

Numéro unique de document : GT102016023
Date document : 06/04/2016
Direction : Evaluation
Pôle : Clinique AMM
Personnes en charge : B. Saint-Salvi / S. Hueber

GT 10 - IAM - N° 2016-02 Séance du lundi 4 avril 2016

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, /secrétaire, évaluateur)	membre, rédacteur,	Présent	Absent /excusé	Copie
Dr Haleh BAGHERI	membre		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Eric BRANGER	membre		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
De Laurent CHOUCHANA	membre		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Danièle DEBRUYNE	membre		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Anne DISSON-DAUTRICHE	membre		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Sophie GAUTIER	membre		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Aurore GOURAUD	membre		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mme Laurence LAGARCE	membre		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Elisabeth POLARD-RIOU	membre		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Mme Catherine SIMON	membre		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Martine TEBACHER	membre		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Jean-Marie VAILLOUD	membre		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr Béatrice SAINT-SALVI	réfèrent scientifique		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Stéphanie HUEBER	évaluateur scientifique		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Programme de la séance

1.	Introduction	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Règlement intérieur	Pour adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Fluoroquinolones et sulfamides hypoglycémiants	Pour discussion
2.2	Lévonorgestrel, contraception d'urgence et médicaments inducteurs enzymatiques	Pour discussion
2.3	Diurétiques hypokaliémiants et allopurinol	Pour discussion
2.6	Azithromycine et ivabradine	Pour discussion
2.7	Acide fusidique et inhibiteurs de l'HMG CoA-réductase	Pour discussion
3.	Dossiers Produits – Substances (National)	
3.1	Acupan® : néfopam	Pour discussion
3.2	Rovamycine® : spiramycine administrée par voie orale	Pour discussion
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)	
5.	Autres	

Déroulement de la séance

1. 1 Adoption de l'ordre du jour

Après l'accueil des participants et la vérification que le quorum est atteint, la séance est ouverte. Il est rappelé aux membres que la séance fait l'objet d'un enregistrement audio, conformément à la réglementation.

Le secrétaire de séance procède à la vérification des conflits d'intérêts. Selon l'analyse des liens d'intérêt réalisée, aucun lien susceptible d'entraîner une situation de conflit d'intérêt majeur (lien de type 2 ou 3) avec les dossiers à l'ordre du jour de la séance n'a été répertorié. De même, il est demandé aux membres présents de signaler tout conflit non identifié avec les dossiers à l'ordre du jour.

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

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

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

Cette séance étant la première depuis leur nomination en février, les membres sont invités à compléter le formulaire d'engagement d'indépendance et de le remettre au secrétaire.

Le nouveau règlement intérieur des groupes de travail est également présenté, et l'accent est notamment mis sur la partie III qui concerne les aspects déontologiques.

Dossier 1

Nom du dossier < nom>	Fluoroquinolones et sulfamides hypoglycémiants	
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 de terrain sur les pratiques	<input checked="" type="checkbox"/>	
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne	<input checked="" type="checkbox"/>	
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>	
Impact majeur de santé publique	<input checked="" type="checkbox"/>	

Références documentaires

Swaminathan K, Vidi K. Refractory hypoglycemia in diabetes : a quinolone link. The British Journal of Diabetes and Vascular Disease 2013;13:80-84

Bansal N et al. Life-threatening coma caused by levofloxacin. American Journal of Therapeutics 2015;22:48-51

Chen Jing. One case of recurrent severe hypoglycaemia induced by oral gliclazide. Tibetan Medicine 2014;35:33-34

Kabbara WK et al. Evaluation of the appropriate use of commonly prescribed fluoroquinolones and the risk of dysglycemia. Therapeutics and Clinical Risk Management 2015 ;11:639-47

Parekh TM et al. Hypoglycemia after antimicrobial drug prescription for older patients using sulfonylureas

Présentation de la problématique

A l'occasion d'une variation EU portant sur le gliclazide (Diamicon®), la question d'une potentialisation d'une hypoglycémie par le sulfamide hypoglycémiant s'est posée.

La classe des FQ est connue pour provoquer des variations glycémiques à la hausse ou à la baisse, souvent importantes, les plus sévères ayant été enregistrées avec la gatifloxacine.

La littérature montre que les manifestations d'hypoglycémie surviennent à l'introduction de la fluoroquinolone (FQ), chez les patients bien équilibrés par leur traitement antidiabétique.

