

Numéro unique de document : GT042019013
Date document : 06/05/2019
Direction : DPAI
Pôle : Evaluation centralisée
Personnes en charge : B. Saint-Salvi / M. Garcini

GT 04 - IAM - N° 2019-001 Séance du lundi 11 mars 2019

Nom des participants	Statut	Présent	Excusé
Haleh BAGHERI	membre	☒	☐
Laurent CHOUCHANA	membre	☐	☒
Danièle DEBRUYNE	membre	☒	☐
Anne DISSON-DAUTRICHE	membre	☒	☐
Aurore GOURAUD	membre	☒	☐
Sophie GAUTIER	membre	☒	☐
Laurence LAGARCE	membre	☒	☐
Elisabeth POLARD-RIOU	membre	☒	☐
Martine TEBACHER	membre	☐	☐
Jean-Marie VAILLOUD	membre	☒	☐
Stéphanie HUEBER	évaluateur pharmacovigilance	☒	☐
Béatrice SAINT-SALVI	réfèrent scientifique	☒	☐

Programme de séance

1.	Introduction	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Adoption du CR de la séance du 18/12/2018	Pour adoption
2.	Dossiers thématiques – Saisines	
2.1	IAM AVK (suite et fin)	Pour discussion
2.2	méthotrexate / imatininib	Pour discussion
2.3	ulipristal / progestatifs	Pour discussion
3.	Dossiers Produits – Substances (National)	
3.1	Dobutamine Panpharma®	Pour discussion
3.2	Hidonac® (acétylcystéine)	Pour discussion
3.3	Lutreléf® (gonadoréline)	Pour discussion
3.4	Tardyféron® (fer)	Pour discussion
3.5	Xénasine® (tétrabénazine)	Pour discussion
3.6	Neuleptil® (propériciazine)	Pour discussion

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 d'intérêt 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.

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.

Dossier 1

Nom du dossier	IAM AVK (suite et fin)	
Dossier thématique	☒	
Dossiers Produits – Substances (National)	☐	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	☐	
Critères de passage		
Besoin d'une connaissance de terrain sur des pratiques	☐	
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire	☒	
Caractère innovant du dossier	☐	
Impact majeur de santé publique	☒	
Les autres IAM des AVK à avoir fait l'objet d'une réévaluation sur la base des données publiées et non publiées sont les suivantes : <i>bicalutamide, cobicistat, fluconazole, griséofulvine, statines, itraconazole, propafénone, raloxifène, sucralfate, tamoxifène, voriconazole.</i> Les IAM sont conservées pour fluconazole, voriconazole, statines, Elles sont supprimées pour bicalutamide, griséofulvine, raloxifène, sulfamides, cobicistat, itraconazole, propafénone, sucralfate. Celle avec le tamoxifène sera ultérieurement rediscutée. En attendant, elle est maintenue. L'actuel chapeau des AVK est renommé et complété par les phrases en gras : « ANTI-INFECTIEUX ET HEMOSTASE <i>De nombreux cas d'augmentation de l'activité des antivitamines K ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, de la pristinamycine, des cyclines, du cotrimoxazole qui imposent, dans ces conditions, de renforcer la surveillance de l'INR. Certaines céphalosporines (céfamandole, ceftriaxone, céfazoline), la clindamycine, semblent interagir au niveau de l'hémostase avec apparition d'anticorps anti facteur V. Enfin, la tigécycline et le danazol possèdent une action fibrinolytique propre.</i> AVK et INR <i>Chez un patient traité par antivitamines K, il convient de contrôler l'INR à chaque initiation ou suppression d'un ou plusieurs médicaments. La modification soudaine des habitudes alimentaires doit être également prise en compte et la régularité est préconisée pour le maintien à l'équilibre de l'INR. Les aliments riches en vitamine K sont essentiellement représentés par les choux, épinards, brocolis, certaines salades.</i>		
Question		
La réévaluation des IAM des AVK et le nouveau chapeau sont-ils validés par le GTIAM?		
Votes		
Nombre de votants sur nombre global	9	
Nombre d'avis favorables	9	
Nombre d'avis défavorables	0	
Nombre d'abstentions	0	
Avis relatif à la question posée	favorable	
Proposition d'action :	Par GTIAM	Échéance : prochain Thesaurus

