

Numéro unique de document : GT222016013
 Date document : 10/04/2016
 Direction : Evaluation
 Pôle : Clinique AMM
 Personnes en charge : B. Saint-Salvi / S. Hueber

GT 22 - IAM – N° 2016-01

Séance du lundi 18 janvier 2016

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Dr Martine ALT-TEBACHER	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr Eric BRANGER	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dr Pascale LAINE-CESSAC	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr Elisabeth MASSOU dit BOURDET	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr Elisabeth POLARD-RIOU	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr Jean-Marie VAILLOUD	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr Thierry VIAL	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dr Stéphanie HUEBER	évaluateur scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr Béatrice SAINT-SALVI	réfèrent scientifique - secrétaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Programme de la séance

1.	Introduction	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Hydroxychloroquine et médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes	Pour discussion
2.2	Sulfonylurées et antivitamines K	Pour discussion
2.3	Relais NACO	Pour discussion
2.4	mTORi + IEC et angio-œdème	Pour discussion
2.5	Signal EPITT phényléphrine-paracétamol	Pour discussion
3.	Dossiers Produits – Substances (National)	
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)	
5.	Tour de Table	

Déroulement de la séance

1. 1 Adoption de l'ordre du jour

Après l'accueil des participants et la vérification que le quorum est atteint, 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.

Le présent compte rendu a fait l'objet d'une approbation écrite.

Dossier 1

Nom du dossier < nom>	Hydroxychloroquine et médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes.	
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	<input checked="" type="checkbox"/>	
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>	
Impact majeur de santé publique	<input checked="" type="checkbox"/>	

Références documentaires

Yogasundaram H, Putko BN, Tien J, et al. Hydroxychloroquine-induced cardiomyopathy: case report, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Can J Cardiol* 2014;30(12):1706-15.

Newton-cheh C, Lin AE, Baggish AL, Wang H. Case records of the massachusetts general hospital. Case 11-2011. A 47-year-old man with systemic lupus erythematosus and heart failure. *N Engl J Med* 2011;364(15):1450-60.

Muthukrishnan P, Roukoz H, Grafton G, et al. Hydroxychloroquine-induced cardiomyopathy: a case report. *Circ Heart Fail.* 2011;4(2):e7-8.

Kojuri J, Nazarinia MA, Ghahartars M, et al. QT dispersion in patients with systemic lupus erythematosus: the impact of disease activity. *BMC Cardiovasc Disorder* 2012;12:11.

Costedoat-Chalumeau N, Hulot JS, Amoura Z, et al. Heart conduction disorders related to antimalarials toxicity: an analysis of electrocardiograms in 85 patients treated with hydroxychloroquine for connective tissue diseases. *Rheumatology* 2007;46:808-10.

Legere K, et al. Torsade de pointe resulting from the addition of sotalol to hydroxychloroquine: case report of a potential drug interaction. *Can J Hosp Pharmacy* 2009;52:120 [abstract].

Chen CY, Wang FL, Lin CC. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol* 2006;44(2):173-5.

Morgan ND, Patel SV, Dvorkina O. Suspected hydroxychloroquine-associated QT-interval prolongation in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2013;19:286-8.

Présentation de la problématique

Au GTIAM 105 (2220143), l'évaluation des données relatives au risque d'allongement du QT et/ou de torsades de pointes (TdP) par la chloroquine a abouti à un avis favorable pour l'ajout d'icelle à la liste des médicaments susceptibles de donner des TdP.

Sur le site « Crediblemeds », la chloroquine figure, comme il se doit, dans le groupe des authentiques torsadogènes. Quant à l'hydroxychloroquine, elle est classée dans le groupe 3, celui des substances à risque « conditionnel », après le groupe 1 « TdP documentées » et le groupe 2 « TdP possibles ». Il serait intéressant de connaître les raisons qui ont conduit à inclure l'hydroxychloroquine dans ce groupe. Car, hormis une parenté structurelle avec la chloroquine, il n'a pas été retrouvé de données cliniques ou électrophysiologiques publiées qui évoque un risque torsadogène.

Comme pour la chloroquine, des cardiomyopathies peuvent être observées après des traitements prolongés par l'HCQ. Il s'agit d'une maladie de surcharge lysosomale acquise dont le diagnostic est confirmé par l'imagerie cardiaque IRM et la biopsie endomyocardique.