Il est à noter que les patients sous antibiotiques ont souvent un équilibre glycémique perturbé.

L'une des publications analysées montre que le contrôle glycémique est moins bon chez des patients recevant une fluoroquinolone seule, que chez ceux qui sont sous antidiabétiques et à qui est administrée la FQ.

Ceci conforte un effet propre à la classe.

Analyse

The combination of oral antidiabetics with quinolones used to be an real issue as long as gatifloxacin has been marketed, and its responsibility in severe hypoglycaemia, less frequently hyperglycaemia, with several antidiabetic agents is well-known.

From now on, the risk still exists with fluoroquinolones, and sporadic, isolated cases do emerge here and there, possibly coincidental to treatment with antidiabetics agents. The reported events show either hypo or hyperglycaemia, mostly of modest amplitude. The fact that an "interaction" is mentioned in some, non recent SPCs, does not constitute a support of its validity. The French Interactions Working Group hasn't ever considered any interaction. The CHMP did not implement this warning in the 4.5 section of fluoroquinolones SPCs. The national SPC of Oflozet® mentions a "slight" increase of gliclazide levels with ofloxacin, but no supportive data about this statement could be found out.

Regarding ciprofloxacin, several controlled studies have shown no PK/PD effects whereas some cases occurred in diabetic patients given ciprofloxacin. Ciprofloxacin, as other fluoroquinolones, may induce rapid glycaemic variations. Therefore, one should not consider this adverse event as the result of an interaction in well-controlled diabetic patients whereas it is in fact the result of the own effect of ciprofloxacin on glycemia. Age and chronic kidney disease appear as strong confounding factors insofar as, in the referred paper of Schelleman H in CPT 2010, these factors are present in the less comparable cases to the controls, either with glipizide or gliclazide (OR between 2 and 3). The fact that the OR increases within short latency (from 3.84 to 1.21 for 1-5 days and 16-20 days respectively) contributes to highlight the effect of the fluoroquinolone itself on blood glucose.

Swaminathan relates the case of a type 2 diabetic patient presenting with diarrhoea and fever since 3 days, which constitutes well-known factors that can unbalance glycaemia. Indeed, obvious clinical features of a 6 hours-hypoglycaemia (tachycardia, profuse sweating, glycaemia at 2,4 mmol/L) warranted the hospital admission. The event occurred within an oral treatment course using a triple combination of antidiabetics (sulphonamide, gliptin, biguanide). The latter element indicates diabetes possibly not that easy to equilibrate. As reported in the text of this published case, blood sugar controls went back slowly to normal values. However, close examination of the scanned (!) patient records does not corroborate this assertion. In addition, this introduces a serious doubt as regards the scientific editorial level. Anyway, this single report does not sustain any responsibility of the fluoroquinolone in the hypoglycaemia precipitated by other factors, and probably hard to normalize because of the triple therapy.

The publication of Bansal et al. definitely sustains the evidence that this effect pertains to the class of fluoroquinolones. Indeed, the life-threatening coma, unexpected in this usually well-balanced patient, occurred shortly after initiation of levofloxacin. This analysis is shared by the authors as well. Of note, the patient was given metformin, a biguanide devoided of effects on blood glucose.

The case reported by Cheng neither convinces about any interaction with gliclazide, since after initiating all treatments, the hypoglycaemia "recurrently reappeared" when both gliclazide and levofloxacin were discontinued.

Kabbara's prospective study (n=118) mentions the dual, well-known effect of fluoroquinolones on glycaemia. Interestingly, the study itself confirms our claim, i.e. the responsibility of the fluoroquinolones to imbalance glycaemia. As a matter of fact, blood glucose impairment was 2 to 3-fold more frequently recorded in NON diabetic patients.

The paper from Parekh et al belongs to those one cannot draw conclusions from. The assessment of an interaction the side-effect of which is hypoglycaemia in diabetic patients cannot be rigorously done throughout a retrospective cohort study made upon prescriptions. Of note, the previous paper has evidenced a misuse of ciprofloxacin in a relevant percentage (44%) of patients with renal failure, i.e. leading to an overdosage *per se*. In case it would not differ here (but renal function is unfortunately not recorded), this constitutes a bias as regards the result with ciprofloxacin.

