

# Compte rendu de séance

CT012017083  
18/09/2017  
Direction de la Surveillance  
M.Patrick Maison

## Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012017083

Séance du mardi 12 Septembre 2017 de 09h30 à 13h00 en salles 1&2

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Membre		X
Valérie GRAS	Suppléante	X(par tel)	
Pascale LAINE-CESSAC	Membre		X
Laurence LAGARCE	Suppléante	X(par tel)	
Siamak DAVANI	Membre		X
Marie-Blanche VALNET RABIER	Suppléante	X(par tel)	
Antoine PARIENTE	Membre		X
Ghada MIREMONT	Suppléante	X	
Dominique KOWALSKI	Membre	X(par tel)	
Layal EL ARIDI	Suppléante		X
Antoine COQUEREL	Membre	X	
Sophie FEDRIZZI	Suppléante		X
Marie ZENUT	Membre	X(par tel)	
Chouki CHENAF	Suppléant		X
Anne DAUTRICHE	Membre	X	
Aurélie GRANDVUILLEMIN	Membre/Suppléante de la présidente	X	
Michel MALLARET	Membre		X
Marion LEPELLEY	Suppléante	X	
Régis BORDET	Membre		X
Sophie GAUTIER	Suppléante	X(par tel)	
Marie-Laure LAROCHE	Membre	X(par tel)	
Hélène GENIAUX	Suppléante		X
Thierry VIAL	Membre		X
Aurore GOURAUD	Suppléante	X(par tel)	
Joëlle MICALLEF	Membre		X
Anne DEFAULT	Suppléante	X	
Dominique HILLAIRE-BUYS	Membre	X(par tel)	
Véronique PINZANI	Suppléante	X(par tel)	
Pierre GILLET	Membre		X
Nadine PETITPAIN	Suppléante	X(par tel)	
Pascale JOLLIET	Membre		X
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Milou-Daniel DRICI	Membre	X	
Fanny ROCHER	Suppléante		X
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre/Présidente du CTPV	X	
Marion ALLOUCHERY	Suppléante		X
Thierry TRENQUE	Membre	X	
Aurore MOREL	Suppléante		X
Éric BELLISSANT	Membre		X
Elisabeth POLARD	Suppléante	X(par tel)	
Emmanuel OGER	Suppléant	X(par tel)	
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	X(par tel)	
Charlène BOULAY	Suppléante		X
Marie Noëlle BEYENS	Membre	X	
Florelle BELLET	Suppléante		X
Martine TEBACHER-ALT	Membre	X(par tel)	
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre	X(par tel)	
Emmanuelle BONDON	Suppléante	X	
Haleh BAGHERI	Suppléante	X(par tel)	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	X(par tel)	
Hervé LE LOUET	Membre		X
Laure THOMAS	Suppléante	X	
Agnès LILLO LE LOUET	Membre		X
Christine LEBELLER	Suppléante	X	
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre	X(par tel)	
Sixtine GINISTY	Suppléante		X
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	X	
Michel BIOUR	Membre		X
Joëlle MICHOT	Suppléante		X
Jean-Marc TRELUYER	Membre		X
Laurent CHOUCHANA	Suppléant	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
<b>DIRECTION GENERALE</b>			
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>			
Patrick MAISON	Directeur	X	
<b>Pôle Pilotage</b>			
Anne-Charlotte SAILLY	Chef de pôle	X	
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance	X	
Christine LAGUIDE	Attaché pilotage des réseaux	X	
<b>Pôle Sécurisation</b>			
Claire FERARD	Chef de pôle	X	
Annabelle PAGE	Evaluateur	X	
<b>Pôle Evaluation</b>			
<b>Pôle Gestion du signal</b>			
Mehdi BENKEBIL	Chef de Pôle	X	
Irène BIDAULT	Evaluateur	X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, TRANSPLANTATION, NEPHROLOGIE, Des PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE, TISSUS ET PRODUITS SANGUINS LABILES</b>			
Lotfi BOUDALI	Directeur	X	
<b>Produits en Hématologie, Transplantation, Néphrologie, MDS</b>			
Marc MARTIN	Chef d'équipe Produits		X
Marie GADEYNE	Evaluateur	X	
Céline CHARTIER	Evaluateur	X	
<b>Produits en Oncologie Solide</b>			
Vincent GAZIN	Chef d'équipe Produits		X
Liora BRUNEL	Evaluateur	X	
Emilie PATRAS DE CAMPAIGNO	Evaluateur	X	
<b>Produits en Hémovigilance, PSL, Thérapie Cellulaire, Radiopharmaceutiques</b>			
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE</b>			
Jean-Michel RACE	Directeur	X	
<b>Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme, Rhumatologie, Stomatologie</b>			
<b>Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie, CRL, Pneumologie, Allergologie</b>			
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS</b>			
<b>Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie</b>			
<b>Produits Antalgie, Anti –Inflammatoire non stéroïdiens, Ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac</b>			
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES</b>			
<b>Produits en Virologie et Thérapie</b>			
<b>Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares</b>			
<b>Produits Vaccins, Antifongiques et Antiparasitaire</b>			

