

Numero unique de document : GT222014033

Date document : 05/01/2015

Direction de l'Evaluation

Pôle : Clinique /AMM

Personne en charge : Stéphanie Hueber

## GT Interactions Médicamenteuses

### N° GT222014033

Séance du 29 septembre 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 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. Martine TEBACHER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Jean-Marie VAILLOUD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Thierry VIAL	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr Stéphanie HUEBER	Evaluateur/secrétaire/rédacteur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Hafedh MAROUANI	Evaluateur scientifique	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr Béatrice SAINT-SALVI	Référent	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr Antoine SAWAYA	Conseiller scientifique DIREVAL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr To-Quynh GANDOLPHE	Chef de Pôle Clinique/AMM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> <b>pour audition, information, adoption ou discussion</b>	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		Pour adoption	<b>non</b>	
1.2	Adoption du nouveau règlement intérieur sur les Groupes de Travail		Pour adoption	<b>non</b>	
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>				
2.1	Daptomycline et rosuvastatine	SH	Pour discussion	<b>non</b>	<b>non</b>
2.2	Clarithromycine et vincristine	SH	Pour discussion	<b>non</b>	<b>non</b>
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>				
3.1	Dossier Haldol® (halopéridol)		Pour adoption	<b>non</b>	<b>oui</b>
3.2	DMI Nivaquine® (chloroquine)		Pour discussion	<b>non</b>	<b>oui</b>
3.3	DMI Sporanox® (itraconazole)		Pour adoption	<b>non</b>	<b>oui</b>
3.4	DMI Delprim® (triméthoprime)		Pour adoption	<b>non</b>	<b>oui</b>
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>				
4.1	Dossier Ixel® (milnacipran)	SH	Pour discussion	<b>non</b>	<b>oui</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, 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 majeurs (lien de type 2 ou 3) avec les dossiers à l'ordre du jour de la séance n'a été répertoriée par le gestionnaire de séance. 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.

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 nouveau règlement intérieur

Le GTIAM a adopté le nouveau règlement intérieur sur les groupes de Travail présenté en début de séance.

<b>2.1 Nom du dossier</b>	<b>Daptomycine et rosuvastatine</b>
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"/>

### Présentation de la problématique

Cas marquant présenté au Comité Technique du 20 mai 2014 (ST20140678). Il s'agissait d'un patient de 55 ans, obèse et présentant une endocardite sur valve mécanique qui a fait une rhabdomyolyse sévère à 140 000 de CPK avec insuffisance rénale aiguë lors de l'introduction de la daptomycine. La rosuvastatine, administrée hors AMM, à la dose de 20 mg/j était à visée adjuvante et anti-inflammatoire dans le cadre du choc septique. Résolution après arrêt de la rosuvastatine et de la daptomycine.

La daptomycine est connue pour provoquer une toxicité musculaire, avec des mentions qui existent dans le RCP au niveau 4.4 Mises en garde, 4.8 Effets indésirables ainsi qu'au niveau de la rubrique Sécurité préclinique.

Il est souligné en 4.4 que « *Le taux de CPK doit être dosé plus fréquemment (par exemple tous les 23 jours au moins pendant les deux premières semaines de traitement) chez les patients ayant un risque élevé de développer une myopathie. Par exemple, les patients présentant une atteinte de la fonction rénale, quel que soit son degré (clairance de la créatinine < 80 ml/min, cf. aussi Posologie et Mode d'administration), y compris ceux sous hémodialyse ou DPAC et les patients prenant d'autres médicaments connus pour entraîner une myopathie (par exemple inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, fibrates et ciclosporine).* »

La rubrique « Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions » mentionne que « *On ne dispose que d'une expérience limitée concernant l'administration concomitante de daptomycine et d'autres spécialités connues pour entraîner une atteinte musculaire (par exemple inhibiteurs de la HMG-CoA réductase). Toutefois, chez des patients prenant une telle spécialité en même temps que Cubicin, des élévations marquées des taux de CPK et des cas de rhabdomyolyse ont été observés. Il est recommandé, si possible, d'interrompre provisoirement l'administration de ces médicaments pendant le traitement par Cubicin, à moins que les avantages prévalent sur les risques. Si l'association est inévitable, les taux de CPK doivent être dosés plus d'une fois par semaine ; et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter l'apparition de signes ou de symptômes évocateurs d'une éventuelle myopathie (cf. Mises en garde et Précautions d'emploi, Effets indésirables, Sécurité préclinique).* »

D'autres facteurs de risque associés à la toxicité musculaire de la daptomycine sont une altération de la fonction rénale et une utilisation chez des patients obèses ayant un IMC>40.

#### 1- Requête dans la base nationale de pharmacovigilance

Une recherche de cas d'interaction entre daptomycine et statines dans la base nationale de pharmacovigilance a permis de retrouver 2 autres observations (codés en Type : effet indésirable) :

- 1<sup>er</sup> cas: homme de 57 ans traité dans le cadre d'une endocardite à staphylocoque. Rhabdomyolyse avec myalgies avec CPK à 33 000 UI/L. Deux médicaments suspects : daptomycine et rosuvastatine 20 mg/jour. Evolution favorable à l'arrêt des deux médicaments suspects.
- 2<sup>ème</sup> cas: femme de 70 ans traitée dans un contexte de reprise de prothèse de hanche septique. Rhabdomyolyse et insuffisance rénale aiguë avec CPK à 5 460 UI/L. Trois médicaments suspects : daptomycine, rosuvastatine 5 mg/jour et cotrimoxazole. Evolution favorable à l'arrêt.