Dossier 2

Nom du dossier	méthotrexate / imatinib	
Dossier thématique	☒	
Dossiers Produits – Substances (National)	☐	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	☐	
Critères de passage		
Besoin d'une connaissance de terrain sur des pratiques		☐
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire		☒
Caractère innovant du dossier		☐
Impact majeur de santé publique		☒

Références documentaires

Van Hest RM et al. Extremely slow methotrexate elimination in a patient with t(9;22) positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib. Am J Hematol 2008;83:757-58

Loue C et al. High methotrexate exposure and toxicity in children with t(9;22) positive acute lymphoblastic leukaemia treated with imatinib. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2015, 40, 599–600

Présentation du dossier

La cellule Interactions est saisie à l'occasion d'une IAM évoquée dans le cadre d'un essai clinique. Deux publications évoquent une éventuelle interaction entre ces deux substances.

1/ La première rapporte le cas d'une patiente développant une rétention hydrique après initiation de l'imatinib. La patiente est déjà en surpoids important, IMC 42, et elle prend 5 kg en une dizaine de jours. Le MTX diffuse (ascite, plèvre, compartiment périphérique) et s'élimine ainsi plus lentement. L'œdème régresse à l'arrêt de l'imatinib ce qui permet le retour du MTX à la normale.

On ne peut exclure une compétition entre ces deux substrats de la BCRP, mais elle repose sur des études in vitro. Il n'y a pas d'étude clinique permettant d'estimer la direction et l'amplitude de cette éventuelle interaction. Pas d'autre cas décrit chez l'adulte.

Ceci oriente davantage vers un mécanisme touchant la distribution plutôt que sur une compétition via les transporteurs, que l'espacement des administrations permet normalement de contourner.

La rétention hydrique est un effet collatéral qui concerne de nombreux médicaments avec des mécanismes variés. Ce n'est pas une IAM à proprement parler, entre deux médicaments agissant sur un même récepteur ou organe.

2/ La deuxième publication concerne 3 enfants

La co-administration a été répétée chez le patient de 13 ans, avec élimination réduite lors du deuxième traitement de consolidation. Dans les deux autres cas, le MTX n'est pas normalisé à J5. Les concentrations sont extrêmement élevées chez la patiente de 9 ans, provoquant une cytolysé hépatique et une IRA. Bien que la simultanéité d'administration ait été interrompue dans deux cas, il existe une rémanence du retard à l'élimination. Pas de rétention hydrique. Donc peu de choses en commun avec le cas précédent.

Question	Faut-il retenir une IAM entre le méthotrexate et l'imatinib ?		
Votes			
Nombre de votants sur nombre global		8	
Nombre d'avis favorables		0	
Nombre d'avis défavorables		8	
Nombre d'abstentions		0	
Avis relatif à la question posée		défavorable	

Dossier 3

Nom du dossier	ulipristal / progestatifs contraceptifs	
Dossier thématique	☒	
Dossiers Produits – Substances (National)	☐	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	☐	
Critères de passage		
Besoin d'une connaissance de terrain sur des pratiques	☐	
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire	☒	
Caractère innovant du dossier	☐	
Impact majeur de santé publique	☒	
Présentation du dossier		
Il existe une IAM bidirectionnelle entre ulipristal et progestatifs, l'activité des 2 pouvant être diminuée en cas d'association.		
La demi-vie de l'ulipristal n'a pas été prise en compte dans la réévaluation de l'interaction, cf. Thesaurus 2018. Or elle est longue, 32 +/- 6 heures, soit 1,5 jour au maximum.		
Pour la contraception d'urgence, la durée requise d'une contraception mécanique sur 12 jours est suffisante pour que l'ulipristal présent dans l'organisme soit entièrement éliminé.		
Dans l'indication fibrome, ce délai n'est que de 7 jours, soit un peu moins de 5 demi-vies dans l'hypothèse la moins favorable. Il reste au plus 5% d'ulipristal, lorsque la méthode barrière est arrêtée.		
Question	Faut-il modifier l'actuel libellé de l'IAM entre l'ulipristal et les contraceptifs progestatifs ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global	8	
Nombre d'avis favorables	0	
Nombre d'avis défavorables	8	
Nombre d'abstentions	0	
Avis relatif à la question posée	défavorable	