The *additional* non published cases are too insufficiently documented to reverse the above analysis. Regarding concomitant drugs, it should be kept in mind that thiazide diuretics impair blood glucose tolerance, which may contribute to glycaemia imbalance. Fluconazole act through CYP2C9 inhibition and may have increased the exposure of CYP2C9-metabolised sulfonylureas. As glycaemia often vary in diabetic patients for several reasons, one should be aware of concomitant pathology, patient status and history, and all respective time-courses of co-medications, in order to properly conclude to an interaction.

In summary, the existence of an interaction between fluoroquinolones and sulfonylureas resulting in increased hypoglycaemia in diabetic patients is far not proven.

The role of fluoroquinolones seems to be major, and appears to be **at least doubled** in normal patients compared to diabetic ones.

As a consequence, the French Interaction Working Group does not agree to include this interaction in the National Thesaurus of Interactions.

Décision

Au vu des données, le GTIAM considère qu'il n'y a pas d'interaction entre les fluoroquinolones et les antidiabétiques, notamment de type sulfonylurées.

Question posée

Le GTIAM est-il favorable à la retenue d'une interaction entre les fluoroquinolones et les sulfamides hypoglycémiantes ?

Votes

Nombre de votants sur nombre global	10
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	10
Nombre d'abstention	0

Avis relatif à la question posée : DEFAVORABLE

Proposition d'action :

Par GTIAM

Échéance

Poursuivre la surveillance d'éventuels signaux.

Dossier 2

Nom du dossier < nom>	Lévonorgestrel en contraception d'urgence et inducteurs
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 de terrain sur les pratiques	<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne ou avis complémentaire	<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique	<input checked="" type="checkbox"/>

Référence documentaire

Carten ML et al. Pharmacokinetic interactions between the hormonal emergency contraception, levonorgestrel (Plan B), and efavirenz. Infect Dis Obstet Gynecol Published online 2012 Feb 28. doi: [10.1155/2012/137192](https://doi.org/10.1155/2012/137192)

Présentation de la problématique

Le lévonorgestrel (LVN) est un progestatif largement utilisé dans les contraceptifs oraux combinés (COC) et qui est également utilisé dans la contraception d'urgence (Norlevo®, Levonelle® dans d'autres Etats de l'UE).

Une variation européenne, avec FR destinataire, présente les résultats d'une étude avec l'éfavirenz associé au LVN. Avec la dose de LVN utilisée dans la contraception d'urgence (1500 µg), on retrouve une diminution de moitié de son AUC.

L'état rapporteur, UK, a proposé de doubler la dose de LVN dans cette indication chez les femmes traitées par un inducteur enzymatique, afin de minimiser le risque d'échec.

Cette proposition est très intéressante pour les raisons suivantes :

- Le lévonorgestrel est partiellement métabolisé par le CYP450 et subit l'effet des inducteurs enzymatiques type carbamazépine ou éfavirenz. Il existe de nombreuses études qui rapportent une diminution de ses concentrations à hauteur de 50% aux doses usuelles.
- L'oxcarbazépine, un inducteur plutôt faible, diminue aussi son exposition d'environ 50%.
- Il existe un nombre substantiel de cas publiés de grossesses chez des femmes sous LVN et traitées conjointement par inducteurs enzymatiques.
- L'utilisation du lévonorgestrel dans la contraception d'urgence, avec une dose unique, est assortie d'une excellente tolérance.
- Proposer un doublement de la posologie apparaît donc sensé.

Certains Etats membres n'ont pas souhaité soutenir la proposition britannique au motif qu'en l'absence d'étude de linéarité au delà de la dose usuelle de 1500 µg, le doublement de la dose en présence d'inducteurs pourrait conduire à une exposition moindre qu'à 1500 µg sans inducteurs. Dans ces conditions, le taux de succès de la méthode pourrait s'avérer également amoindri. Ils proposent de recourir à la pose d'un stérilet au cuivre dans les 24 heures qui suivent.

La cellule Interactions considère que, même si la linéarité n'est pas documentée au-delà de 1500 µg, doubler la dose est préférable à une réduction de moitié de l'exposition du LVN chez les femmes sous inducteurs. Inducteurs dont l'effet s'accompagne d'une inertie incompatible avec la notion d'urgence. La pose d'un stérilet, dans ce contexte particulier, n'apparaît pas réaliste, pour des raisons autant psychologiques que logistiques.