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Isabelle PARENT	Chef d'équipe Produits	X	
Alexis JACQUET	Evaluateur	X	
Ophélie BROCA	Evaluateur	X	

## Gestion des conflits d'intérêt

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été déclarée, ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 12 septembre 2017.

Sujets abordés	Avis EU nécessaire Avant publication
<p><b><u>1. Introduction</u></b> Adoption du CR du 4 juillet 2017</p>	Pour adoption
<p><b><u>2. Dossiers Produits – Substances (National)</u></b></p> <p>2.1 Suivi de pharmacovigilance sur le profil général de sécurité de JAKAVI® (ruxolitinib)</p> <p>2.2 Enquête de pharmacovigilance : Amoxicilline IV &amp; risque de cristallurie et d'atteinte rénale</p>	<p>Pour avis</p> <p>Pour avis</p> <p>non</p>
<p><b><u>3. Tour de Table</u></b></p>	

## Déroulement de la séance

### Adoption du CR du 4 juillet 2017 - CT01201707

Direction en charge du dossier

Direction de la Surveillance

Le compte rendu du 4 juillet fera l'objet d'une adoption par écrit

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi de pharmacovigilance sur le profil général de sécurité de JAKAVI® (ruxolitinib)</b>
Direction en charge du dossier	Direction ONCOH/ Pôle Hemato
CRPV en charge du dossier	CRPV de Bordeaux

#### Références documentaires

Rapport du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV de Bordeaux)

#### Suivi de pharmacovigilance sur le profil général de sécurité de JAKAVI® (ruxolitinib)

##### 1-Introduction

Nom commercial	Jakavi®
Voie d'administration	Voie orale
DCI	ruxolitinib
Dosage(s)	Comprimés 5, 10, 15 et 20 mg
Classe pharmacologique	Antinéoplasiques, inhibiteurs de protéines kinases Code ATC : L01XE18
Indication(s)	- Traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez l'adulte atteint de myélofibrose primitive ou de myélofibrose secondaire à la maladie de Vaquez (polycythémie vraie) ou à la thrombocytémie essentielle. - Traitement des adultes atteints de la maladie de Vaquez qui sont résistants ou intolérants à l'hydroxyurée.
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Prescription hospitalière Prescription réservée aux médecins compétents en maladie du sang Prescription réservée aux spécialistes et services d'Hématologie
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)	AMM Européenne, Procédure centralisée CHMP pays rapporteur / co-rapporteur : Suède / Royaume-Uni PRAC pays rapporteur : Suède
Titulaire d'AMM / Exploitant	Novartis Europharm Limited
Date d'obtention de l'AMM (Europe)	23/08/2012
Date de commercialisation en France	22/11/2012

Le ruxolitinib (Jakavi®) est un inhibiteur sélectif des Janus kinases (JAK) JAK1 et JAK2 indiqué dans la myélofibrose primitive ou secondaire à la polyglobulie de Vaquez ou à la thrombocytémie essentielle, ainsi qu'en seconde intention dans la polyglobulie de Vaquez. Il a été mis à disposition en France à partir d'avril 2011 dans le cadre d'une ATU nominative, puis de cohorte ; il est commercialisé en France depuis novembre 2012.