Dossier 4

Nom du dossier	Dobutamine Panpharma®	
Dossier thématique	☐	
Dossiers Produits – Substances (National)	☒	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	☐	
Critères de passage		
Besoin d'une connaissance de terrain sur des pratiques	☐	
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire	☒	
Caractère innovant du dossier	☐	
Impact majeur de santé publique	☐	
Présentation du dossier		
La firme titulaire d'une spécialité à base de dobutamine propose le libellé suivant pour la rubrique 4.5 :		

+ Dopamine

L'utilisation concomitante de dobutamine et de dopamine entraîne une augmentation prononcée de la pression artérielle systémique et empêche l'augmentation de la pression de remplissage ventriculaire observée avec la dopamine seule.

+ Bêta-bloquants

L'effet inotrope de la dobutamine provient de la stimulation des récepteurs β_1 cardiaques, et cet effet est inhibé par l'administration concomitante de bêtabloquants. La dobutamine s'est avérée contrer l'effet des bêtabloquants. Aux doses thérapeutiques, la dobutamine présente des propriétés agonistes légères des récepteurs alpha 1 et bêta 2. L'administration concomitante d'un bêtabloquant non sélectif tel que le propranolol peut entraîner une augmentation de la pression artérielle, en raison d'une vasoconstriction à médiation alpha, et une bradycardie réflexe. Les bêtabloquants présentant également des effets alpha-bloquants, tels que le carvedilol, peuvent provoquer une hypotension pendant l'utilisation concomitante avec la dobutamine en raison d'une vasodilatation causée par la prédominance des récepteurs bêta 2.

Échocardiographie de stress à la dobutamine

Dans le cas du traitement anti-angineux, en particulier par des agents diminuant la fréquence cardiaque tels que des bêtabloquants, la réaction ischémique au stress est moins prononcée voire inexistante. Il peut donc être nécessaire d'interrompre le traitement anti-angineux pendant 12 heures avant l'échocardiographie de stress à la dobutamine.

L'ajout de sulfate d'atropine majore les augmentations de la fréquence cardiaque induites par la dobutamine et peut permettre de contrer la décélération de la fréquence cardiaque occasionnellement observée dans l'échocardiographie de stress à la dobutamine. L'ajout d'atropine au niveau de dose le plus élevé de dobutamine entraîne une augmentation du risque d'effets indésirables

Commentaires

L'essentiel de ces propositions énonce des bases pharmacologiques qui constituent les recommandations usuelles en cardiologie.

Ainsi, donner de la dobutamine en même temps que de la dopamine, tous deux bêta-stimulants, relèverait du mésusage. De surcroît, la dopamine ne se donne quasiment plus.

L'interruption des traitements bradycardisants, afin ne pas fausser la pratique cardiologique (inefficacité du test de stress), fait partie des recommandations de bonne pratique, et n'est pas une interaction médicamenteuse.

La littérature évoque le cas d'un patient insuffisant cardiaque ayant présenté une chute de la PAS à 56 mm Hg après administration de carvedilol, qui agit aussi sur les récepteurs alpha. Il est désormais beaucoup moins utilisé que le bisoprolol, uniquement bêta. Le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë ne doit pas faire appel à des médicaments alpha-bloquants car ils entraînent une vasodilatation, délétère dans ce contexte. Quant au labétalol, également alpha et bêta-bloquant, il se donne dans l'HTA gravidique.

Si un patient est traité antérieurement par bêta-bloquant, il est préférable de faire appel à des médicaments inotropes positifs, type lévosimendan ou milnirone.

Le GTIAM s'accorde à retenir la phrase suivante dans le RCP, mais pas dans le Thesaurus

« Le traitement par bêta-bloquant peut diminuer l'effet de la dobutamine. »

Questions	Faut-il accepter en l'état la proposition de modification de la rubrique Interactions des spécialités à base de dobutamine?		
Votes			
	Nombre de votants sur nombre global	8	
	Nombre d'avis favorables	0	
	Nombre d'avis défavorables	8	
	Nombre d'abstentions	0	
Avis relatif à la question posée		défavorable	

Dossier 5

Nom du dossier	Hidonac® (acétylcystéine)	
Dossier thématique	☐	
Dossiers Produits – Substances (National)	☒	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	☐	
Critères de passage		
Besoin d'une connaissance de terrain sur des pratiques		☐
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire		☒
Caractère innovant du dossier		☐
Impact majeur de santé publique		☐

Références documentaires

Horowitz JD et al. Potentiation of the cardiovascular effects of nitroglycerin by N-acetylcysteine. Circulation 1983;68:1247-53.