La proposition britannique, soutenue d'emblée par la cellule Interactions et étayée avec les arguments ci-dessus, a été adoptée par le CHMP à une très large majorité (24 vs 7).

Elle a été également approuvée par 6 voix sur 10 au cours de cette séance. Il y a eu 4 abstentions, au motif que réaliser une étude de linéarité à 3000 µg ne présente pas de difficulté particulière et qu'il importe donc d'en disposer au plus vite, même si cela ne remet pas en question la décision prise.

Décision

Il est proposé d'amender le Thesaurus dans le sens du libellé adopté au niveau EU.

Question posée	Dossier européen : validation de libellé.		
Votes	10		
Nombre de votants sur nombre global			10
Nombre d'avis favorables			6
Nombre d'avis défavorables			0
Nombre d'abstention			4
Avis relatif à la question posée			
Proposition d'action	Par	GTIAM	Échéance MAJ Thesaurus
	Adoption de la proposition de UK d'amendement du libellé du LVN en contraception d'urgence chez la femme sous inducteurs		

Dossier 3

Nom du dossier < nom>	Diurétiques hypokaliémiants et allopurinol		
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 de terrain sur les pratiques	<input type="checkbox"/>	
	Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<input type="checkbox"/>	
	Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>	
	Impact majeur de santé publique	<input checked="" type="checkbox"/>	

Références documentaires

Samanta A, Burden AC. Fever, myalgia, and arthralgia in a patient on captopril and allopurinol. *Lancet* 1984; i, 679.

Ahmad S. Allopurinol and enalapril. Drug induced anaphylactic coronary spasm and acute myocardial infarction. *Chest* 1995; 108:586.

Yamamoto T et al. Effect of furosemide on renal excretion of oxypurinol and purine bases. *Metab Clin Exp* 2001;50:241-5.

Huen SC, Goldfarb DS. Adverse metabolic side effects of thiazides: implications for patients with calcium nephrolithiasis. *J Urol* 2007;177:1238-43.

Löffler W et al. Interaction of allopurinol and hydrochlorothiazide during prolonged oral administration of both drugs in normal subjects. I. Uric acid kinetics. *Clin Investig* 1994;72:1071-5.

De Vries JX et al. Interaction of allopurinol and hydrochlorothiazide during prolonged oral administration of both drugs in normal subjects. II. Kinetics of allopurinol, oxipurinol, and hydrochlorothiazide. *Clin Investig* 1994;72:1076-81.

Huen SC, Goldfarb DS. Adverse metabolic side effects of thiazides: implications for patients with calcium nephrolithiasis. *J Urol* 2007;177:1238-43.

Halevy S et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:25-32.

Présentation de la problématique

A l'occasion d'une variation européenne pour la spécialité Fludex® (indapamide), la firme a souhaité introduire une interaction entre l'allopurinol et ce diurétique thiazidique-like.

La cellule Interactions n'a pas retrouvé dans la littérature d'éléments en faveur d'une interaction. En réalité, l'effet hyperuricémiant du diurétique amène à co-prescrire l'allopurinol, lequel provoque des « DRESS syndrom ». Mais ce n'est pas le diurétique qui augmente leur prévalence sous allopurinol, comme en témoigne l'enquête réalisée par le CRPV de Lyon. Laquelle montre que le pourcentage de ces DRESS syndromes est tout à fait comparable chez les patients avec ou sans diurétique hypokaliémiant.

1 – ANALOGIA WITH THE DEDICATED PARAGRAPH IN THE 4.4 SECTION OF ALL ACEIS

Dress syndrom

*“Among these 4 cases, it should be noted that 3 patients were also given an **ACEI**. As such, these patients are already carrying some kind of **iatrogenic renal impairment**. As a reminder, it should be referred to the special statement existing since more than two decades in the SPC of ACEIs, section 4.4, in the paragraph entitled*

neutropenia/agranulocytosis, with regards to the occurrence of severe dermatological events in patients having a renal insufficiency and also given allopurinol.”

Extract from the 4.4 section of ACEIs' SPC

Neutropenia/Agranulocytosis

Neutropenia/agranulocytosis, thrombocytopenia and anaemia have been reported in patients receiving ACE inhibitors. In patients with normal renal function and no other complicating factors, neutropenia occurs rarely. **Enalapril** should be used with extreme caution in patients with **collagen vascular disease**, immunosuppressant therapy, **treatment with allopurinol** or procainamide, or a combination of these complicating factors, **especially if there is pre-existing impaired renal function**.