Devant ces observations, deux hypothèses de mécanisme d'interaction se discutent :

- Une interaction pharmacocinétique, sans doute peu probable car *i)* la daptomycine est peu sensible au système enzymatique des cytochromes *ii)* le métabolisme de la rosuvastatine ne devrait pas être modifié par la daptomycine sauf inhibitions des transporteurs d'uptake, OATP1B1 et 1B3. Or, les données actuelles ne

mettent pas en évidence cet effet.

- Une interaction pharmacodynamique, avec une « synergie » au niveau de la toxicité musculaire connue pour les 2 molécules chez des patients présentant une susceptibilité particulière. Ce mécanisme est sans doute le plus probable, comme le soulignent les différentes mentions du RCP de Cubicin®, qui intègre ce risque pour toutes les statines.

#### 2- Analyse de la littérature

Une recherche « daptomycin and statins » dans Medline permet d'identifier 8 publications intéressantes, publiées de 2009 (1 publication) à 2014 (3 publications).

La synthèse des données de la littérature ne met pas en évidence d'arguments forts pour élever le niveau de contrainte sur la co-administration de daptomycine et statines. Les études publiées, bien que rétrospectives et reposant sur un nombre limité de patients, sont plutôt rassurantes. Le RCP de la daptomycine est bien explicite sur le risque musculaire résultant de cette administration concomitante. De plus, bien que cette notion soit toujours controversée, certains auteurs mettent en avant l'effet protecteur des statines chez les patients septiques.

#### Conclusion et avis du GTIAM

Au vu des données existantes, **un avis défavorable** est émis pour contre-indiquer cette association. En l'absence de nouveaux éléments de sécurité qui justifieraient de relever le niveau de cette association.

<b>Question posée</b>	Au regard de l'enregistrement d'un nouveau cas de rhabdomyolyse survenue lors de l'association de la daptomycine avec de la rosuvastatine, le niveau de l'interaction entre la daptomycine et les inhibiteurs de l'HMGC <sub>o</sub> -A réductase doit-il être relevé d'une association déconseillée à une contre-indication absolue ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		7
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		7
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>

<b>2.2 Nom du dossier</b>	<b>Clarithromcyine et vincristine</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	

<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"/>

#### Présentation de la problématique

Aucune mention information n'est précisée dans les RCP et le Thesaurus sur cette interaction. Or, DrugDex mentionne le risque d'accumulation de vincristine par inhibition de son métabolisme CYP3A4-dépendant par la

clarithromycine.

L'interaction de la vincristine avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, et même des vinca-alcaloïdes d'une manière générale, a déjà fait l'objet d'évaluations antérieures par le GTIAM qui avaient abouti à retenir une association déconseillée avec l'itraconazole et le posaconazole (avec un risque de majoration de la neurotoxicité de l'antimitotique, par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole ou le posaconazole), et une précaution d'emploi avec les inhibiteurs de protéases.

Avec les macrolides inhibiteurs puissants du CYP3A4 (clarithromycine mais aussi l'érythromycine et la télithromycine), aucune mention n'a été retenue jusqu'à présent. En effet, on retrouve peu de données sur des effets neurotoxiques survenus lors de leur co-administration avec un de ces cytotoxiques. Dans la littérature scientifique, l'interaction est évoquée mais avec un autre vinca-alcaloïde, la vinblastine en association avec l'érythromycine et qui s'est manifestée par une neutropénie sévère survenue chez un patient. Les auteurs mettent également en cause la forte dose de vincristine administrée.

Dans la DIDB de l'Université de Washington (Drug Interaction Database), on retrouve des informations mais uniquement avec l'itraconazole, le posaconazole et le voriconazole. Il s'agit principalement de cas publiés sur une augmentation des atteintes neurologiques chez des patients (surtout décrites chez les enfants) traités par vincristine et suivant l'administration de l'antifongique.

Dans le « labelling » du CDER de la FDA, on retrouve l'information suivante :

*“...Effect of Other Drugs on Vincristine*

Caution should be exercised in patients concurrently taking drugs known to inhibit drug metabolism by hepatic cytochrome P450 isoenzymes in the CYP 3A subfamily, or in patients with hepatic dysfunction. Concurrent administration of vincristine sulfate with itraconazole (a known inhibitor of the metabolic pathway) has been reported to cause an earlier onset and/or an increased severity of neuromuscular side effects... This interaction is presumed to be related to inhibition of the metabolism of vincristine”.

**Avis GTIAM**

**Le GTIAM ne s'est pas prononcé sur la retenue ou non d'une interaction suggérant des investigations complémentaires.**

**Avis à statuer.**

<b>Question posée</b>	Le GTIAM est-il favorable ou non à la retenue d'une interaction entre la vincristine (et par extrapolation, les vinca-alcaloïdes), et ces 3 macrolides ? Quel niveau le GTIAM propose de retenir ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		7
Nombre d'avis favorables		
Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		
<b>Avis relatif à la question posée</b>	<b>A statuer</b>	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>
	Ce sujet nécessitant des recherches complémentaires, il sera rediscuté lors	

de la prochaine séance en janvier.

<b>3.1 Nom du dossier</b>	<b>HALDOL® (haldol)</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**

Le laboratoire qui commercialise les spécialités contenant de l'halopéridol discute des discordances entre la rubrique 4.5 « Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions » des RCP de ses spécialités et les mentions reflétées dans le Thesaurus.

Leurs commentaires sont les suivants :

#### **1/ Haloperidol et lithium**

Le laboratoire propose l'ajout dans le libellé de l'interaction la mention en gras, italique :

+ Lithium : Risk of occurrence of neuropsychiatric signs suggestive of neuroleptic malignant syndrome or lithium toxicity. ***If Neuroleptic Malignant Syndrome is diagnosed, treatment should be stopped immediately.*** Regular clinical and laboratory monitoring is required especially at the beginning of the combination.