A la suite de plusieurs cas marquants présentés en comité technique de pharmacovigilance, un suivi national de pharmacovigilance sur le profil général de sécurité du ruxolitinib (Jakavi®) a été ouvert en novembre 2016.

## **2-Méthode**

Analyse des effets indésirables enregistrés entre le 22 novembre 2012 et le 31 mai 2017, à partir des données de la base nationale de pharmacovigilance et des données transmises par le laboratoire ainsi qu'une analyse de la littérature axée sur les effets indésirables. Les notifications « doublons » entre les cas des CRPV et ceux du laboratoire ont été recherchées et retirées de l'évaluation.

## **3-Résultats et Discussion**

Le nombre total de cas rapportés en notification spontanée sur la période du 22/11/2012 au 31/05/2017 est de 286 dont 187 (65,4%) graves, survenus chez 278 patients : dont 153 (56,7 %) hommes et 116 (43,3 %) femmes. La majorité concerne des patients adultes, avec un âge moyen de 68 ans ; 11 cas concernent des enfants âgés de 2 à 14 ans.

Le profil d'effets indésirables du ruxolitinib (Jakavi®) qui ressort des données évaluées dans ce suivi national est globalement superposable aux informations déjà connues avec, pour l'essentiel :

- Parmi les effets indésirables graves, les systèmes classe-organe (« SOC ») les plus représentées sont les troubles généraux, les effets hématologiques, les infections, les tumeurs, les effets du système nerveux et les effets respiratoires.
- Parmi les effets indésirables respiratoires, on note trois cas de pneumopathie interstitielle, dont un compliqué de syndrome de détresse respiratoire aigüe après l'arrêt du traitement et un cas de protéinose alvéolaire. Cinq cas d'Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP) ont été enregistrés, avec dans un cas, l'étiologie médicamenteuse écartée.
- Dans la littérature, plusieurs cas de syndrome de détresse respiratoire aigüe ont été décrits dans le cadre du syndrome de sevrage ou de l'effet rebond dans les jours suivant l'interruption brutale du traitement par ruxolitinib.

## **4-Conclusions et propositions du rapporteur**

Ce premier bilan ne met pas en évidence de nouveau signal à partir des données de notification spontanée.

Du fait du lien bien établi entre, la maladie traitée, la myélofibrose et l'HTAP, l'interprétation des données sur les cas d'HTAP est difficile.

L'effet rebond à l'arrêt du traitement est bien mentionné dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), mais l'information n'est pas très explicite sur les événements plus sévères, autres que les symptômes de la myélofibrose. La plupart des risques potentiels importants sont actuellement surveillés dans le cadre du Plan de Gestion de Risques (PGR) européen ; cependant, pour certains d'entre eux, des études cliniques comparatives permettraient probablement de mieux répondre aux questions posées.

A l'issue de l'ensemble de ces informations, il est proposé de maintenir le suivi national de pharmacovigilance de Jakavi®.

## **5-Discussion du Comité technique de pharmacovigilance**

- Suite à la présentation faite par le CRPV, la Direction Produit (DP) a proposé de clôturer ce suivi de pharmacovigilance, au vu de l'absence de nouveau signal après cette analyse cumulative depuis la commercialisation en France (sur 4 ans et demi). La clôture de ce suivi national de pharmacovigilance n'empêche pas la poursuite de la surveillance de ce médicament dans le cadre de la pharmacovigilance classique basée sur la notification spontanée. De plus, l'évaluation des Rapports Périodiques de Sécurité (PSUR) est annuelle, avec l'appui du PGR qui suit de nombreux risques notamment respiratoires et le risque de cancer secondaire.

