

Compte-rendu

Direction : Direction des Politiques d'Autorisation et d'Innovation (DPAI)
Pôle : EVALUATION CENTRALISEE
Personnes en charge : Béatrice Saint-Salvi / Anne-Cécile Aula / Martine Garcini

Formation restreinte Interactions médicamenteuses

18 Novembre 2019

Liste des personnes présentes

Membres présents

AUFFRET Marine
BIHAN Kevin
GABORIAU Louise
LAGARCE Laurence
LEMAITRE Florian
LEPELLEY Marion (en téléconférence)
MAHE Julien
MOREL Aurore
POLARD-RIOU Elisabeth
ROBERT Nathalie (association SPONDYLOACTION)

Membres excusés

Participants de l'ANSM

AULA Anne-Cécile
HUEBER Stéphanie
SAINT-SALVI Béatrice
SENE Bertrand

Autres intervenants

Secrétariat du Comité

GARCINI Martine

Ordre du jour réalisé

Points prévus à l'ordre du jour	Pour info/avis
I - Approbation du compte-rendu de la séance du 17/06/2019	Pour avis
II - Point sur les déclarations publiques d'intérêt et discussion sur le fonctionnement de la formation restreinte.	
III - Dossiers thématiques – Saisines externes <ul style="list-style-type: none">• hydroxycarbamide / vaccins vivants atténués• méthotrexate / fluoroquinolones• antiandrogènes et TdP -> SAS• cotrimoxazole / méthotrexate -> SAS	Pour discussion
IV - Dossiers produits – Substances (National) <ul style="list-style-type: none">• théophylline / bêtabloquants• méthadone / voriconazole -> SAS• vincristine et ototoxicité• prométhazine (Phénergan®) et TdP -> SAS	Pour discussion
V - Dossiers produits – Substances (Europe) <ul style="list-style-type: none">• PSUSA Lévothyrox® / Cynomel® -> SAS	Pour discussion
VI - Cas marquants <ul style="list-style-type: none">• ivermectine / AVK -> SAS• ruxolitinib / fluconazole -> SAS• ciclosporine / lamotrigine -> SAS	Pour discussion

SAS = sursis à statuer, sera rediscuté lors d'une prochaine séance.

Hydroxycarbamide / vaccins vivants atténués

Présentation du dossier

Un CRPV alerte la cellule IAM pour une discordance de RCP.

Il y a deux spécialités contenant l'hydroxycarbamide :

- 1) Hydréa (AMM nationale), indiquée en onco-hématologie
- 2) Siklos (AMM européenne) indiquée chez le patient drépanocytaire.

L'AMM d'Hydréa (nationale) n'est pas conforme au libellé actuel du Thesaurus : l'hydroxycarbamide utilisé comme cytotoxique est en effet contre-indiqué avec tous les vaccins vivants atténués.

L'AMM d'Hydréa ne contient plus l'indication chez le patient drépanocytaire, mais il continue à être utilisé dans cette indication, son coût étant bien moindre que celui de la nouvelle spécialité. Ceci implique qu'un service utilisant l'Hydréa dans la drépanocytose n'est pas informé de l'absence de contre-indication avec les vaccins vivants atténués.

Question

Faut-il mentionner, dans l'AMM d'Hydréa, que chez le patient drépanocytaire, l'association avec les vaccins vivants atténués est déconseillée (et non contre-indiquée)?

R : Bien que cela ne soit pas satisfaisant sur le plan scientifique, on ne peut pas réglementairement évoquer l'indication drépanocytose dans une AMM qui ne l'a pas.

Méthotrexate / fluoroquinolones

Présentation du dossier

Introduction du poster présenté aux journées de la SFPT, Lyon, 2019.

« Une interaction médicamenteuse entre la ciprofloxacine et le méthotrexate (MTX) est mentionnée dans les RCP des produits concernés. Le mécanisme mentionné est une inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du MTX par la ciprofloxacine, conduisant à une possible augmentation des concentrations plasmatiques du MTX et à un risque d'effets indésirables (EI), notamment hématologiques. Cette interaction n'est pas mentionnée pour les autres fluoroquinolones (FQ). Sur le plan pharmacologique, le mécanisme décrit dans la littérature pourrait être lié aux transporteurs d'anions / de cations organiques. Une étude in vitro a montré que la ciprofloxacine avait le plus fort potentiel d'interaction avec le transporteur OAT3 comparativement à certaines autres FQ, qui possèdent toutefois également une certaine affinité pour ce transporteur (Vanwert 2008). Si ce mécanisme explique l'interaction entre la ciprofloxacine et le MTX, alors un risque théorique d'interaction existe également avec les autres FQ.