#### **Avis IAM/ANSM**

Cette interaction avait fait l'objet d'une évaluation approfondie au GTIAM 92/93 en 2010 dans le cadre de l'évaluation d'une demande de modification de l'information pour Téralithe®:

Les conclusions du groupe avaient été les suivantes :

#### **Avis défavorable**

...La proposition de la firme d'ajouter « l'arrêt des 2 traitements est recommandé dès l'apparition des premiers signes de neurotoxicité » participe du bon sens, mais doit être discutée car non habituellement utilisée dans le Thesaurus. Le cas échéant, cette mention pourrait apparaître dans la rubrique 4.4 ».

#### **2/ Haloperidol et bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque**

Le laboratoire conteste l'absence d'information dans le libellé du Thesaurus sur le risque d'arythmie ventriculaire en cas de co-administration.

#### **Avis GTIAM**

Avis défavorable.

L'information sur le risque d'arythmie ventriculaire est reflétée au travers de l'interaction avec les bradycardisants dans le Thesaurus.

#### **3/ Halopéridol et azithromycine, clarithromycine, roxythromycine**

Le laboratoire propose de préciser dans le libellé de l'interaction que le mécanisme de l'interaction entre l'halopéridol

et ces trois macrolides est d'ordre pharmacocinétique (inhibition du CYP3A4, enzyme impliquée dans le métabolisme de l'halopéridol) par les 3 anti-infectieux).

**Avis GTIAM**

Avis défavorable.

Cette interaction a déjà fait l'objet de discussion et évaluation au GTIAM 84 puis 87.

L'interaction d'un MdDTP (médicament susceptible de donner des torsades de pointes) avec des antibiotiques de la famille des macrolides est largement documentée mais avec des degrés en intensité variable. Avec les macrolides comme l'azithromycine, la clarithromycine et la roxithromycine, l'évaluation de ces interactions au GTIAM 84 puis 87 n'a pas permis de considérer ces 3 substances comme ayant le même profil de risque que l'érythromycine IV. Par conséquent leur association avec un autre MdDTP fait l'objet d'une précaution d'emploi et non pas d'une contre-indication à l'instar de l'érythromycine IV.

**4/ Halopéridol et médicament induisant une hypotension orthostatique**

Le laboratoire conteste la mention d'un risque d'hypotension orthostatique dans son RCP avec des médicaments qui induisent le même effet.

**Avis GTIAM**

L'objectif de la rubrique 4.5 est d'informer, entre autres, sur la survenue d'évènements indésirables et /ou de leur fréquence lors de sa co-administration à d'autres substances induisant le même effet. Ces évènements peuvent être de nature pharmacodynamique et/ou pharmacocinétique. Dans la présente situation, il s'agit de l'association de deux produits pouvant induire d'hypotensions orthostatique par addition de cet effet indésirable. Par conséquent, compte tenu du risque encouru et de ces conséquences cliniques possibles (ex : chute pouvant être grave chez des sujets âgés), il est indispensable que cette information soit rappelée dans cette rubrique (cf. Guideline européenne sur le SmPC ou RCP).

**Avis défavorable** à la suppression de cette mention de la section 4.5.

Question posée	Le GTIAM est-il favorable ou défavorable aux modifications demandées ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		7
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		7
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>
<b>3.2 Nom du dossier</b>		
	NIVAQUINE® (chloroquine) 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"/>	

<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"/>

**Références documentaires :****Présentation de la problématique**

Les spécialités NIVAQUINE contiennent de la chloroquine, antipaludéen de synthèse de la famille des amino-4-quinoléines, dont les indications sont les suivantes :

Pour la chloroquine 100 mg, comprimés sécable

- Traitement curatif et préventif du paludisme
- Traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde
- Lupus érythémateux discoïde
- Lupus érythémateux subaigu
- Traitement d'appoint ou prévention des rechutes de lupus systémiques
- Prévention des lucites

Pour la chloroquine 300 mg, comprimé pelliculé et NIVAQUINE 25 mg/5ml

- Traitement curatif et préventif du paludisme

Dans le cadre d'une variation nationale pour sa spécialité Nivaquine® (chloroquine), le laboratoire propose, entre autres, l'ajout dans la rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 4.5 « Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions » avec les médicaments torsadogènes, le praziquantel et l'agalsidase.

Le CRPV d'Angers a expertisé les données du laboratoire.

***1/ Ajout des troubles du rythme cardiaque à doses thérapeutiques et des interactions relatives aux médicaments torsadogènes***

Les manifestations cardiovasculaires des intoxications volontaires ou accidentelles à la chloroquine sont bien connues et de valeur pronostique très péjorative : hypotension, collapsus cardiovasculaire, troubles du rythme et de la conduction : aplatissement de l'onde T, allongement de l'espace QT, élargissement du QRS, torsades de pointes, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire (cf. rubrique 4.9).

Le laboratoire rapporte des cas de troubles du rythme et d'allongement de l'espace QT survenus chez des patients sous chloroquine à doses thérapeutiques lors de traitements soit de longue durée supérieure à un an (5 cas), soit de courte durée (8 cas).

Parmi les 5 cas survenus à l'occasion de traitements prolongés on dénombre :

- une prolongation de l'intervalle QT (3 cas)
- une fibrillation ventriculaire (3 cas)
- une tachycardie ventriculaire (1 cas)

La dose cumulée approximative varie de 200 g à 1816 g. Un patient est décédé. Une évolution favorable à l'arrêt de la chloroquine est rapportée chez 2 patients. Dans 2 cas incluant celui du patient décédé, la fibrillation ventriculaire survient dans un contexte de cardiomyopathie.