- Concernant le libellé des effets rebonds de la section 4.4 du RCP, la DP précise qu'aucune nouvelle donnée n'a été identifiée dans le dernier PSUR, disponible cet été, ni dans le suivi national par le CRPV rapporteur, ne permettant pas de faire remonter un commentaire en ce sens en août. Ce risque d'effet rebond est propre au ruxolitinib, celui-ci étant seul dans cette classe thérapeutique dans ces indications. L'hypothèse d'un syndrome de libération des cytokines a été abordée. Ce risque est connu des prescripteurs. Très peu de cas spontanés rapportent un effet rebond très sévère, malgré un biais de sous-notification. Cependant, il a été noté que ce risque est mal connu des services d'urgence et de réanimation notamment, où ces traitements peuvent être interrompus à l'admission des patients. L'utilisation hors AMM, notamment dans la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) a été discutée ; la DP apportera plus de précisions quant aux études et registres en cours sur ce point, ainsi que sur les données éventuellement disponibles dans le PSUR. Ce risque est suivi dans le PGR.

- Données additionnelles fournies par la Direction Produit :

Dans le dernier PSUR, parmi les 5415 cas rapportés sur 1 an avec l'indication précisée, 483 rapportaient une utilisation hors-AMM, dont 88 dans la GvHD. Le profil de sécurité était semblable à celui observé dans l'AMM.

Plusieurs études sont en cours, notamment l'étude REACH I, II et III :

*A Single-Cohort, Phase 2 Study of Ruxolitinib in Combination With Corticosteroids for the Treatment of Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease (REACH1)*

*A Phase III Randomized Open-label Multi-center Study of Ruxolitinib Versus Best Available Therapy in Patients With Corticosteroid-refractory Acute Graft vs. Host Disease After Allogeneic Stem Cell Transplantation*

*A Phase III Randomized Open-label Multi-center Study of Ruxolitinib vs. Best Available Therapy in Patients With Corticosteroid-refractory Chronic Graft vs Host Disease After Allogeneic Stem Cell Transplantation (REACH3)*

## **6- Conclusions du Comité technique de pharmacovigilance**

Suite à la présentation des résultats du suivi national de pharmacovigilance du ruxolitinib, le CTPV a conclu à :

- Vote à la majorité (29 voix pour, 1 abstention) pour la clôture de cette enquête, au vu de l'absence de nouveau signal de pharmacovigilance à ce jour ;

L'ANSM contactera l'INCA (Institut National du Cancer) afin de prioriser la rédaction d'une fiche médicament sur le ruxolitinib, pour renforcer l'information nationale sur l'effet rebond ; (*commentaire post-CTPV : la fiche médicament ruxolitinib existe et date de février 2017*)

- L'ANSM contactera le rapporteur européen au Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) afin de souligner l'hétérogénéité du RCP européen sur ce point par rapport aux informations fournies dans le RCP de la spécialité commercialisée aux Etats-Unis.