2 – OXPURINOL AS A COINCIDENTAL BUT NOT CAUSAL FACTOR

Some data actually indicate that oxipurinol, the toxic metabolite of allopurinol, is increased in patients with renal deficiency. But **other studies** performed in **healthy subjects i.e. without impaired kidney**, did **not** find any deleterious effect of thiazide diuretics on the kinetics of oxipurinol. This strongly shows that **the medical context is a favoring factor**, but that the event does not result from an interaction.

3 – THE TREATMENT OF DIURETICS INDUCED-HYPERURICEMIA BY ALLOPURINOL DOES NOT IMPLY THAT DIURETICS IMPAIR THE TOLERANCE OF ALLOPURINOL

Another strong argument relies on the fact that, since a major side-effect of thiazide diuretics is hyperuricemia, the concomitance of the latter with allopurinol is therefore highly expected. So we are facing a therapeutic class with a common side-effect that needs to be counteracted by an inducing-Dress drug. But, as for ACEIs, this is a coincidence without any PK/PD relationship.

Actually, oxypurinol elimination is decreased by thiazide diuretics which could suggest that the latter may favour allopurinol induced-toxidermia. As diuretics induce hyperuricemia by increasing urate tubular reabsorption, the possibility that allopurinol is to be given to these patients is high. This has been confirmed by a European comparative study performed in 2008 which shows an overrepresentation of loop diuretics use in patients given allopurinol in comparison with those not receiving allopurinol, either in the presence or absence of a toxidermia.

4 – THE ULTIMATE DEMONSTRATION

Among the well-known side-effects of diuretics, hyperuricemia is frequently encountered. As such, allopurinol is frequently co-prescribed. Allopurinol induces Dress syndrom. Does it imply that diuretics would favour Dress syndrom emergence? One should first show that the percentage of patients having a Dress under allopurinol treatment is significantly lower from that of patients taking the combination of diuretics and allopurinol.

Fortunately, the latter point, which is not systematically known, could be documented through a French PhV survey about allopurinol and severe toxidermia and including the 31 main university hospitals as part of the national pharmacovigilance network. In a case/non case approach, the authors (A. Gouraud, T. Vial – CRPV Lyon) did not find any overrepresentation of diuretics intake in patients with severe toxidermia due to allopurinol, when compared with non-severe (62,6%/83 vs 66,3/101, p= 0,60). The latter result corroborates the coincidental reason, and thus authorizes excluding any interaction.

Décision

Pas de décision. Il s'agissait d'un retour sur une variation EU.

Dossier 4

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

Références documentaires

Trac MH, McArthur E, Jandoc R, et al. Macrolide antibiotics and the risk of ventricular arrhythmia in older adults. CMAJ 2016

Présentation de la problématique

Un cas de torsade de pointes (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/25158669/>) a été publié entre l'azithromycine et l'ivabradine.

L'azithromycine n'est pas dans la liste des inhibiteurs puissants du CYP3A4, mais elle a déjà donné lieu à des IAM PK faisant intervenir l'inhibition du CYP3A4, cf. celles retenues dans le Thesaurus avec l'atorvastatine et la simvastatine.

L'ivabradine est un substrat du CYP3A4, avec des multiples interactions en ce sens, mais sans que l'IAM avec l'azithromycine ait été retenue à ce jour.

L'effet torsadogène de l'azithromycine, particulièrement faible, a sans doute moins pesé dans le déclenchement de la torsade, que l'effet bradycardisant marqué, et dose-dépendant, de l'ivabradine.

Décision

Le GTIAM retient une précaution d'emploi entre l'ivabradine et l'azithromycine.

Question posée Faut-il retenir une interaction entre l'ivabradine et l'azithromycine ?

Votes	10
Nombre de votants sur nombre global	10
Nombre d'avis favorables	10
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	0

Avis relatif à la question posée

Proposition d'action : Par GTIAM Échéance MAJ Thesaurus
Le libellé est le suivant :

AZITHROMYCINE

+ **IVABRADINE**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaires, notamment de torsades de pointes. De plus, augmentation des concentrations plasmatiques de l'ivabradine par diminution de son métabolisme par l'azithromycine.

Précaution d'emploi

Surveillance clinique et ECG pendant l'association.