Parmi les 8 cas survenus à l'occasion de traitements de courte durée on dénombre :

- une prolongation de l'espace QT (3 cas)
- torsades de pointe (2 cas)
- une fibrillation ventriculaire (2 cas)
- une tachycardie ventriculaire (1 cas)
- une arythmie ventriculaire non précisée (1 cas)
- BAV complet (3 cas)
- 

Dans 2 cas la prolongation de l'espace QT régresse à l'arrêt de la chloroquine (l'évolution est inconnue pour le 3<sup>ème</sup> cas). Un cas de prolongation de l'espace QT (520 ms) a été observé à la naissance chez un nouveau-né exposé in utero à la chloroquine pendant 12,4 semaines. La normalisation de l'espace QT a été observée le jour suivant. Chez 2 patients il existe une suspicion d'interaction médicamenteuse (IAM) en raison de médicaments associés (astémizole, amiodarone) et chez 2 autres patients il existe des facteurs confondants liés aux conditions cardiaques sous-jacentes (troubles du rythme, insuffisance cardiaque congestive).

Dans la Base Nationale Pharmacovigilance, après exclusion des cas correspondant à des surdosages et des doublons des cas du laboratoire, on dénombre :

- Une prolongation de l'espace QT avec BAV complet,
- Une syncope avec BAV complet, et torsades de pointe,
- Un arrêt cardiaque, dans un contexte d'éruption maculopapuleuse. Une récurrence de troubles rythmiques 4 heures après la récupération initiale entraîne le décès du patient.
- Un arrêt cardiaque non récupéré chez une patiente traitée simultanément par chloroquine, amiodarone 24 heures après l'introduction de sparfloxacine.

Il ressort de l'analyse de ces données que des troubles du rythme graves peuvent être observés lors de traitement à doses thérapeutiques mais plus particulièrement après des traitements prolongés chez des patients atteints ou susceptibles d'être atteints d'une myocardiopathie toxique à la chloroquine. La question de la prolongation de l'espace QT à doses thérapeutiques n'est pas résolue par l'analyse de ces quelques cas. Les manuels de pharmacologie (Martindale, Meyler's side effects) signalent la possibilité d'un allongement de QT lors des traitements à doses élevées ou de perfusions à débit trop rapide. La base de données Internet de R.L. Woosley (<https://www.crediblemeds.org/index.php>) classe la chloroquine parmi les médicaments responsables de torsades de pointe (liste 1) et comme médicament à éviter en cas de syndrome du QT long congénital. Les études électrophysiologiques apportent la preuve d'un risque modéré de torsades de pointe pour des concentrations  $\geq 3 \mu\text{M}$ <sup>1</sup>. Pour White NJ<sup>2</sup>, la chloroquine n'a pas de toxicité cardiovasculaire significative lorsqu'elle est administrée à doses correctes ou perfusée à débit correct. Cependant son index thérapeutique est étroit et des manifestations électrocardiographiques significatives peuvent survenir à des concentrations plasmatiques de l'ordre du micromolaire.

## **2/ Ajout d'une interaction avec l'agalsidase**

Pour mémoire, l'agalsidase (alpha REPLAGAL® et béta FABRAZYME®) est une enzymothérapie substitutive indiquée dans le traitement de la maladie de FABRY confirmée (déficit en alpha galactosidase). Sur la base d'une étude *in vitro*<sup>3</sup>, sur culture de fibroblastes cutanés, montrant une inactivation irréversible de 80 à 90% d'alpha galactosidase intracellulaire en présence de chloroquine (25  $\mu\text{M}$ ), le laboratoire souhaiterait mentionner cette interaction potentielle. Aucune donnée clinique ne confirme les conséquences potentielles de cette inactivation enzymatique.

Les RCP européens de REPLAGAL® et de FABRAZYME® mentionnent toutefois dans leur rubrique "interactions médicamenteuses" qu'ils ne doivent pas être associés à la chloroquine, l'amiodarone, la gentamicine et au monobenzonone, médicaments capables d'inactiver l'alpha galactosidase intracellulaire. En toute logique, la même mention devrait figurer au RCP des médicaments inactivateurs potentiels.

## **Avis GTIAM**

**- Pour l'ajout de la mention sur le risque d'arythmie ventriculaire ou de TdP en cas de co-administration à un autre torsadogène, les membres sont favorables à cet ajout. Quant au niveau de l'interaction, il est proposé de lui attribuer le même niveau que celui adopté pour les anti-parasitaires, halofantrine et luméfantrine, c'est-à-dire, une association déconseillée.**

**Par conséquent, la chloroquine est ajoutée à la liste des antiparasitaires susceptibles de données des torsades de pointes. Elle est déconseillée avec tous les autres torsadogènes à l'exception du citalopram, de l'escitalopram et de la dompéridone avec lesquels elle est contre-indiquée.**

**- Pour l'ajout d'un libellé sur un risque d'interaction entre la chloroquine et l'agalsidase, le GT est favorable à l'ajout du libellé proposé par le laboratoire dans le RCP du produit. Toutefois, les données justifiant cet ajout n'étant pas de nature clinique, le groupe n'est pas favorable à la mention de cette interaction dans le Thesaurus.**

## **3/ Ajout d'une interaction avec le Praziquantel**

L'argumentaire de cette demande repose sur une étude de la pharmacocinétique et du métabolisme du praziquantel en présence de chloroquine chez le rat et l'homme<sup>4</sup>. L'étude humaine, réalisée sur 8 volontaires sains, a mesuré les paramètres pharmacocinétiques d'une prise orale unique de praziquantel de 40 mg/kg d'une part administrée seule (J1) et d'autre part administrée deux heures après l'administration de 600 mg de chloroquine (J14). Chez le rat comme chez l'homme, la chloroquine diminue la biodisponibilité du praziquantel. La moindre biodisponibilité du praziquantel en présence de chloroquine n'a pas d'explication mais pourrait être, selon les auteurs, à l'origine d'une moindre efficacité du traitement.