<b>Nom du dossier</b>		<b>Enquête de pharmacovigilance : Amoxicilline IV &amp; risque de cristallurie et d'atteinte rénale</b>
Dossier Produit – Substance (Europe)		
Direction en charge du dossier		Direction INFHEP / Pôle Antibio-Vaccins
CRPV en charge du dossier		CRPV de Paris Henri Mondor
<b>Références documentaires</b>		
Rapport du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV de Paris Henri Mondor)		
<b>Enquête de pharmacovigilance : Amoxicilline IV &amp; risque de cristallurie et d'atteinte rénale</b>		
	<b>PRINCEPS</b>	<b>GENERIQUES</b>
Nom commercial	Clamoxyl® Augmentin®	Amoxicilline Panpharma® Amoxicilline/acide clavulanique Panpharma®  Amoxicilline/acide clavulanique Mylan® Amoxicilline/acide clavulanique Sandoz®
DCI	Amoxicilline sodique	Amoxicilline sodique
Forme pharmaceutique et dosage	Clamoxyl® 500mg, poudre pour solution injectable IM-IV  Clamoxyl® 1g, poudre pour solution injectable IM-IV  Clamoxyl® 2g, poudre pour solution injectable IV  Augmentin® 500mg/50mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion IV  Augmentin® 1g/200mg, poudre et solvant pour solution injectable/pour perfusion IV  Augmentin® 1g/200mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion IV  Augmentin® 2g/200mg ADULTES, poudre pour solution pour perfusion	Amoxicilline Panpharma® 1g, poudre pour solution injectable  Amoxicilline Panpharma® 2g, poudre pour solution injectable  Amoxicilline/acide clavulanique Panpharma® 500mg/50mg nourrissons et enfants, poudre pour solution injectable IV  Amoxicilline/acide clavulanique Panpharma®, 1g/100mg enfants, Poudre pour solution injectable IV  Amoxicilline/acide clavulanique Panpharma® 1g/200mg ADULTES, poudre pour solution injectable  Amoxicilline/acide clavulanique Panpharma® 2g/200mg ADULTES, poudre pour solution injectable  Amoxicilline/acide clavulanique Mylan® 500mg/50mg nourrissons et enfants, poudre pour solution injectable/pour perfusion IV  Amoxicilline/acide clavulanique Mylan®, 1g/100mg enfants, poudre pour solution injectable/pour perfusion IV
Classe pharmacologique	Antibiotiques Bêta-lactamines, du groupe des aminopénicillines +/- bêta-lactamases	

Procédure d'enregistrement	Clamoxyl® : procédure nationale Augmentin® : Procédure de reconnaissance mutuelle (rapporteur Allemagne)	Procédure nationale
----------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------

Les indications de l'amoxicilline sont les suivantes (*les différences entre princeps et génériques concernant les indications ont été signalées en italique*):

-Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles.

-Pour amoxicilline : pneumopathies aiguës, surinfections de bronchites aiguës et exacerbations de bronchites chroniques, infections ORL (otite, sinusite, angine) et stomatologiques, infections urinaires, infections génitales masculines et infections gynécologiques, infections digestives et biliaires, endocardites, septicémies, méningites, maladie de Lyme (traitement de la phase primaire et de la phase primo- secondaire), prophylaxie de l'endocardite bactérienne.

-Pour Amoxicilline/acide clavulanique : infections sévères O.R.L. (telles que mastoïdite, infections péri-amygdaliennes, épiglottite et sinusite, lorsqu'elles sont accompagnées de signes et symptômes systémiques sévères), exacerbation de bronchite chronique (diagnostiquée de façon appropriée), pneumonie aiguë communautaire, cystite, pyélonéphrite, infections de la peau et des tissus mous, en particulier cellulite, *morsures animales, abcès dentaire sévère avec propagation de cellulite*, infections des os et des articulations, en particulier ostéomyélite, infections intra-abdominales, infections génitales de la femme.

-Prophylaxie des infections post- opératoires chez l'adulte impliquant l'appareil digestif, la cavité pelvienne, la tête et le cou, le système biliaire

Les indications des spécialités Panpharma diffèrent légèrement en termes de libellé.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des spécialités à base d'amoxicilline sodique mentionne que de très rares cas de cristallurie ont été observés chez les patients recevant ces traitements.

Cependant, depuis 2010, le nombre de cas de cristallurie avérée ou suspectée à l'amoxicilline sodique notifiés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) a nettement augmenté.

Lors de la séance du Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) du 05 juillet 2016, la survenue de cas de cristalluries et d'atteintes rénales lors d'un traitement préventif ou curatif par amoxicilline seule ou en association avec l'acide clavulanique a été discutée. Dans ce cadre, il a été décidé de mettre en place une enquête de pharmacovigilance des spécialités à base d'amoxicilline seule ou en association avec l'acide clavulanique pour rechercher les facteurs ayant pu contribuer à l'augmentation de ce nombre de cas notifiés et proposer des mesures pour réduire ce risque.

