

Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie,  
en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares  
Pôle "Dermatologie, hépato-gastroentérologie et maladies métaboliques rares

Direction des affaires juridiques et réglementaires  
Pôle réglementaire

Réf. : NL 15457 ; CIS 6 879 517 4

## DECISION

portant suspension de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité :

### **UVESTEROL D 5000 UI/ml, solution buvable**

#### **LE DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE**

Vu la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, notamment son article 116 ;

Vu le code de la santé publique, cinquième partie, notamment les articles L. 5121-9, L. 5121-20, R. 5121-21 et suivants;

Vu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) octroyée le 26 juillet 1989, modifiée ;

Vu l'examen des résultats du suivi national de pharmacovigilance des spécialités UVESTEROL D et UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C. par le comité technique de pharmacovigilance lors de sa séance du 5 juillet 2016 ;

Vu le décès par arrêt cardiorespiratoire le 21 décembre 2016, d'un nouveau-né âgé de 10 jours, après administration à son domicile par les parents, d'une dose d'UVESTEROL D 5000 UI/ml, dont l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a été informée le 22 décembre 2016 ;

Vu la lettre en date du 3 janvier 2017 informant en conséquence le laboratoire CRINEX de l'intention de l'ANSM de procéder à la suspension de l'AMM de la spécialité concernée, et l'invitant à présenter ses observations ;

Vu les observations présentées par les LABORATOIRES CRINEX en date du 5 janvier 2017 lors de leur audition à l'ANSM et confirmées par lettre du même jour, lesquelles n'apportent pas d'élément susceptible de remettre en cause le sens de la décision envisagée ;

Considérant le principe général de prééminence de la protection de la santé publique énoncé par le second considérant de la directive 2001/83/CE précitée ;

Considérant qu'aux termes des articles L. 5121-9 et R. 5121-47 du code de la santé publique, l'AMM peut être suspendue notamment lorsque l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard des risques pour la santé du patient ou la santé publique liés à sa qualité, sa sécurité ou son efficacité n'est pas considérée comme favorable ;

Considérant que les notions de nocivité et d'effet thérapeutique ne peuvent être examinées qu'en relation réciproque et n'ont de signification qu'appréciées en fonction de l'état d'avancement de la science et compte tenu de la destination du médicament ;

Considérant que l'exigence d'une évaluation du rapport bénéfice/risque présenté par un médicament ne vise pas exclusivement l'octroi de l'AMM, mais implique une évaluation continue, et notamment dans le cadre d'une procédure de suspension ou de retrait d'AMM ;

Considérant en l'espèce que selon les informations disponibles à ce jour, le nouveau-né âgé de 10 jours à qui une dose d'UVESTEROL D 5000 UI/ml a été administrée, a présenté immédiatement après l'administration d'UVESTEROL D 5000 UI/ml, à distance de la tétée au sein, un blocage respiratoire avec deux efforts de vomissement assimilables à une probable fausse-route, le décès par arrêt cardiaque ayant fait suite à cet épisode de suffocation ;

Considérant que depuis 2006, la notification de cas de malaise, cyanose et/ou apnée survenus lors de l'administration de la solution buvable d'UVESTEROL D 1500 UI/ml et UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C. à des nouveau-nés et à des nourrissons, a conduit l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) puis l'ANSM à mettre en place des mesures visant à réduire ce risque, incluant notamment :

- une enquête officielle de pharmacovigilance débutée en 2006,
- un rappel des recommandations d'administration de ces spécialités en 2006,
- la mise à disposition d'une nouvelle seringue d'administration (Seringoutte®) fin 2006,
- un renforcement de l'information au sein du résumé des caractéristiques des produits, de la notice et de l'étiquetage en 2006, accompagné d'une communication adaptée en 2006, 2011 et 2013 visant au renforcement de la sensibilisation des prescripteurs et des utilisateurs de ces spécialités ;
- un plan de gestion des risques depuis 2011 avec mise en place d'une étude observationnelle portant sur l'utilisation des spécialités UVESTEROL, menée de 2013 à 2016, dont l'objectif principal était d'évaluer les conditions réelles de prescription et d'utilisation par le personnel soignant et les parents après mises en œuvre des mesures d'optimisation du bon usage de ces spécialités ;
- une modification des formulations des spécialités UVESTEROL D et UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C. afin d'en diminuer l'osmolalité, le volume à administrer et de modifier les excipients, avec mise à disposition des nouvelles présentations et rappel des anciens lots, le 1er décembre 2014, accompagnée de la diffusion de fiches conseil destinées à rappeler aux parents les règles de bon usage de ces médicaments.