Iversen HK. N - Acetylcysteine enhances nitroglycerin - induced headache and cranial arterial responses. CPT 1992 <https://doi.org/10.1038/clpt.1992.121>

Présentation du dossier

La firme commercialisant la spécialité HIDONAC® (acétylcystéine) souhaite amender la rubrique 4.5 comme suit :

1/ L'administration concomitante de dérivés nitrés et d'acétylcystéine entraîne une hypotension significative et une majoration de la vasodilatation de l'artère temporale. Si un traitement concomitant par dérivé nitré et acétylcystéine est nécessaire, les patients doivent être surveillés afin de déceler toute hypotension susceptible d'être sévère. Ils doivent également être avertis de la survenue éventuelle de céphalées.

Deux publications sont fournies à l'appui de cette demande.

1/ L'étude de Horowitz (Circulation, 1983) est une étude en groupes parallèles reposant sur un effectif faible de patients faisant l'objet d'une coronarographie pour exploration d'une douleur thoracique. Les patients porteurs d'une instabilité cardiaque étaient exclus.

Parmi les 15 patients à l'étude, 10 d'entre eux ont reçu une perfusion de nitroglycérine (NTG) à débit croissant sur 30 minutes, suivie 5 minutes plus tard par une perfusion de N-acétylcystéine(NAC) sur 15 minutes. La réponse hémodynamique était mesurée par la pression artérielle moyenne (PAM) et la pression capillaire pulmonaire (PCP). Le groupe contrôle de 5 patients a reçu du G5 au lieu de la NAC.

La différence entre les groupes montre pour l'association une augmentation de 10% de la PAM (10%) et de 30% pour la PCP.

Les auteurs ont cherché par cette étude à étayer une hypothèse pharmacodynamique impliquant la guanylcyclase via un groupement thiol. Même si elle est fondée, la pertinence clinique des variations hémodynamiques n'est pas discutée. Surtout, cet effet n'est pas surprenant sachant que la NAC a été perfusée à 100 mg/kg sur 15 minutes alors que la posologie est de 150 mg/kg en 60 minutes..

2/ L'étude de Iversen (CPT 1992) est menée chez 11 volontaires sains, avec mesure du diamètre artériel et de la douleur provoquée par la NTG perfusée à 2 reprises, juste avant et 2h après la NAC, et mesure de la NAC libre (chez deux sujets) et totale.

Sur une échelle de 10, la douleur de la céphalée passe de 1 à 3, avec maintien des caractéristiques vasculaires.

La NAC augmente la vasodilatation temporale induite par la NTG de 12% par rapport à la valeur initiale, comparativement au placebo qui ne l'augmente que de 4,5%. Elle est sans effet sur la vasodilatation radiale NTG-induite.

L'artère temporale reste dilatée seulement après la première perfusion de NTG, ce qui correspond aux concentrations élevées de NAC.

Ici encore, l'étude est méthodologiquement recevable, quoique menée sur de petits effectifs. Elle fait écho à la précédente, avec des variations des paramètres dont la traduction clinique (échelle de douleur) semble rester modeste.

Une recherche bibliographique ne retrouve pas de cas d'interaction entre les deux substances. Ceci n'est guère surprenant, ces deux études étant expérimentales et ne reproduisant pas ce que l'on aurait du mal à observer en situation réelle.

2/ Les tests in vitro ont jusqu'à présent révélé une inactivation des antibiotiques par l'acétylcystéine uniquement lorsque les substances concernées sont mélangées directement. La dissolution de l'acétylcystéine en même temps que d'autres médicaments n'est donc pas recommandée.

Il ne s'agit pas d'une interaction médicamenteuse telle qu'elles peuvent être mentionnées dans la rubrique 4.5, mais d'une précaution d'emploi de nature microbiologique. Il convient de la faire valider par des biologistes avant de la placer en rubrique 4.4.

3/ Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Il n'existe pas à notre connaissance d'études d'interaction menées chez l'enfant. Cette phrase est d'autant moins nécessaire que la rubrique 4.5 ne mentionne pas de résultats provenant d'études dédiées pertinentes.