## **2-Méthode**

Les cas graves et non graves avec les spécialités à base d'amoxicilline sodique ayant une imputabilité OMS codé en « suspect » et prenant en compte l'HLGT « Troubles rénaux » ou l'HLGT « Signes et symptômes du tractus urinaire » issus de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et des laboratoires commercialisant l'amoxicilline sodique, rapportés français depuis leur commercialisation jusqu'au 30/11/2016 ont été retenus. Ont été inclus les cas de cristallurie avec ou sans insuffisance rénale et les cas d'Insuffisance rénale Aiguë (IRA) associée à une hématurie et/ou une oligurie et/ou à une biopsie rénale en faveur d'une cristallurie (nécrose tubulaire aiguë). Une analyse des rapports périodiques de sécurité (PSUR) et une recherche bibliographique ont également été effectuées.

## **3-Résultats et Discussion**

180 cas ont été retenus :

-127 cas (71%) concernent l'amoxicilline sodique seule, utilisée principalement en curatif, dont 97 (76%) notifiés entre 2010 et 2016, période de recrudescence des cas. Ils ont été notifiés à 24 CRPV.

-49 cas (27%) concernent l'association amoxicilline sodique/acide clavulanique, utilisée principalement en prophylaxie, dont 46 cas (94%)

notifiés entre 2010 et 2016. Ils ont été notifiés à 3 CRPV parisiens principalement. 4 cas (2%) concernent l'association des deux traitements.

Des cas sont notifiés avec tous les titulaires de l'AMM, princeps et génériques.

Le taux de notification moyen augmente de façon significative entre avant et après 2010, de 8,7 [3,8-13,6] cas à 124 [104-144] cas pour 100 000 patients-année traités. Les manifestations rénales (IRA et/ou oligo-anurie et/ou hématurie macroscopique) surviennent principalement au cours de la 1<sup>ère</sup> semaine de traitement lors d'un traitement curatif ou en une à quelques heures après l'administration du traitement en prophylaxie. La créatininémie moyenne est de 437 µmol/l et la clairance de la créatinine moyenne de 13 ml/mn. 22% des patients ont nécessité une ou plusieurs séances de dialyse.

L'évolution est favorable à l'arrêt du traitement, ou après une diminution de la posologie, associée à une hydratation et/ou une alcalinisation des urines.

Les facteurs favorisants retrouvés sont une forte posologie d'amoxicilline administrée chez 61% des patients traités en curatif (dont 33% en surdosage), un pH urinaire mesuré ou suspecté acide chez 39% des patients, l'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques chez 40% des patients, et un mode de préparation et/ou d'administration non-conformes chez des patients traités en prophylaxie (entre 15% à 52% des cas). Une faible diurèse par déshydratation en lien avec le jeûne préopératoire, la préparation digestive et/ou la supplémentation protéique préopératoire ont également pu favoriser la survenue de cette cristallurie chez les patients traités en prophylaxie.

#### **4-Conclusions et propositions du rapporteur**

Le CRPV rapporteur constate qu'en France, depuis 2010, le nombre de cas notifiés de cristallurie avérée ou suspectée à l'amoxicilline sodique pour 100 000 patients-année traités est en nette augmentation, que l'amoxicilline ait été administrée en curatif ou en prophylaxie. Il conclut que plusieurs facteurs favorisants, associés ou non, ont pu contribuer à cette recrudescence de cas.

En curatif (74% des cas), les principaux facteurs favorisants sont : de fortes posologies, une acidification des urines, la présence de traitements néphrotoxiques associés, chez des patients par ailleurs de plus en plus âgés présentant d'avantage de comorbidités associées.

En prophylaxie (25% des cas), les principaux facteurs favorisants sont : une préparation et une administration non conformes, une déshydratation et une acidification des urines. Le CRPV mentionne par ailleurs que l'augmentation est concomitante avec l'actualisation des recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), en 2010, susceptible d'expliquer au moins en partie le nombre de cas notifiés de cristallurie avérée ou suspectée à l'amoxicilline sodique.