La capacité de l'HCQ à allonger l'espace QT est discutée dans la littérature dans la mesure où le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie susceptible d'allonger le QT. Ainsi, une équipe iranienne a mesuré la dispersion du QT chez 124 patients atteints de LED répartis en deux groupes selon le score de gravité de leur maladie (score SLEDAI). La dispersion du QT était significativement plus importante chez les patients plus sévèrement atteints (score >10) (58.31 ± 18.66 vs 47.90 ± 17.41 respectivement ; $p < 0.004$). En revanche la dispersion du QT n'était pas plus importante chez les patients qui avaient reçu de l'HCQ (54.17 ± 19.36 vs 50.82 ± 5.96 ; $p = 0.45$) ou une corticothérapie (53.58 ± 19.16 vs 50.40 ± 11.59 ; $p = 0.47$) [4]. Une équipe française a réalisé un ECG chez 85 patients traités par HCQ pour LED pendant au moins un an. L'intervalle PR, le QTc, la fréquence cardiaque n'étaient pas différents des valeurs normales. Trois blocs de branche droits, un bloc de branche gauche étaient observés, aucun bloc auriculo-ventriculaire n'était diagnostiqué.

Quelques rares cas isolés d'allongement du QT avec ou sans torsades de pointes sont rapportés dans la littérature. Le premier cas a été observé chez une patiente de 60 ans traitée par HCQ (posologie non rapportée) pour un LED et qui a présenté un allongement du QT avec un épisode de torsades de pointes après l'ajout de sotalol (240 mg/j pendant 4 jours) pour traiter une fibrillation auriculaire. Une patiente de 67 ans a développé un allongement du QT et des syncopes répétitives reliées à des épisodes de tachycardie ventriculaire durant un traitement par HCQ (200 mg/j pendant un an pour LED. Ces épisodes ont vu leur fréquence lentement diminuer après l'arrêt de l'HCQ. Une patiente de 41 ans atteinte de LED compliqué par une néphropathie lupique, et hospitalisée pour une poussée d'insuffisance cardiaque, a débuté 3 ans auparavant un traitement par HCQ dont l'observance n'est pas satisfaisante. Au cours de cette hospitalisation, l'HCQ est réintroduite à la dose de 400 mg/j. Un ECG de contrôle après quelques jours de traitement, alors que la patiente est asymptomatique, montre un QTc à 614 ms qui motive l'arrêt de l'HCQ. Le contrôle ECG un an plus tard montre un QTc à 473 ms.

Une recherche a été faite dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, en ciblant la recherche sur tachycardie, ventriculaire ou non, arrêt cardiaque ou cardiorespiratoire, fibrillation ventriculaire, torsade de pointes, syndrome d'Adam-Stockes, choc cardiogénique. Dix-sept observations ont été extraites de la BNPV et discutées en séance. Elles se font l'écho de la littérature, à savoir qu'on retrouve, dans la grande majorité des cas, des facteurs confondants qui semblent exonérer un rôle propre de l'HCQ (cardiopathies sous-jacentes, maladies de système à l'origine d'un QT augmenté, autres torsadogènes, surdosage direct ou lié à une insuffisance rénale, hypokaliémie, QT long congénital, délai incompatible, etc). Toutefois, pour quelques-unes, la présence d'hydroxychloroquine semble être le seul facteur prédisposant.

La présente analyse repose ainsi sur des études et une pharmacovigilance qui sont plutôt rassurantes. Compte tenu de la place de l'HCQ dans l'arsenal thérapeutique des maladies de système, le groupe de travail considère qu'une association déconseillée entre l'hydroxychloroquine et les autres torsadogènes ne met pas les prescripteurs dans l'embarras, tout en les informant du risque faible mais réel.

Décision

Le GTIAM émet un avis favorable pour déconseiller l'association de l'hydroxychloroquine avec les médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes, sauf citalopram, escitalopram, dompéridone, hydroxyzine et pipéraquline (décisions européennes qui contre-indiquent ces derniers avec TOUS les torsadogènes, sans distinction).