<sup>1</sup> Borsini F, Crumb W, Pace S, & al. *In vitro* cardiovascular effects of dihydroartemisin-piperazine combination compared with other antimalarials. *Antimicrob Agents chemother.* 2012;4(2):116-24

<sup>2</sup> White NJ. *Cardiotoxicity of antimalarial drugs.* *Lancet Infect Dis.* 2007;7(8):549-58

<sup>3</sup> De Groot P et al. *Inactivation by chloroquine of  $\alpha$ -galactosidase in cultured human skin fibroblasts.* *Exp Cell Res* 1981;136:327-33

Le laboratoire ne rapporte aucun cas d'inefficacité supposée du praziquantel chez des patients traités simultanément par chloroquine que ce soit dans leur base de données de PV ou après requête bibliographique. Une requête dans la BNPV ne retrouve pas non plus ce type de cas.

Cette IAM a déjà été évaluée et non retenue par le GTIAM n°31 (1999).

**Avis du GTIAM**

***Avis défavorable pour l'ajout du praziquantel, l'absence de nouvelles données ne permet pas de retenir cette interaction.***

<b>Question posée</b>	Le GTIAM est-il favorable pour l'ajout de la chloroquine à la liste des médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		7
Nombre d'avis favorables		7
Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		
<b>Avis relatif à la question posée</b>	Avis favorable à la retenue de l'interaction.	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>
<b>Question posée</b>	Le GTIAM est-il favorable à l'ajout d'une interaction avec l'agalsidase ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global	7	
Nombre d'avis favorables	7	
Nombre d'avis défavorables	0	
Nombre d'abstention	0	
<b>Avis relatif à la question posée</b>	Avis favorable pour retenir l'interaction avec l'algalsidase.	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>
<b>Question posée</b>	Le GTIAM est-il favorable à l'ajout d'une interaction avec le praziquantel ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global	7	
Nombre d'avis favorables	0	
Nombre d'avis défavorables	7	
Nombre d'abstention	0	
<b>Avis relatif à la question posée</b>	Avis défavorable pour retenir une interaction avec le praziquantel.	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>3.3 Nom du dossier</b>	SPORANOX® (itraconazole)
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 :

### Présentation de la problématique

Le laboratoire propose d'ajouter des interactions afin d'harmoniser son RCP avec les AMM européennes des substances concernées mais sans proposer de libellé (sauf l'ajout du millepertuis qui est à la demande de l'ANSM). Par conséquent, compte tenu de la pertinence clinique de ces interactions, nous proposons de les accepter et de les intégrer dans le Thesaurus avec une proposition de libellé conforme au RCP en vigueur de ces produits.

Le GTIAM est sollicité pour valider ces propositions.

### 1/ En associations contre-indiquées

#### + Eplérénone

Extrait du RCP d'Inspra®, rubrique 4.5

...

#### + Inhibiteurs des CYP3A4:

Inhibiteurs puissants du CYP3A4: des interactions pharmacocinétiques significatives peuvent survenir en cas d'association avec des médicaments inhibiteurs du CYP3A4. Un inhibiteur puissant du CYP3A4 (le kétoconazole à 200mg deux fois par jour) entraîne une augmentation de 441% de l'ASC de l'éplérénone (voir rubrique 4.3). L'utilisation concomitante d'éplérénone avec de puissants inhibiteurs des CYP3A4 tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir, le nelfinavir, la clarithromycine, la téliithromycine, et la néfazadone, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs du CYP3A4 légers à modérés: l'administration concomitante avec l'érythromycine, le saquinavir, l'amiodarone, le diltiazem, le vérapamil et le fluconazole entraîne des interactions pharmacocinétiques significatives avec des augmentations de l'ASC de 98% à 187%. La posologie de l'éplérénone ne doit pas dépasser 25 mg en cas d'association à des inhibiteurs légers à modérés du CYP3A4 ».

#### Proposition IAM/ANSM

« + Eplérénone : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'éplérénone par l'itraconazole et de ces effets indésirables, notamment l'hyperkaliémie ».

#### Avis GTIAM

**Favorable au libellé proposé. Extension de l'interaction à tous les inhibiteurs puissants du CYP3A4.**

#### + Millepertuis

#### Proposition IAM/ANSM

Dans la mesure où l'association avec la rifampicine est déconseillée et compte tenu des alternatives thérapeutiques existantes pour le traitement de la dépression, une contre-indication est ajoutée avec le millepertuis :

« + Millepertuis : risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'itraconazole ».

**Avis GTIAM**

**Favorable au libellé proposé.**

**2/ En associations déconseillées**

**+ Simeprevir**

Extrait du RCP d'Olysis<sup>®</sup>, rubrique 4.5

**Médicaments affectant l'exposition au siméprevir**

La principale enzyme impliquée dans la biotransformation du siméprevir est le CYP3A4 (voir rubrique 5.2) et d'autres médicaments peuvent avoir des effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique du siméprevir par l'intermédiaire du CYP3A4. La co-administration d'OLYSIO avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 peut augmenter significativement l'exposition plasmatique au siméprevir, alors que la co-administration avec des inducteurs modérés ou puissants du CYP3A4 peut diminuer significativement l'exposition plasmatique au siméprevir et conduire à une perte d'efficacité (voir tableau 3). Par conséquent, la co-administration d'OLYSIO avec des inhibiteurs ou inducteurs modérés ou puissants du CYP3A4 n'est pas recommandée.

**Proposition IAM/ANSM**

« + Siméprevir : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de siméprevir. Si l'association est nécessaire, surveillance clinique pendant la durée du traitement par itraconazole ».