Ainsi, le CRPV rapporteur a proposé :

- l'harmonisation des RCP sur les informations relatives au solvant de reconstitution, au soluté de dilution pour la perfusion, à la quantité maximale d'amoxicilline par intra-veineuse directe (IVD) et par perfusion, à la durée d'administration de l'IVD et de la perfusion ;
- la modification de la fréquence des cristalluries de « rare » à « peu fréquent » dans la section 4.8 des RCP ;
- une communication visant à rappeler la survenue possible de cet effet indésirable et des facteurs favorisants, la posologie maximale journalière recommandée, la posologie maximale par perfusion, la vitesse de la perfusion d'une part et d'autre part des préconisations de bonne hydratation du patient pour maintenir une bonne diurèse, d'alcalinisation des urines (pH neutre ou alcalin) et de surveillance de la fonction rénale et de la diurèse ;
- de solliciter l'avis des sociétés savantes d'infectiologie concernant ce risque.

Le CRPV rapporteur a proposé la clôture de l'enquête.

#### **5-Discussion du Comité technique de pharmacovigilance**

Le CTPV a été informé que l'harmonisation des RCP sur les informations relatives au solvant de reconstitution, au soluté de dilution pour la perfusion, à la quantité maximale d'amoxicilline par IVD et par perfusion, à la durée d'administration de l'IVD et de la perfusion serait difficile dans la mesure où ces éléments de qualité pharmaceutique étaient propres à chaque laboratoire. Néanmoins, il a été rappelé que les spécialités Clamoxyl® et Augmentin® avaient fait l'objet d'une procédure d'arbitrage selon l'article 30, visant une certaine harmonisation des spécialités à base d'amoxicilline sodique (notification en cours).

Les échanges et discussion du CTPV ont porté sur les différents éléments présentés et l'interrogation sur l'origine de l'augmentation des notifications/cas qui ne semblent pas être retrouvés en Europe, d'après les éléments disponibles dans les PSUR.

#### **6-Conclusions du Comité technique de pharmacovigilance**

Le comité technique a voté à l'unanimité pour :

- L'harmonisation des RCP sur les informations relatives à la reconstitution et à l'administration du produit afin de limiter les erreurs de préparation et d'administration ;
- Le changement de fréquence du risque de survenue de cristalluries ;
- La mise en place d'une communication à destination des médecins et des pharmaciens pour rappeler la survenue possible de cet effet indésirable / facteurs favorisants, le bon usage de l'amoxicilline sodique et proposer des préconisations de bonne hydratation, d'alcalinisation des urines, de surveillance de la fonction rénale et de la diurèse ;
- La sollicitation des sociétés savantes d'infectiologie.

Enfin, le comité technique a voté contre à la majorité (21 voix contre, 7 pour et 1 abstention) la clôture de l'enquête afin qu'une mesure d'impact puisse être mise en œuvre suite aux mesures proposées.

Nom du dossier	Questions diverses
Direction en charge du dossier	Direction Cardio & Direction de la surveillance
	CRPV de Rennes
<b>Point Méthodologie/Lévothyrox®</b>	
<p>Le CRPV de Rennes a présenté une proposition de méthode d'analyse des cas extraits de la BNPV dans le cadre de l'enquête de pharmacovigilance sur les spécialités LEVOTHYROX® qui sera présentée au CTPV du 10 octobre 2017. Il a été convenu, à l'issue des discussions que la requête dans la BNPV couvrirait la période du 23/03/2017 au 15/09/2017 (et non jusqu'au 10 /09/2017 comme initialement prévu) et que le taux de TSH, lorsqu'il était connu, devait être codé en effet indésirable afin de faciliter la requête des cas BNPC par le SMQ « dysfonctionnement thyroïdien ».</p>	
 <p>Point Lévothyrox CTPV 12.09.2017.pdf</p>	

Nom du dossier	Tour de table des cas marquants
Direction en charge du dossier	Direction de la surveillance
<b>Synthèse des avis émis par le comité technique de pharmacovigilance</b>	
Sans objet	