Considérant que l'examen des résultats du suivi national de pharmacovigilance des spécialités UVESTEROL D 1500 UI/ml (ancienne formulation) et UVESTEROL D 5000 UI/ml (nouvelle formulation) et UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C. (ancienne et nouvelle formulations), a mis en évidence une persistance des notifications de cas de malaise malgré la mise à disposition d'une nouvelle formulation galénique pour ces spécialités. Plus précisément, entre le 1<sup>er</sup> décembre 2014 et le 31 mai 2016, sept cas de malaise ont été rapportés avec les nouvelles formulations (quatre cas avec UVESTEROL D 5000 UI/ml et trois cas avec UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C.). En revanche, aucun cas de fausse-route n'a été rapporté sur cette période avec ces nouvelles formulations.

Considérant que la nouvelle formulation de la spécialité UVESTEROL D 5000 UI/ml, solution buvable n'est disponible sur le marché que depuis le 1<sup>er</sup> décembre 2014 et qu'en conséquence l'évolution du nombre de cas de malaise, cyanose et/ou apnée est difficilement appréciable dans la mesure où une possible sous-notification des cas d'effets indésirables ne peut être exclue ;

Considérant qu'il ne peut non plus être exclu que le décès susmentionné survenu chez un nouveau-né puisse résulter de l'administration d'une dose de la solution buvable UVESTEROL D 5000 UI/ml ;

Considérant la persistance des signalements de malaise avec la nouvelle formulation de cette spécialité malgré les nombreuses mesures de réduction du risque mises en place pour favoriser un usage sûr et considérant que si les résultats de l'étude observationnelle précitée montrent une amélioration de l'information et de formation des parents, ils montrent aussi que la spécialité est encore trop souvent administrée en position couchée contrairement aux recommandations de l'AMM ;

Considérant que si les LABORATOIRES CRINEX proposent, en réponse au courrier de procédure contradictoire, de contre-indiquer le médicament aux seuls nouveaux nés et nourrissons de moins de 6 mois, des doutes peuvent raisonnablement être émis quant à l'efficacité réelle et au caractère suffisant de cette mesure pour faire cesser les risques encourus, compte tenu d'une part de la possibilité pour les parents d'obtenir le médicament sans dispensation médicale et d'autre part, surtout, des habitudes de prescriptions et d'administration du médicament en pratique quotidienne ;

Considérant enfin que la sortie de l'arsenal thérapeutique de la spécialité précitée n'est pas de nature à occasionner une difficulté dans la prise en charge thérapeutique ou une perte de chance pour les patients ;

Considérant que l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard des risques pour la santé du patient ou la santé publique n'est plus considérée comme favorable, les effets thérapeutiques attendus ne permettant plus de contrebalancer les risques auxquels les nourrissons et les enfants peuvent être exposés lors de son administration ;

Considérant qu'il y a donc lieu, au vu de l'ensemble de ces éléments de suspendre l'AMM de la spécialité précitée une telle mesure étant, en l'état des connaissances acquises à ce jour, rendue nécessaire au regard de l'objectif de protection de la santé publique ;

## DECIDE :

### ARTICLE 1<sup>er</sup>

L'autorisation de mise sur le marché octroyée pour la spécialité pharmaceutique :

**UVESTEROL D 5000 UI/ml, solution buvable,**

dont le titulaire est le laboratoire CRINEX,

est suspendue sous toutes ses présentations pour une durée de un an.

### ARTICLE 2

Le titulaire doit prendre toutes dispositions, notamment auprès des détenteurs de stocks, en vue de faire cesser la délivrance au public de la spécialité précitée.

### ARTICLE 3

Conformément au 3<sup>ème</sup> alinéa de l'article L. 5124-11 du code de la santé publique, l'exportation de la spécialité est interdite.

### ARTICLE 4

La présente décision est notifiée à l'intéressé et sera publiée sur le site internet de l'ANSM.

Fait, le 06 JAN. 2017

Dr Dominique MARTIN

Directeur général