Question posée	Le GTIAM souhaite-t-il retenir une interaction entre l'hydroxychloroquine et les médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes ?	
Votes	9	
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	FAVORABLE	
Proposition d'action :	Par GTIAM	Échéance MAJ Thesaurus
	La chloroquine et l'hydroxychloroquine seront présentées de façon distincte dans le Thesaurus.	
	HYDROXYCHLOROQUINE + MEDICAMENTS SUSCEPTIBLES DE DONNER DES TORSADES DE POINTES Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. <u>CONTRE-INDICATION</u> : avec citalopram, escitalopram, hydroxyzine, dompéridone, pipéraquline <u>Association DECONSEILLÉE</u> avec les autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes	

Dossier 2

Nom du dossier < nom>		Sulfonylurées et antivitamines K
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 ou avis complémentaire		<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input checked="" type="checkbox"/>
Références documentaires		
Romley JA et al. Association between use of warfarin with common sulfonylureas and serious hypoglycemic events: retrospective cohort analysis. BMJ 2015;351:1-7.		
Présentation de la problématique		
<p>Une étude épidémiologique rétrospective a mis en évidence un lien entre une hospitalisation ou une consultation aux urgences pour cause d'hypoglycémie et l'utilisation de sulfamides hypoglycémiantes (glimépiride ou glipizide) avec la warfarine, chez des personnes de plus de 65 ans, comparativement à l'utilisation du sulfamide seul.</p> <p>Les hospitalisations pour hypoglycémies sont effectivement doublées chez les patients sous warfarine (1,8% vs 0.9%, OR = 1,06 – 1.97). L'effet est plus atténué avec les seules visites aux urgences ou en couplant les deux. L'hypothèse métabolique est assez peu crédible, le glipizide est un substrat du CYP2C9, pas le glimépiride. L'analyse se limite à trois sulfonylurées, dont le glyburide, peut-être parce qu'elles sont les plus prescrites outre Atlantique (point non précisé).</p> <p>Pour rappel, l'hypothèse de déplacement des protéines plasmatiques est considérée comme obsolète, depuis les travaux de Leslie Benet.</p> <p>L'analyse multivariée a porté sur les caractéristiques démographiques, une estimation basique de l'importance des comorbidités, les classes thérapeutiques co-prescrites, antidiabétiques, bêta-bloquants. Pas d'ajustement sur la prise d'IEC, pourtant fréquemment retrouvés dans les observations.</p> <p>D'ores et déjà, on peut constater que les odds ratio sont dans l'ensemble très faibles, le seul supérieur à 2 étant celui que l'on retrouve chez des patients naïfs en warfarine...</p> <p>La méthodologie de l'étude laisse des points en suspens, à commencer par les chronologies respectives des divers traitements, fer de lance de ce type d'évaluation, sans oublier les contextes aigus favorisant le déséquilibre glycémique. Tous ces éléments font défaut, par définition, dans ce type d'étude.</p> <p>Enfin, la partie « discussion » de la publication s'attardent étonnamment peu sur les caractéristiques de l'étude en elle-même, mais plutôt sur l'aspect de la prise en charge des patients diabétiques et de la surveillance du traitement.</p> <p>Un membre du groupe rappelle qu'une recherche dans la BNPV permettrait d'identifier des cas de déséquilibre glycémique et d'évaluer la responsabilité d'une telle interaction dans leur survenue. Compte tenu du nombre a priori très élevé d'observations comportant des sulfamides hypoglycémiantes associées aux AVK, il a été proposé à la DP, qui a sollicité la cellule Interactions suite à cette publication, de prendre en charge l'analyse de ces cas si elle souhaite poursuivre plus avant, malgré les réserves ci-dessus émises.</p>		
Décision		
Avis défavorable à la retenue d'une interaction après examen de cette seule publication.		
Question posée	Le GTIAM retient-il une interaction entre les sulfonylurées et les antivitamines K sur lma base de cet article ?	
Votes	9	
Nombre de votants sur nombre global	9	
Nombre d'avis favorables	0	
Nombre d'avis défavorables	9	
Nombre d'abstention	0	
Avis relatif à la question posée	DEFAVORABLE	
Proposition d'action	Par	Échéance

Dossier 3

Nom du dossier < nom>	Relais avec les NACO
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"/>

Présentation de la problématique

Faut-il mentionner, dans le Thesaurus, la notion de relais entre anticoagulants et NACO ?

La demande provient d'un pharmacien d'officine qui insiste sur les accidents hémorragiques fréquents en France.