**Avis GTIAM**

**Favorable au libellé proposé.**

**+ Trabectedine**

Extrait du RCP de Yondelis<sup>®</sup>

Lorsque le kétoconazole a été co-administré avec la trabectedine, l'exposition plasmatique de la trabectedine a été augmentée d'environ 21% pour la Cmax et de 66% pour l'ASC, mais aucun nouveau problème de tolérance n'a été identifié. Une surveillance étroite des effets toxiques est nécessaire chez les patients traités par la trabectedine en combinaison avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, le kétoconazole oral, le fluconazole, le ritonavir, la clarithromycine ou l'aprépitant) et ces associations doivent être évitées si possible. Si de telles associations sont nécessaires, des ajustements de doses appropriés devront être appliqués dans l'éventualité de toxicités (voir rubriques 4.2 et 4.4).

**Proposition IAM/ANSM**

« + Trabectedine : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de la trabectedine par l'itraconazole. Si l'association est nécessaire, surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la trabectedine pendant la durée du traitement par l'itraconazole ».

**Avis GTIAM**

**Favorable au libellé proposé.**

**3/ En associations faisant l'objet d'une précaution d'emploi**

**+ Aripiprazole**

Extrait du RCP d'Abilify<sup>®</sup>, rubrique 4.5

Dans une étude clinique chez des volontaires sains, un inhibiteur puissant du CYP2D6 (quinidine) a augmenté l'ASC de l'aripiprazole de 107%, alors que la  $C_{max}$  était inchangée. L'ASC et la  $C_{max}$  du métabolite actif, le déhydro-aripiprazole, ont été diminuées respectivement de 32% et 47%. La dose prescrite d'ABILIFY doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'ABILIFY avec la quinidine. D'autres inhibiteurs puissants du CYP2D6, telles que la fluoxétine et la paroxétine, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes réductions de dose s'appliquent.

Dans une étude clinique chez des volontaires sains, un inhibiteur puissant du CYP3A4 (le kétoconazole) a augmenté l'ASC et la  $C_{max}$  de l'aripiprazole respectivement de 63% et 37%. L'ASC et la  $C_{max}$  du déhydro-aripiprazole ont été augmentées respectivement de 77% et 43%. Chez les métaboliseurs lents du CYP2D6, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut conduire à des concentrations plasmatiques plus élevées d'aripiprazole, comparativement aux métaboliseurs rapides du CYP2D6. L'administration concomitante de kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 avec ABILIFY n'est envisagée que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques encourus. La dose prescrite d'ABILIFY doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'ABILIFY avec le kétoconazole. D'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que l'itraconazole et les antiprotéases, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes réductions de dose sont recommandées.

#### Commentaire IAM/ANSM

Lors de la séance, la pertinence clinique des interactions entre l'aripiprazole et les inhibiteurs puissants du CYP3A4 a été soulevée au regard de la marge thérapeutique large de ce produit. Il est proposé de chercher davantage avant de statuer et de mentionner cette interaction pour le Thesaurus.

#### **Avis GTIAM**

**Avis favorable pour la mention dans le RCP afin d'harmoniser le RCP de Sporanox avec celui d'Abilify mais avis à statuer pour l'ajout dans le Thesaurus.**

#### **+ Maraviroc**

Extrait du RCP de Celsentri®, rubrique 4.5:

Médicaments par classe thérapeutique (dose de CELSENTRI utilisée dans les études)	Effets sur les concentrations de la substance active Variation de la moyenne géométrique sauf si mentionné autrement	Recommandations pour la co-administration
<b>ANTI-INFECTIEUX</b>		
Itraconazole	Non étudié. L'itraconazole est un inhibiteur puissant du CYP3A4 et il est attendu une augmentation de l'exposition au maraviroc.	<u>La dose de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec l'itraconazole.</u>

#### Proposition IAM/ANSM

« + Maraviroc : risque d'augmentation des concentrations de maraviroc par l'itraconazole. La dose de maraviroc doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec l'itraconazole ».

**Avis GTIAM**

**Favorable au libellé proposé.**

**4/ En association à prendre en compte**

**+ Aprépitant**

Extrait du RCP d'Emend<sup>®</sup>, rubrique 4.5

La co-administration d'EMEND et de substances actives inhibant l'activité du CYP3A4 (telles que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, la clarithromycine, la télithromycine, la néfazodone et les inhibiteurs de protéase) doit être envisagée avec précaution, une augmentation de plusieurs fois des concentrations plasmatiques d'aprépitant étant attendue avec cette association (voir rubrique 4.4).

La co-administration d'EMEND et de substances actives induisant fortement l'activité du CYP3A4 (telles que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital) doit être évitée, une telle association entraînant des diminutions des concentrations plasmatiques d'aprépitant et donc une diminution de l'efficacité. La co-administration d'EMEND et de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) n'est pas recommandée.

***Kétoconazole***

Lors de l'administration d'une dose unique de 125 mg d'aprépitant à J5 d'un schéma posologique de 10 jours de 400 mg/jour de kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, l'ASC de l'aprépitant a augmenté d'environ 5 fois et la demi-vie terminale moyenne de l'aprépitant a augmenté d'environ 3 fois.

Proposition IAM/ANSM

« + Aprépitant : augmentation des concentrations d'aprépitant par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole ».

**Avis GTIAM**

**Favorable au libellé proposé.**

**+ Salmétérol**

Extrait du RCP de Seretide<sup>®</sup>, rubrique 4.5

...

**Inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4**

L'administration concomitante de kétoconazole (400 mg par voie orale une fois par jour) et de salmétérol (50 µg par voie inhalée deux fois par jour) chez 15 volontaires sains pendant 7 jours a entraîné une augmentation significative des concentrations plasmatiques de salmétérol (Concentration maximale (C<sub>max</sub>) augmentée d'un facteur 1,4 et aire sous la courbe (ASC) augmentée d'un facteur 15). Cette observation suggère donc une augmentation du risque de survenue des effets systémiques du salmétérol, tels que prolongation de l'intervalle QT et palpitations, par rapport à l'administration de salmétérol ou de kétoconazole seuls (voir rubrique 4.4). Il n'a pas été observé d'effet cliniquement significatif sur la pression artérielle, la fréquence cardiaque, la glycémie et la kaliémie. L'administration concomitante de kétoconazole n'a pas entraîné de prolongation de la demie vie d'élimination du salmétérol ni son accumulation après administrations répétées.