Dossier 5

Nom du dossier < nom >	Acide fusidique et inhibiteurs de l'HMG Co-A reductase	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
Critères de passage		
Besoin d'une connaissance de terrain sur les pratiques	<input type="checkbox"/>	
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<input type="checkbox"/>	
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>	

Présentation de la problématique

La survenue d'un cas de rhabdomyolyse avec issue fatale entre l'atorvastatine et l'acide fusidique a amené le GTIAM à retenir une interaction à deux niveaux en 2011, avec un niveau de contrainte dépendant de la durée du traitement par l'antibiotique :

- contre-indication si traitement \leq 10 jours
- association déconseillée si traitement $>$ 10 jours.

Deux nouveaux cas fatals des suites de rhabdomyolyse ont été signalés en 2014, imposant de remettre cette association à l'ordre du jour (GTIAM 104, 22201402). L'analyse de ces cas graves a conduit le groupe à contre-indiquer l'association, quelle que soit l'indication de l'acide fusidique.

Fin 2015, contre l'avis de la France, le CMDh, instance européenne, a adopté un libellé commun aux statines en cas de co-administration à l'acide fusidique. Le libellé proposé, cf. infra, déconseille seulement l'association, au lieu de la contre-indiquer. Les libellés retenus au niveau EU sont les suivants :

Section 4.4

<Drug name> must not be co-administered with systemic formulations of fusidic acid or within 7 days of stopping fusidic acid treatment. In patients where the use of systemic fusidic acid is considered essential, statin treatment should be discontinued throughout the duration of fusidic acid treatment. There have been reports of rhabdomyolysis (including some fatalities) in patients receiving fusidic acid and statins in combination (see section 4.5). The patient should be advised to seek medical advice immediately if they experience any symptoms of muscle weakness, pain or tenderness. Statin therapy may be re-introduced seven days after the last dose of fusidic acid. In exceptional circumstances, where prolonged systemic fusidic acid is needed, e.g., for the treatment of severe infections, the need for co-administration of <product name> and fusidic acid should only be considered on a case by case basis and under close medical supervision.

Section 4.5

The risk of myopathy including rhabdomyolysis may be increased by the concomitant administration of systemic fusidic acid with statins. The mechanism of this interaction (whether it is pharmacodynamic or pharmacokinetic, or both) is yet unknown. There have been reports of rhabdomyolysis (including some fatalities) in patients receiving this combination. If treatment with systemic fusidic acid is necessary, <name of statin> treatment should be discontinued throughout the duration of the fusidic acid treatment. Also see section 4.4.

Dans la mesure où cette association n'est pas explicitement mentionnée dans la rubrique 4.3 Contre-indications, la cellule Interactions a pris acte de cette décision EU et l'a avalisée dans le Thesaurus en janvier 2016, en rétrogradant la contre-indication en association déconseillée.

Un nouveau cas, enregistré par le CRPV de Bordeaux en mars 2016, a conduit à solliciter à nouveau le GTIAM sur le niveau de cette interaction. Il s'agit d'un homme de 51 ans, avec pontage coronarien, traité par acide fusidique 250 mg pour une ostéite sternale, et par atorvastatine 80 mg pour hypercholestérolémie. L'association a provoqué une rhabdomyolyse (CPK à 16300 UI/L) suivie d'une insuffisance rénale aiguë (créatinine à 582 μ mol/L) avec anurie et mise sous dialyse.

Au vu de la soudaineté et de la sévérité du risque, objectivés de longue date par le GTIAM, la question se pose de réintroduire la contre-indication entre les inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase et l'acide fusidique, même si cette CI n'apparaîtra que dans les RCP d'acide fusidique... ce qui est plutôt rassurant.

Décision

Le GTIAM souhaite que l'association entre l'acide fusidique et les statines soit de nouveau contre-indiquée. A l'appui de cette décision, les recommandations actuelles faisant suite à une méta-analyse et qui autorisent l'interruption de la statine pouvant aller jusqu'à 6 mois (meta-analysis of Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators in Lancet 2012; DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60367-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60367-5)). Il est rare que le traitement par acide fusidique excède cette durée, même dans les localisations ostéo-articulaires profondes.

Question posée

Au regard de ce nouveau cas grave, la question de contre-indiquer à nouveau l'acide

	fusidique avec les statines est posée.	
Votes	10	
Nombre de votants sur nombre global	10	
Nombre d'avis favorables	10	
Nombre d'avis défavorables	0	
Nombre d'abstention	0	
Avis relatif à la question posée	Avis favorable.	
Proposition d'action :	Par GTIAM	Échéance MAJ Thesaurus
	Remise d'une contre-indication entre l'acide fusidique et les statines.	