4/ Modifications des analyses biologiques

L'acétylcystéine peut interférer avec la méthode d'analyse colorimétrique utilisée pour le dosage du salicylate. L'acétylcystéine peut interférer avec l'analyse de la cétonurie. »

Même remarque que supra : ceci est une assertion de nature biochimique, à faire valider par les biologistes.

Question	Faut-il accepter la proposition de modification de la rubrique Interactions des spécialités à base d'acétylcystéine?
Votes	
Nombre de votants sur nombre global	8
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	8
Nombre d'abstentions	0
Avis relatif à la question posée	défavorable

Dossier 6

Nom du dossier	Lutreléf® (gonadoréline)	
Dossier thématique	☐	
Dossiers Produits – Substances (National)	☒	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	☐	
Critères de passage		
Besoin d'une connaissance de terrain sur des pratiques		☐
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire		☒
Caractère innovant du dossier		☐
Impact majeur de santé publique		☐

Présentation du dossier

La firme commercialisant la spécialité Lutreléf® à base de gonadoréline propose le libellé suivant pour la rubrique 4.5, actuellement vide :

« Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Bien qu'il n'y ait pas d'expérience clinique contrôlée, il est attendu que les traitements affectant la sécrétion hypophysaire des gonadotrophines puissent altérer la réponse à la gonadoreline ou à ses analogues. Ceux-ci incluraient une variété de préparations contenant des androgènes, des estrogènes, de la progestérone, ou des glucocorticoïdes. Les taux de gonadotrophines peuvent être transitoirement élevés par la spironolactone, très peu élevés par la méthylidopa et supprimés par les contraceptifs oraux et la digoxine. La réponse à la gonadoreline peut être inhibée par les phénothiazines et les antagonistes de la dopamine qui provoquent une augmentation de la prolactine. »

Il n'y a pas de justificatifs à l'appui des ajouts proposés, ni de conduite à tenir proposée dans le cas où ce qui est avancé serait vérifié.

Question	Faut-il accepter la proposition de modification de la rubrique Interactions des spécialités à base de gonadoreline ?
-----------------	--

Votes

Nombre de votants sur nombre global	8
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	8
Nombre d'abstentions	0

Avis relatif à la question posée	défavorable
---	-------------

Dossier 7

Nom du dossier	Tardyféron (sulfate de fer)
Dossier thématique	☐
Dossiers Produits – Substances (National)	☒
Dossiers Produits – Substances (Europe)	☐

Critères de passage

Besoin d'une connaissance de terrain sur des pratiques	☐
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire	☒
Caractère innovant du dossier	☐
Impact majeur de santé publique	☐

Références documentaires

Campbell NR et al. Sinemet-ferrous sulphate interaction in patients with Parkinson's disease. Br J Clin Pharmacol. 1990;30:599-605

Cook JD et al. The effect of red and white wines on nonheme-iron absorption in humans. Am J Clin Nutr 1995;61:800-4

Gabrielli GB, De Sandre G. Excessive tea consumption can inhibit the efficacy of oral iron treatment in iron-deficiency anemia. Hematologica 1995;80:518-20

Hurrell RF. Preventing Iron Deficiency Through Food Fortification. Nutr Rev 1997;55:210-22

Hallberg L et al. Calcium and iron absorption: mechanism of action and nutritional importance. Eur J clin nutr 1992;46:312-27

Présentation du dossier

A l'occasion de ce 2e tour, la firme souhaite maintenir le paragraphe ci-dessous ainsi que des IAM avec la carbidopa, la cholestyramine et s'appuie sur des références bibliographiques, soumises en l'état, sans rapport d'expert.

La cellule Interactions a néanmoins traité ce dossier à titre exceptionnel.

1/ Carbidopa :

L'effet de l'association est uniquement pharmacocinétique, sans traduction clinique.

Il s'agit d'une référence isolée datant de près de 30 ans. Le fer a été donné en administration unique.

2/ Cholestyramine

TOUS les médicaments doivent être pris à distance de la cholestyramine. Ce n'est pas une interaction spécifique au fer

3/ Alimentation

« Les acides phytiques (céréales complètes), polyphénols (thé, café, vin rouge), le calcium (lait, produits laitiers) et quelques protéines (œufs) inhibent significativement l'absorption du fer.