Un NACO a été prescrit et délivré, mais il s'agissait en réalité d'un relais du Préviscan® sans que cela soit précisé. Or il est nécessaire d'observer une carence entre l'arrêt de l'AVK et le début de la prise d'un NACO, afin d'obtenir un INR inférieur à 2. La fluindione ayant une demi-vie longue, la carence doit être d'environ 3 jours. Si le patient n'avait pas été immédiatement recontacté et avait pris le NACO avant ce délai, il aurait été exposé à une augmentation du risque hémorragique. Effectivement le médecin n'avait pas co-prescrit l'AVK et le NACO, seule la mention de relais avait été omise.

Le groupe de travail est défavorable l'inclusion de ce type de précision dans un libellé d'interactions, car ce type de précautions, certes impératives, ne sont pas liées à une interaction médicamenteuse, mais concernent les modalités d'utilisation.

Décision

Le GTIAM a émis un avis défavorable pour intégrer une mention spéciale dans le Thesaurus.

Question posée	Faut-il ajouter dans le Thesaurus une mention spécifique lors de relais NACO et AVK et vice versa ?	
Votes	9	
Nombre de votants sur nombre global		9
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		9
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée	DEFAVORABLE	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Dossier 4

Nom du dossier < nom>	Inhibiteurs mTOR et IEC
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"/>
Impact majeur de santé publique	<input checked="" type="checkbox"/>

Références documentaires

Fuchs U et al. Immunosuppressive therapy with everolimus can be associated with potentially life-threatening lingual angioedema. *Transplantation* 2005;79:981–83.

Rothenburger M et al. Certican Consensus Study Group. Recommendations for the use of everolimus (Certican) in heart transplantation: results from the second German-Austrian Certican Consensus Conference. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:305-11.

Stallone G et al. Sirolimus and angiotensin-converting enzyme inhibitors together induce tongue oedema in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2906-8.

Burdese M, Rossetti M, Guarena C, Consiglio V, Mezza E, Soragna G, Gai M, Segoloni GP, Piccoli GB. Sirolimus and ACE-inhibitors: a note of caution. *Transplantation* (2005;79:251-52.

Duerr M et al. Increased incidence of angioedema with ACE inhibitors in combination with mTOR inhibitors in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:703-8.

Rothermundt C, Gillissen S. Angioedema in a Patient With Renal Cell Cancer Treated With Everolimus in Combination With an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor *J Clin Oncol* 2013;31:57-58

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm461227.htm> ACEI and mTOR inhibitor co-administration

Présentation de la problématique

Le Comité Technique de pharmacovigilance évoque une potentialisation du risque d'angio-œdèmes chez des patients recevant des immunosuppresseurs mTOR (mammalian Target of Rapamycin) + IEC. L'information figure dans les RCP des sirolimus, temsirolimus, éverolimus.

Analyse

Both mTORi and ACEi can cause angioedema, and their combination may potentiate the risk, as warns FDA in September 2015. The effect may be dose-related, with higher doses of both drugs potentially being at greater risk.

Nine kidney transplant patients out of 137 (6.6%) developed angioedema after a mean period of 123 days under combined therapy with mTORi and ACEi. Among the remaining 172 patients on mTORi, including 119 patients treated with angiotensin-receptor blockers, only two developed angioedema (1.2%, $p = 0.01$). In patients receiving mycophenolate and ACEi ($n = 462$), 10 instances of angioedema were found (2.1%, $p = 0.004$). An increased incidence of angioedema under combined therapy with mTORi and ACEi was shown. Treatment with either ACEi or mTORi alone resulted in a significantly lower incidence of angioedema, suggesting that this combination should be avoided.

Most papers deal with this combination in the transplant setting. Significantly higher mTORi doses are used in oncology. Angioedema was reported in a patient given everolimus for clear-cell renal cancer. The concomitant ACE inhibitor had been initiated 1 year before starting of everolimus without occurrence of AEs. After 1 month of the combined treatment, angioedema occurred and subsided rapidly after corticotherapy and stopping both agents. The switch to amlodipine allowed everolimus to be resumed without angioedema.

Everolimus

Six cases of severe angioedema were reported among 114 patients given everolimus and ACEi (enalapril, ramipril). In 5 patients, concurrent use was continued without recurrences (15 to 126 days follow-up). One patient had two recurrences (day 42 and 67) leading to everolimus discontinuation. Two similar cases were mentioned in a consensus report, recommending cessation of ACEi and dose reduction of everolimus until trough levels achieve 3-4 ng/ml. For everolimus, pooling the clinical studies performed in the oncology setting basically showed a significantly increased incidence of angioedema (from 0,35% to 2,5%).