Pour explorer cette hypothèse, une analyse des cas d'interaction entre le MTX et les FQ a été réalisée à partir des cas enregistrés par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), ainsi qu'une recherche bibliographique. »

Parmi les 42 cas témoignant d'une toxicité accrue du MTX associé, entre autres, aux FQ, la moitié (23) survient avec la ciprofloxacine.

Les autres fluoroquinolones (lévofloxacine, ofloxacine...) sont cependant bien davantage prescrites.

Question

Est-ce qu'une généralisation de l'IAM à toutes les fluoroquinolones est requise?

R : Le groupe de travail se prononce en défaveur de l'extrapolation.

Théophylline / bêta-bloquants

Références documentaires

Miners JO et al. Selectivity and dose-dependency of the inhibitory effect of propranolol on theophylline metabolism in man. Br J Clin Pharmacol 1985;20:219-23.

Conrad KA, Nyman DW. Effects of metoprolol and propranolol on theophylline elimination. Clin Pharmacol Ther 1980;28:463-67.

Lombardi TP et al. The effects of a beta-2 selective adrenergic agonist and a beta-nonselective antagonist on theophylline clearance. J Clin Pharmacol 1987 Jul;27(7):523-9.

Présentation du dossier

Dans le cadre d'une variation concernant les spécialités à base de théophylline, l'introduction de la mention suivante est proposée :

+ bêta-bloquants : augmentation de la théophyllinémie avec risque de surdosage.

A l'appui de la demande : Hoffmann 2011, Yeh 2014 et Falk 2016, publications non contributives.

Lors d'un deuxième tour, l'IAM est demandée avec le seul propranolol. En effet, 2 publications citées par la cellule IAM lors du premier tour font état d'une élimination réduite de théophylline (diminution de clairance de l'ordre de 30-40%) lorsqu'elle est administrée avec du propranolol. La question se pose de savoir si une telle diminution de clairance serait cliniquement pertinente.

Il est cependant rappelé que le propranolol, bêta bloquant non-cardiosélectif, est contre-indiqué en cas de BPCO et d'asthme ; il n'y aurait donc pas lieu de mentionner une interaction entre propranolol et théophylline.

Les autres bêta-bloquants ne semblent pas concernés : le CYP1A2 intervient uniquement dans le métabolisme du propranolol.

Question

Faut-il retenir une interaction, et si oui, faut-il l'élargir à la classe des bêta-bloquants ?

R : Interaction non retenue.

Vincristine et ototoxicité

Présentation du dossier

La firme commercialisant la vincristine Hospira propose de faire figurer la mention suivante dans la rubrique 4.5 du RCP :

“Treatment with vinca alkaloids has resulted rarely in both vestibular and auditory damage to the eighth cranial nerve. Particular caution is warranted when vincristine sulphate is used in combination with other agents known to be ototoxic, such as the platinum-containing [agents].”

L'atteinte de la VIIIe paire de nerfs crâniens est mentionnée dans l'AMM de la vincristine et la littérature fait mention d'effets indésirables auditifs rares (< 1%), mais graves. Il a été demandé au laboratoire de fournir de la bibliographie.

Une recherche dans la BNPV a été réalisée avec la vincristine et la vinblastine et une vingtaine de cas sont ressortis, dont plus de la moitié peuvent être retenus.

Un membre du groupe nous informe qu'une analyse de disproportionnalité réalisée sur la base de PV italienne montre une ototoxicité majorée pour la vincristine et la vinorelbine.

Question

Faut-il ajouter la vincristine (et les autres vinca-alcaloïdes) à la liste des médicaments ototoxiques du Thesaurus ?

R. Le groupe se prononce en faveur de l'ajout dans le Thesaurus.