Dossier 6

Nom du dossier < nom>	Acupan® néfopam	
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 de terrain sur les 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

Actuellement, l'AMM du néfopam (Acupan®) contre-indique ce médicament en cas d'épilepsie. Cet antalgique a une AMM nationale qui date de 1980. Le néfopam n'appartient pas à une classe thérapeutique définie, mais aurait un effet psychostimulant l'apparentant à l'amphétamine. Il est utilisé notamment en post-opératoire pour son effet antalgique assez puissant, où il permet d'éviter le recours au tramadol, voire à la morphine.

L'actuelle contre-indication en cas de convulsions ou d'antécédents de troubles convulsifs se justifie-t-elle ? L'épilepsie bien équilibrée est-elle concernée ? En quoi le néfopam se différencie-t-il des médicaments abaissant le seuil épileptogène, et pour lesquels il n'y a pas cette contre-indication (antidépresseurs, neuroleptiques, fluoroquinolones, tramadol, méfloquine) ?

Cette CI semble reposer sur quelques publications anciennes. En situation de surdosage (Piercy et al, 1981; Urwin & Smith, 1999), il a été décrit un état de grand mal, des hallucinations, et une dépression centrale (sédation ? respiration ?) avec coma. Des convulsions ont été rapportées en tant qu'effets indésirables (Sweetman, 2002; Pillans & Woods, 1995). Rien ne semble avoir été publié depuis. Le coma et les convulsions surviennent de façon brutale et sont en général de courte durée. Les effets les plus couramment rapportés sont la somnolence, des céphalées, une confusion, plus rarement de l'euphorie, des hallucinations. La conjonction de ces effets déprimeurs avec des propriétés théoriquement psychostimulantes ne rend pas aisée l'identification pharmacologique de ce médicament.

Décision

Les données sur le profil de sécurité et les propriétés pharmacologiques du néfopam sont peu fournies et anciennes. Le GTIAM se laisse un temps de réflexion supplémentaire afin de pousser l'investigation plus avant.

Question posée	L'actuelle contre-indication en cas de convulsions ou d'antécédents de troubles convulsifs se justifie-t-elle ?	
Votes	0	
Nombre de votants sur nombre global	0	
Nombre d'avis favorables	0	
Nombre d'avis défavorables	0	
Nombre d'abstention	0	
Proposition d'action :	Par GTIAM	Échéance : prochaine

	séance
A statuer	

Dossier 7

Nom du dossier < nom >	Rovamycine® spiramycine administrée par voie orale
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 type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique	<input checked="" type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

La spiramycine est un antibiotique de la famille des macrolides utilisée dans le traitement d'infections bronchopulmonaires, ORL, dermatologiques, ainsi que dans la toxoplasmose de la femme enceinte.

Profil pharmacocinétique

Après administration IV (perfusion d'une heure) ou orale :

- la biodisponibilité pour la voie orale est d'environ 35 %.

- le volume de distribution est important, > 300 litres, avec une très bonne diffusion salivaire et tissulaire (notamment poumons, amygdales, sinus, os) ; les concentrations parenchymateuses en spiramycine sont très supérieures aux concentrations sériques. La spiramycine ne pénètre pas dans le LCR et passe dans le lait maternel. Les macrolides s'accumulent fortement dans les cellules de la lignée blanche - polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires). Ces propriétés expliquent l'activité des macrolides sur les bactéries intracellulaires.

La spiramycine est métabolisée à hauteur de 50% dans le foie, avec formation de métabolites non identifiées au plan chimique mais actifs. L'excrétion biliaire est prépondérante. L'élimination urinaire de la spiramycine sous forme active représente environ 10 à 14% de la dose administrée.

Au GTIAM 53 (11/06/2002), la spiramycine IV a rejoint la liste des médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes, suite à l'analyse des cas d'allongement du QT par le CRPV de Marseille.

Dans le cadre d'une DMI (demande de modification de l'information) pour les spécialités contenant de la spiramycine et pour toutes formes galéniques, le potentiel d'allongement du QT de la spiramycine a été réévalué par le CRPV de Nice en janvier 2016.