Sirolimus

A study in 52 kidney transplant patients taking sirolimus (average dose: 2 to 5 mg daily) with ramipril (average dose: 2.5 to 5 mg daily) found that 5 of these patients developed non life-threatening tongue oedema within one month of starting ramipril. All of them were given ramipril before the graft without emergence of this side-effect. The oedema resolved within 2 weeks of stopping ramipril. Of note, the event occurred in patients having a 5 mg dose of both sirolimus or ramipril, with their sirolimus levels in the upper limit, between 16 and 20 ng/mL. Three months after the transplant, when sirolimus had been stabilised at a lower dose of 2 to 4 mg daily, resulting in blood levels of 8 to 12 nanograms/mL, ramipril was restarted at 2.5 mg daily with no adverse effects.

A kidney transplant patient taking sirolimus 9 mg daily developed non-pitting oedema of the eyelid, cheek and lips while starting ramipril (dose unknown). Another kidney transplant patient given enalapril 2.5 mg daily for 2 months

developed erythematous skin lesions with non-pitting oedema of the neck, face and chest 9 days after she was switched from tacrolimus to sirolimus 2 mg daily. Symptoms resolved in both patients when the ACE inhibitor was stopped and corticosteroid therapy was increased.

Temsirolimus : deux cas (US, DE) sont rapportés dans Eudravigilance, l'un avec un sartan dans un contexte oncologique, l'autre avec le lisinopril dans le cadre d'une étude clinique.

Décision

L'interaction est retenue entre les trois inhibiteurs de mTOR disponibles et les IEC.

Question posée Faut-il retenir une interaction entre les IEC et les mTORi type sirolimus et évérolimus ?

Votes	9	
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	FAVORABLE	
Proposition d'action :	Par GTIAM	Échéance MAJ Thesaurus
	Le libellé retenu dans le Thesaurus est : SIROLIMUS, TEMSIROLIMUS, EVEROLIMUS + INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION <i>Majoration du risque d'angio-oedème</i> A prendre en compte	

Dossier 5

Nom du dossier < nom>	Signal EPITT phényléphrine-paracétamol
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"/>
Impact majeur de santé publique	<input checked="" type="checkbox"/>

Références documentaires

Atkinson HC et al. Increased phenylephrine plasma levels with administration of acetaminophen. N Eng J Med 2014; 370:1171-72.

Atkinson HC et al. Increased bioavailability of phenylephrine by co-administration of acetaminophen: results of four open-label, crossover pharmacokinetic trials in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol 2015;71:151-58.

Atkinson HC et al. Potential cardiovascular adverse event when phenylephrine is combined with paracetamol: simulation and narrative review. Eur J Clin Pharmacol 2015; DOI 10.1007/s00228-015-1876-1 .

Cohen BM. Clinical and physiologic "significance" of drug-induced changes in nasal flow/resistance. Eur J Clin Pharmacol 1972; 5:81-86.

Eccles R. Substitution of phenylephrine for pseudoephedrine as nasal decongestant. An illogical way to control methamphetamine abuse. Br J Clin Pharmacol 2006;63:10-14.

Tark B and al. Intracerebral hemorrhage associated with oral phenylephrine use: A case report and review of the literature. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 2014; 23:2296-300.

Présentation de la problématique

Un signal évoquant une augmentation des concentrations de phényléphrine par le paracétamol a été adressé par la Belgique, Etat Rapporteur, aux Etats membres, proposant de mettre en garde contre l'interaction entre ces deux substances largement utilisées en automédication. La proposition suivante de libellé a été proposée au PRAC :

Section 4.5

Available data show that paracetamol, in particular at high dose (1 g per intake), can increase phenylephrine systemic exposure (up to two and fourfold for area under the curve (AUC) and peak concentrations (C_{max}) respectively). The mechanism of the interaction is thought to be a reduction in the amount of phenylephrine undergoing first-pass metabolism due to saturation of the sulphation pathways by paracetamol.