Il convient d'éviter l'association de kétoconazole avec un traitement par salmétérol sauf si les bénéfices attendus l'emportent sur le risque potentiel de survenue d'effets systémiques du salmétérol. Un risque d'interaction du même ordre est attendu avec d'autres inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (par exemple avec l'itraconazole, la télithromycine, le ritonavir).

#### Commentaire IAM/ANSM

Une association à prendre en compte a été retenue au GTIAM 88 entre le salmétérol et le kétoconazole suite à une variation européenne pour le salmétérol. Il est, par conséquent, proposé d'extrapoler à l'itraconazole avec ce même niveau de contrainte, l'itraconazole ayant la même puissance d'inhibition que le kétoconazole.

#### Proposition IAM/ANSM

« + Salmétérol : risque d'augmentation importante des concentrations de salmétérol par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole ».

#### Avis GTIAM

**Favorable aux libellés proposés.**

Question posée	Le GTIAM est-il favorable aux libellés proposés ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		7
Nombre d'avis favorables		7
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
<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>

<b>3.4 Nom du dossier</b>	DELPRIM® (triméthoprime)
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 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

Dans le cadre d'une variation nationale, le laboratoire propose d'ajouter dans la rubrique 4.5, une interaction avec la zidovudine, la lamivudine, le répaglinide et la phénytoïne.

Un avis préliminaire a été donné par la cellule IAM mais nous sollicitons le GTIAM pour un avis collégial.

#### + Zidovudine

#### Libellé proposé par le laboratoire

Association faisant l'objet d'une précaution d'emploi (PE) :

« *Augmentation de la toxicité hématologique par inhibition additive de la dihydrofolate réductase* ».

#### Argumentaire du laboratoire

Il est signalé dans le RCP de Rétrovir que « lors d'un traitement d'attaque, l'association des produits potentiellement néphrotoxiques ou myélotoxiques tels que (...) cotrimoxazole, (...) peut accroître le risque de survenue indésirable avec la zidovudine »

#### Commentaire IAM

L'interaction de la zidovudine avec l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole a été supprimée au GTIAM 49. Les arguments apportés étaient les suivants :

« *A l'occasion du renouvellement quinquennal de la spécialité RÉTROVIR®, la France a proposé l'adoption d'un libellé plus simple que celui actuellement adopté dans le RCP. Ce RCP européen continue néanmoins d'indiquer que « des données limitées semblent attester la sécurité d'emploi de l'AZT en association avec la pyriméthamine ou le cotrimoxazole ».*

*Dans le livret interactions, ces 2 IAM sont retenues en tant que précaution d'emploi en raison du risque hématologique lié à l'utilisation de ces médicaments, avec nécessité d'une surveillance hématologique.*

*Compte tenu des données européennes de pharmacovigilance, le GTIAM considère dès lors que la mention proposée dans le RCP européen est satisfaisante, ce d'autant plus que la prescription de la zidovudine justifie à elle seule une surveillance hématologique.*

*En conséquence, ces deux interactions disparaissent du livret ».*

Quelques données de la littérature suggèrent une interaction entre zidovudine et triméthoprime (diminution de la clairance rénale d'environ 48% ou augmentation de l'AUC de 30%). A l'inverse, d'autres données ne montrent pas d'effet du co-trimoxazole sur la pharmacocinétique de zidovudine. De plus, il semblerait que si l'interaction n'est pas écartée, sa pertinence clinique reste discutable.

#### **Avis GTIAM**

**Avis défavorable compte tenu de l'absence de données cliniques pertinentes.**

#### **+ Lamivudine**

#### Libellé proposé par le laboratoire

Association faisant l'objet d'une précaution d'emploi (PE) :

« *Augmentation de la toxicité par diminution de l'excrétion rénale de la lamivudine* ».

#### Argumentaire du laboratoire

Il est signalé dans le RCP de Epivir que « l'administration de triméthoprime (160mg) et de sulfaméthoxazole (800mg) entraîne une augmentation de 40% de l'exposition à la lamivudine en raison du triméthoprime. La lamivudine ne modifie pas la PK du triméthoprime. Lorsque l'administration concomitante est indiquée, une surveillance clinique est nécessaire».

#### Commentaire IAM/ANSM

Cette interaction n'a pas été retenue au GTIAM 21.

Extrait du GT :

« Il existe une légère interaction pharmacocinétique, avec augmentation de l'AUC du 3TC, plus marquée en cas d'insuffisance rénale. IAM non retenue ».

On retrouve deux études cliniques dans la littérature datant de 1996 et 2000 et qui montrent une augmentation d'environ 43% de l'AUC de lamivudine suite à la co-administration du co-trimoxazole. Il est mentionné dans le RCP anglais que l'effet serait dû au triméthoprime. Toutefois, cela n'informe pas sur la pertinence clinique de cette augmentation.

#### **Avis GTIAM**

**Avis défavorable en l'absence d'argument clinique justifiant cette interaction.**

#### **+ Répaglinide**

#### Libellé proposé par le laboratoire

Association à prendre en compte

« *Le triméthoprime augmente la concentration sérique de ce médicament. L'IMA est due à une inhibition compétitive*

au niveau de l'excrétion rénale et/ou à une inhibition du métabolisme. Il peut se produire une augmentation ou une prolongation de l'effet hypoglycémiant ».

