonosétron (FR destinataire). La conclusion a été que les syndromes sérotoninergiques avec les antagonistes 5HT-3 sont très mineurs lorsqu'ils existent. Toutefois, il a été accepté de faire mentionner l'information dans le SPC du palonosétron avec un libellé très général et cela en accord avec la proposition du pays rapporteur.

A noter qu'aucun cas d'interaction se traduisant par la survenue d'un Syndrome Sérotoninergique n'est retrouvé dans la BNPV et dans la littérature entre un 5-HT3 antagoniste et un médicament susceptible d'induire cet effet.

Question posée	Le GTIAM est-il favorable à l'ajout d'une mention dans le RCP de SANCUSO®	
	Le GTIAM est-il favorable à l'ajout des antagonistes 5-HT3 à la liste des médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergiques référencé dans le Thesaurus ?	
Votes		
	Nombre de votants sur nombre global	12
	Nombre d'avis favorables	12
	Nombre d'avis défavorables	12
	Nombre d'abstention	
Avis relatif à la question posée	FAVORABLE pour une mention dans le RCP européen mais DEFAVORABLE à l'ajout dans le Thesaurus.	
	<i>Avis majoritaires</i>	
	<i>Avis minoritaires</i>	
Proposition d'action :	Par	Échéance