Prendre les sels de fer à distance de ces aliments (plus de 2 heures, si possible). »

Les publications fournies sont pour la plupart généralistes, et dépourvues d'informations chiffrées (sur les constantes biologiques) ou non pertinentes cliniquement.

Le cas de la patiente normalisant son hémoglobine après arrêt du thé reste isolé, et les fluctuations observées pendant la période rapportée de 5 ans peuvent avoir de multiples origines. On ne sait pas si le café, proche en composition du thé, a remplacé celui-ci, dont la nature n'est pas davantage précisée.

La question de cette IAM potentielle avec l'alimentation sera approfondie ultérieurement, car il existe de nombreuses autres publications à ce sujet, mais qui ne sont pas fournies dans ce dossier.

Question	Faut-il inclure ces IAM dans la rubrique 4.5 des sels de fer?		
Votes			
Nombre de votants sur nombre global			8
Nombre d'avis favorables			0
Nombre d'avis défavorables			8
Nombre d'abstention			0
Avis relatif à la question posée		défavorable	

Dossier 8

Nom du dossier		Xénasine® (tétrabénazine)	
Dossier thématique		☐	
Dossiers Produits – Substances (National)		☒	
Dossiers Produits – Substances (Europe)		☐	
	Critères de passage		
	Besoin d'une connaissance de terrain sur des pratiques		☒
	Besoin d'un avis collégial ou complémentaire		☒
	Caractère innovant du dossier		☐
	Impact majeur de santé publique		☒

Références documentaires

Stamler D et al. A randomized double-blind placebo- and positive-controlled crossover study to evaluate the effects of single doses of SD-809 (deutetabenazine) and tetrabenazine on the corrected QT interval. Neurology 2016;86:16S, P2.347)

Présentation du dossier

Ce médicament avait été évalué en 2005 dans le cadre d'une ATU de cohorte La firme titulaire de la spécialité Xénazine® (tétrabénazine) souhaite modifier la rubrique Interactions comme suit :

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Patients traités par des inhibiteurs du CYP2D6

Les études *in vitro* et *in vivo* indiquent que les métabolites de la tétrabénazine (α -HTBZ et β -HTBZ) sont des substrats du CYP2D6. L'effet de l'inhibition du CYP2D6 sur la pharmacocinétique de la tétrabénazine et de ses métabolites a été étudié chez 25 sujets sains après une dose unique de 50 mg de tétrabénazine après 10 jours d'administration du puissant inhibiteur de la CYP2D6 paroxétine 20 mg par jour. Il y a eu une augmentation d'environ 30% de la C_{max} et une augmentation d'environ 3 fois de l'ASC (Aire sous courbe) pour l' α -HTBZ chez les sujets traités par la paroxétine avant la tétrabénazine comparativement à la tétrabénazine administrée seule. Pour la β -HTBZ, la C_{max} et l'ASC ont augmenté respectivement de 2,4 et 9 fois chez les sujets traités par la paroxétine avant la prise de tétrabénazine seule. La demi-vie d'élimination de l' α -HTBZ et du β -HTBZ était d'environ 14 heures lorsque la tétrabénazine était administrée avec la paroxétine. Il conviendra d'être prudent en cas d'association avec un inhibiteur puissant du CYP2D6 (tels que la fluoxétine, la paroxétine, la quinidine) au traitement d'un patient recevant déjà une dose stable. L'effet d'inhibiteurs modérés ou faibles du CYP2D6 tels que la duloxétine, la terbinafine, l'amiodarone ou la sertraline n'a pas été évalué. Les études *in vitro* n'ont pas montré d'interactions cliniquement significatives entre la tétrabénazine et d'autres inhibiteurs du cytochrome P450 (autres que les inhibiteurs du CYP2D6).

Avis GTIAM

Il apparaît nécessaire de retenir une interaction, compte tenu de l'augmentation très importante des concentrations en métabolites actifs, plus sur la durée qu'en amplitude. Au fil des années, la tétrabénazine s'est avérée à faible marge de sécurité. De nombreuses morts subites inexpliquées, y compris chez des enfants, ont été rapportées aux doses initialement préconisées, 300 mg. La dose désormais retenue est de 50 mg, soit 6 fois moins. Or l'AUC des métabolites alpha et bêta augmente respectivement d'un facteur 3 et 9 avec la paroxétine, le plus puissant des inhibiteurs du CYP2D6. Il ne faut donc pas hésiter à contre-indiquer ce médicament avec tous les inhibiteurs connus de l'enzyme, quelle que soit leur puissance d'inhibition, car il existe pour chacun d'eux des alternatives.