Analyse

Overall, FR agrees with the proposal of the Rapporteur, but has the following comments:

- In the study GDN-07604-CLIN, and although observed in only two people the weight of which is very low, the 6-fold increase of phenylephrine (PE) C_{max}, when given as Trimedal® is noticeable. This can be linked to the high volume of distribution of phenylephrine, which concentrates into fatty tissues. As regards acute CV events, C_{max} is the parameter to be focused on. By the way, one cannot claim that “no correlation was found between the increase of exposure and subjects’ characteristics (gender and weight)” (page 16/64). So we suggest that this signal be included as a warning or a risk factor.
- A competition for sulphonation between PE and paracetamol appears a strongly plausible mechanism, since sulphonation is one of the two main normal routes of elimination of paracetamol. Contrary to what the Company states, CYP3A4 and CYP2E1 are involved in less than 5% in the metabolism of paracetamol at normal doses by producing NABQI. In case of intoxication only, these enzymes actually carry over the usual metabolism performed by UGT and sulfatase, and the rise of NABQI leads to the toxicity as glutathione is overwhelmed.
- As they were presented by the Companies, the clinical reports are not interpretable. The chronology is fundamental in order to ascertain the responsibility of a drug in the occurrence of an event. By quoting only the clinical environment and roughly mentioning the co-treatments without their time-course as regards the event, it remains impossible to assess whether this combination may have played a coincidental or decisive role.
- We were neither convinced by the excipients (sorbitol, maltitol) acting as favouring factors. The results of Atkinson were further verified, out of evoking this issue.

From the Companies statements the following remarks or inaccuracies are thereafter listed:

- The F value of 40% deduced from AUC IV stems from gastro-enterologic, presystemic metabolism. Both routes then undergo similar metabolism in the liver. Therefore, one cannot say that PE is completely absorbed (page 4/64).
- The usual effect of agonists on adrenergic transmission is much less pronounced than that of the corresponding reuptake inhibitors, either on adrenaline, dopamine or serotonin (page 5/64).
- The search in Eudravigilance on the SMQ CNS-vascular disorders appears far too broad so be efficient (page 6/64).
- In one study (page 10/64), it seems unusual that no baseline data for BP and HR were recorded. Indeed, pharmacokinetics were not the primary objective of the study (only 6 subjects out of 30 were assayed). In spite of this, it was possible to see that the AUC of PE increases in a 4-fold manner, and its C_{max}, by 3-fold, but without consequence on systolic and diastolic blood pressure, the combination itself being even better on DBP. Therefore, this data are an echo of the good PV of the combination.
- The adverse recorded in normotensive subjects are surprising, as they are mostly represented with lipothymy and hypotension. The latter are not exactly expected with a sympathomimetic drug the levels of which have arisen. Finally, this also indirectly confirms the quite good tolerance of the combination.

In summary, a warning towards **skinny people** could be added because of the 6-fold increase in the relevant parameter C_{max}.

A consistent explanation is that of the high volume of distribution of phenylephrine, which certainly is decreased in this population, thus participating to the systemic release and a potential increased CV risk.

La proposition française, ciblée sur les personnes de faible poids, n'a pas été retenue, non plus que la proposition du Rapporteur, ce qui s'explique par la relative faiblesse du signal, uniquement pharmacocinétique. Une surveillance de terrain, basée sur l'apparition d'éventuels effets indésirables en rapport avec une majoration de l'exposition du sympathomimétique, sera poursuivie.

Décision

La France s'accorde avec la position EU de ne pas proposer de mise en garde spécifique en l'état actuel des données.

Question posée	Faut-il retenir une interaction entre la phényléphrine et le paracétamol ?	
Votes	9	
Nombre de votants sur nombre global		9
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		9
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée	DEFAVORABLE	

Dossier 6

Nom du dossier < nom>	Tour de table
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"/>

1/ Interactions de la rasagiline (IMAO-B) avec les médicaments mixtes adrénérgiques et sérotoninergiques
Y a-t-il des cas rapportés ? Recherche BNPV à prévoir. Sujet qui sera rediscuté.

2/ Kayexalate / sorbitol : Il existe une association déconseillée retenue depuis le début des années 90.
Le GTIAM est favorable à l'alignement de ce niveau de contrainte avec la cationésine sulfocalcique.

3/ La toltérodine et la fésotérodine ne se différencient pas l'une de l'autre en termes de profil interactif, mais il est proposé de conserver des niveaux distincts avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4, en vertu d'un recul supérieur pour la première. Tout en étant conscients que les évaluations sont faites à des moments différents et par des Etats membres différents. Ceci peut expliquer la relative hétérogénéité des conduites à tenir, d'un antispasmodique urinaire à l'autre, avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4, malgré un profil interactif similaire (double voie de métabolisation CYP3A4 / CYP2D6).