#### Argumentaire du laboratoire

Il est spécifié dans le RCP de Novonorm (répaglinide) (enregistré en procédure centralisée) que :

« L'administration concomitante de triméthoprim (160 mg deux fois par jour), un inhibiteur modéré du CYP2C8, et de répaglinide (dose unique de 0,25 mg) a entraîné une augmentation de l'ASC, de la C<sub>max</sub> et du t<sub>1/2</sub> du répaglinide (respectivement de 1,6 fois, 1,4 fois et 1,2 fois) sans effets statistiquement significatifs sur la glycémie. Cette absence d'effet pharmacodynamique a été observée avec une dose sub-thérapeutique de répaglinide. Comme le profil de tolérance de cette association n'a pas été étudié pour des doses supérieures à 0,25 mg de répaglinide et 320 mg de triméthoprim, l'utilisation concomitante de triméthoprim et de répaglinide doit être évitée. Si une utilisation concomitante est nécessaire, un suivi glycémique et médical attentif doit être réalisé (voir rubrique 4.4). »

Cette IMA s'explique par une compétition métabolique hépatique au niveau du CYP 450 2C8, isoenzyme inhibée par ces deux produits

- Niemi M et al. The CYP 2C8 inhibitor trimethoprim increases the plasma concentrations of repaglinide in healthy subjects Br J Clin Pharmacology 2004
- Roustit et al, Symptomatic hypoglycaemia associated with trimetoprim/sulfamethoxazole and replaglinide in diabetic patient, Ann Pharmacother 2010.

#### Commentaires IAM

Le niveau de l'interaction est déconseillé dans le SmPC européen de Novonorm® :

« Comme le profil de tolérance de cette association n'a pas été étudié pour des doses supérieures à 0,25 mg de répaglinide et 320 mg de triméthoprim, l'utilisation concomitante de triméthoprim et de répaglinide **doit être évitée**. Le libellé doit donc être le suivant :

En Association déconseillée :

+ Répaglinide : Augmentation des concentrations plasmatiques du répaglinide pouvant être responsable d'une augmentation ou d'une prolongation de l'effet hypoglycémiant. Si une utilisation concomitante est nécessaire, un suivi glycémique et médical attentif doit être réalisé.

#### Avis GTIAM

Favorable.

#### **+ Phénytoïne**

##### Libellé proposé par le laboratoire

En association faisant l'objet d'une précaution d'emploi

« Augmentation des concentrations plasmatiques de la phénytoïne jusqu'à des valeurs toxiques (inhibition de son métabolisme). Utiliser de préférence une autre classe d'anti-infectieux, sinon surveillance étroite, dosage des concentrations de phénytoïne et adaptation éventuelle de sa posologie pendant le traitement et après son arrêt ».

#### Argumentaire du laboratoire

Le triméthoprim, qui est métabolisé au niveau du foie par le CYP450 2C8, peut inhiber par interaction directe, à dose thérapeutique, le métabolisme hépatique de la phénytoïne qui utilise le même isoenzyme, augmentant sa demi-vie de 51% et diminuant sa clairance métabolique de 30%. Toutefois les cas cliniques rapportés dans la littérature sont très rares.

#### Commentaire IAM/ANSM

Une association déconseillée existe entre le sulfaméthoxazole et la phénytoïne avec un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de cette dernière et par conséquent de sa toxicité.

Les quelques cas retrouvés ne permettent pas de conclure car le triméthoprim n'est jamais administré seul mais co-administré avec le sulfaméthoxazole. Par conséquent il est difficile d'imputer la survenue de l'évènement à l'association triméthoprim + phénytoïne.

On retrouve dans la littérature, une étude réalisée chez 7 volontaires sains (Hansen JM and al.1979 !!) évaluant, entre autres, une dose unique de sulfaméthoxazole + triméthoprim ou de triméthoprim avec de la phénytoïne. Une diminution de la clairance métabolique de la phénytoïne de 30% est observée comparativement à la phénytoïne seule. Quelle est la pertinence clinique de cet effet ?

### Avis GTIAM

**Avis défavorable données jugées insuffisantes pour pouvoir établir un lien de causalité entre la survenue des évènements indésirables et l'association du triméthoprimé avec la phénytoïne.**

<b>Question posée</b>	Le GTIAM est-il favorable à l'ajout d'une interaction avec la zidovudine ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		7
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		7
Nombre d'abstention		0
<b>Avis relatif à la question posée</b>	Avis défavorable pour mentionner une interaction avec la zidovudine.	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée</b>	Le GTIAM est-il favorable à l'ajout d'une interaction avec la lamivudine?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		7
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		7
Nombre d'abstention		0
<b>Avis relatif à la question posée</b>	Avis défavorable pour mentionner une interaction avec la lamivudine.	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée</b>	Le GTIAM est-il favorable à l'ajout d'une interaction avec le répaglinide?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		7
Nombre d'avis favorables		7
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
<b>Avis relatif à la question posée</b>	Avis favorable pour mentionner l'interaction avec le répaglinide	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée</b>	Le GTIAM est-il favorable à l'ajout d'une interaction avec la phénytoïne ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		7
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		7
Nombre d'abstention		0

<b>Avis relatif à la question posée</b>	Avis défavorable pour mentionner une interaction avec la phénytoïne.	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>4.1 Nom du dossier</b>	IXEL ® (milnacipran)
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"/>

<b>Présentation de la problématique</b>
<p>Dans le cadre d'une procédure de PSUR Worksharing pour la spécialité Ixel®, milnacipran, le laboratoire ajoute une interaction avec la digoxine administrée par voie parentérale et le lithium.</p> <p>La problématique du dossier a été débattue au sein du GT, toutefois le dossier étant en cours de discussion à l'Europe, le débat ne peut être rendu public.</p>