Le rapporteur du CRPV de Nice a trouvé 4 nouveaux cas dans la BNPV, en complément des 21 soumis par la firme (cf. analyse infra), cas qui portent aussi bien sur la spiramycine IV que orale. Dans 3 cas, les patients ont une hypokaliémie associée ; dans le dernier cas, le patient a également reçu de l'érythromycine. Dans l'un d'eux, le patient reçoit de nombreux autres traitements torsadogènes, mais le QT se normalise après arrêt de la spiramycine seule.

Le rapporteur conclut au risque d'allongement de l'intervalle QT par la spiramycine, au vu des 4 cas, 2 ayant une chronologie évocatrice d'un effet déclencheur de la spiramycine.

De son côté, la firme a effectué une analyse cumulative dans sa base de pharmacovigilance et retrouve 26 cas associant le terme « cardiac disorders » à la prise de spiramycine. Cinq ont été exclus, car la perte de conscience ou la syncope est survenue dans un contexte clinique sans lien avec une atteinte cardiaque (3 réactions d'hypersensibilité dont un choc anaphylactique, un cas d'hypoglycémie, un cas où l'ECG est normal).

Sur les 21 cas restants :

- 8 rapportent un allongement de l'intervalle QT : 2 avec une chronologie compatible avec la spiramycine prise par voie orale, 5 avec une chronologie compatible mais des facteurs confondants (ATCD de troubles du rythme cardiaque et/ou hypokaliémie, prises de médicaments torsadogènes : amiodarone, dompéridone), et 1 cas peu documenté d'allongement du QT chez 6 nouveaux-nés.

- 1 cas de torsades de pointes, mais facteur confondant (cisapride)

- 1 cas de tachycardie ventriculaire mais prise d'amiodarone et survenue d'une bradycardie.

- 5 cas de syncope, dont 2 avec facteurs confondants (hypokaliémie) ou signes cliniques évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité. Pas d'ECG. Les 3 autres cas de syncope ne permettent pas d'établir la causalité car insuffisamment documentés.

- 2 cas d'arrêt cardiaque (pas d'ECG) et 4 cas de perte de conscience, mais dont la clinique n'est pas évocatrice d'un trouble du rythme.

Certains experts soulignent l'importance des quelques cas d'allongement du QT et de troubles du rythme, voire d'arrêt cardiaque, survenus chez des nouveau-nés traités par la spiramycine dans un contexte de toxoplasmose contractée par la mère au cours de la grossesse.

Les quelques cas retrouvés chez des sujets âgés interpellent tout autant, et ce, malgré des facteurs confondants (hypokaliémie, bradycardie, association à des substances connues pour allonger le QT ou donner des TdP, etc.).

Décision

Le GTIAM est favorable à l'inclusion de la spiramycine orale à la liste des médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes, à l'instar de la spiramycine IV.

Question posée	Au vu de ces nouvelles données, le GTIAM est-il favorable à l'inclusion de la spiramycine, prise par voie orale, dans la liste des médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes?
----------------	--

Votes	10	
Nombre de votants sur nombre global		10
Nombre d'avis favorables		10
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
Proposition d'action :	Par GTIAM	MAJ Thesaurus
	La spiramycine orale rejoint la liste des médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes. Son association avec tous les autres torsadogènes est par conséquent contre-indiquée.	

Dossier 8

Nom du dossier < nom>	Tour de table
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
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

Points résolus

1/ Hydroxyde de magnésium présent dans les laxatifs et interactions médicamenteuses : création d'un intitulé propre à l'hydroxyde de magnésium, dans la prochaine mise à jour du Thesaurus.

2/ Aldactazine® et Movicol® : pas d'IAM liée au potassium présent dans la spécialité Movicol®.

Points en suspens

Méthotrexate et IPP : il y a de nouveaux cas rapportés. Faut-il communiquer sur ce sujet ? Le GTIAM n'y est pas favorable, car des données récentes tendent à montrer que le risque aurait été surévalué.

Cette interaction fera l'objet d'une discussion approfondie.

Les points suivants n'ont pas été abordés et feront l'objet d'une discussion ultérieure :

- dipyridamole et naratriptan .
- risédronate et diméthylfumarate
- quinidine et inhibiteurs puissants du CYP3A4
- requête sur aripiprazole et QT
- réexamen de l'actuelle contre-indication entre sympathomimétiques en anesthésie-réa et en obstétrique