Associations contre-indiquées

+ Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

La tétrabénazine ne devrait pas être administrée en présence d'IMAO en raison du risque de possibles sérieuses interactions pouvant provoquer des crises hypertensives. Du fait de la durée d'action de l'IMAO cette interaction est encore théoriquement possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO (voir rubrique 4.3).

Avis GTIAM

IAM présente dans le Thesaurus avec un libellé équivalent mais plus concis, et qui est conservé.

+ Réserpine

L'utilisation concomitante de réserpine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). La réserpine se lie de manière irréversible à la protéine VMAT 2 et la durée de son effet est de plusieurs jours. La prudence devrait être de mise lors du passage d'un patient de la réserpine à la tétrabénazine. Il est nécessaire d'attendre que la chorée réapparaisse avant d'administrer de la tétrabénazine pour éviter le surdosage et l'épuisement majeur de la sérotonine et de la norépinéphrine dans le SNC. Etant donné que les effets de la réserpine peuvent être prolongés, un délai entre l'arrêt de la réserpine et le début de la tétrabénazine doit être respecté.

Avis GTIAM

La tétrabénazine agit comme la réserpine, mais de façon réversible. Elle ne devrait théoriquement pas être administrée avec la réserpine, même si son effet propre est sans doute plus nuancé, comparativement à celui de l'antihypertenseur. Sachant que ces deux médicaments peuvent être incontournables, une association déconseillée est proposée.

Associations déconseillées

+ Dépresseurs du SNC

La possibilité d'effets sédatifs additifs doit être envisagée lorsque la tétrabénazine est utilisée conjointement avec des dépresseurs du SNC (y compris l'alcool, les neuroleptiques, les hypnotiques et les opioïdes).

Avis GTIAM

IAM présente de facto via le chapeau « Médicaments sédatifs »

+ Neuroleptiques

Les effets indésirables associés à la tétrabénazine, tels que l'allongement de l'intervalle QTc, le syndrome malin des neuroleptiques et les troubles extrapyramidaux, peuvent être amplifiés par l'utilisation concomitante d'antagonistes de la dopamine. Il existe un potentiel de déplétion significative en dopamine en cas d'administration concomitante de tétrabénazine et de neuroleptiques (par exemple : halopéridol, chlorpromazine, métoclopramide) et les patients doivent être étroitement suivis pour détecter la survenue de parkinsonisme.

Avis GTIAM

Les cas de morts subites pourraient faire évoquer un éventuel torsadogène de la tétrabénazine. Cependant, L'étude TQTE14 effectuée à doses supra-thérapeutique n'a pas mis en évidence d'allongement du QT. Il n'y a rien dans la littérature qui oriente vers cette hypothèse.

Avis défavorable

+ Médicaments dopaminergiques, lévodopa

Antagonisme réciproque entre le dopaminergique ou la lévodopa et la tétrabénazine.

Avis GTIAM : cf. Thesaurus.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antihypertenseurs et bêtabloquants

L'utilisation concomitante de tétrabénazine avec des antihypertenseurs et des bêtabloquants peut augmenter le risque d'hypotension orthostatique.

Avis GTIAM

La TBZ a une action centrale élective.

Avis défavorable.

+ Médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc

La tétrabénazine doit être utilisée avec prudence avec les médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc, comme les antipsychotiques (par exemple : chlorpromazine), les antibiotiques (par exemple : moxifloxacin) et les antiarythmiques de classe IA et III (par exemple : quinidine, amiodarone, sotalol).

Avis GTIAM : cf. supra

Associations à prendre en compte

+ Autres médicaments sédatifs

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets déprimeurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance.

Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple : le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, mianséride, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide. Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Avis GTIAM : cf. supra

+ Digoxine

La digoxine est un substrat de la glycoprotéine P. Une étude conduite chez des volontaires sains a montré que la tétrabénazine (25 mg deux fois par jour pendant 3 jours) n'affecte pas la biodisponibilité de la digoxine, suggérant qu'à cette dose, la tétrabénazine n'affecte pas la glycoprotéine P dans le tube digestif. Les études in vitro ne suggèrent pas non plus que la tétrabénazine ou ses métabolites seraient des inhibiteurs de la glycoprotéine P.

Avis GTIAM :

En ce qui concerne le potentiel inhibiteur de la TBZ sur la P-gp, l'étude in vivo a un design approprié qui permet de statuer sur l'absence de potentiel inhibiteur, et conforte ainsi les résultats retrouvés in vitro.

Cependant, il n'y a pas de raison médicale de faire figurer cette IAM négative dans le RCP de la tétrabénazine. En effet, l'insuffisance cardiaque n'est pas davantage représentée parmi les patients atteints de maladie de Huntington ou de dyskinésie tardive que dans la population générale.

Examens biologiques

Aucune variation cliniquement significative des paramètres biologiques n'a été rapportée au cours des essais cliniques de la tétrabénazine. Dans les essais cliniques contrôlés, la tétrabénazine a entraîné une légère augmentation moyenne des taux d'ALAT et d'ASAT versus placebo.

Avis GTIAM : ce paragraphe n'a pas sa place dans la rubrique 4.5 du RCP.

Avis relatif à la question posée	Faut-il retenir toutes les IAM proposées pour la tétrabénazine?
----------------------------------	---

Votes

Nombre de votants sur nombre global	9
Nombre d'avis favorables	9
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

Avis relatif à la question posée	défavorable
----------------------------------	-------------

Proposition d'action :	Par GTIAM	Échéance : prochain Thesaurus
	TETRABENAZINE + FLUOXETINE, PAROXETINE, QUINIDINE, BUPROPION, TERBINAFINE, DULOXETINE, CINACALCET Augmentation possiblement très importante de l'exposition des métabolites actifs de la tétrabénazine. <u>CONTRE-INDICATION</u>	

Proposition d'action :	Par GTIAM	Échéance : prochain Thesaurus
------------------------	-----------	-------------------------------

Dossier 6

Nom du dossier	Neuleptil® (propériciazine)
Dossier thématique	☐
Dossiers Produits – Substances (National)	☒
Dossiers Produits – Substances (Europe)	☐

Critères de passage

Besoin d'une connaissance de terrain sur des pratiques	☐
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire	☒
Caractère innovant du dossier	☐
Impact majeur de santé publique	☐

Références documentaires

Acciavatti T et al. Psychotropic drugs and ventricular repolarisation: The effects on QT interval, T-peak to T-end interval and QT dispersion. J Psychopharmacol 2017;31:453-60

Mehta N, Vannozzi R. Lithium-induced electrocardiographic changes: A complete review. Clin Cardiol 2017;40:1363-67

Présentation du dossier

La firme souhaite introduire deux nouvelles IAM, l'une avec le sultopride, l'autre avec la guanéthidine. L'AMM de ces médicaments a été abrogée.

Dans la demande, un effet torsadogène du lithium est évoqué, sans éléments versés au débat.

La recherche effectuée en interne retrouve des éléments controversés, et globalement rassurants, dans la littérature, sur un éventuel rôle du lithium dans la survenue de torsades de pointes.

Deux études récents montrent que:

- des corrélations sont retrouvées entre la prolongation du TpTe (mais beaucoup moins marquée que la méthadone, elle-même sans relation avec le QT, et également beaucoup moins que la clozapine, non torsadogène)
- une revue de la littérature depuis 1970, avec 56 références répondant à la requête « lithium et ECG », retrouve des modifications du tracé, la plus fréquente étant l'inversion de l'onde T parmi de nombreux autres phénomènes (dysfonctionnement sinusal, bloc sino-auriculaire, prolongation/dispersion des intervalles PR et QT, tachyarrhythmie ventriculaire).

Crediblemeds classe ce médicament comme potentiellement torsadogène, mais malgré le recul dont on dispose, les données cliniques font défaut.

Question	Faut-il considérer le lithium comme un torsadogène ?		
Votes			
Nombre de votants sur nombre global			8
Nombre d'avis favorables			0
Nombre d'avis défavorables			8
Nombre d'abstentions			0
Avis relatif à la question posée		défavorable	