

## **Médicaments contenant du diclofénac, de l'hydroxyéthylamidon, de la codéine (pour l'enfant) et solutions pour nutrition parentérale pour prématurés : Avis et recommandations du PRAC :**

14/06/13

En juillet 2012, avec l'entrée en vigueur de la nouvelle réglementation européenne, le Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) a été mis en place. Il a un rôle majeur dans la surveillance des médicaments au sein de l'Union Européenne. Son travail participe au renforcement du dispositif de pharmacovigilance. Il réévalue le rapport bénéfice/risque des médicaments pour des raisons de pharmacovigilance mais examine également les nouveaux signaux, les études de sécurité après autorisation de mise sur le marché (AMM), les rapports périodiques de sécurité, les plans de gestion de risque (PGR) et les résultats des inspections de pharmacovigilance. Chaque Etat-Membre y est représenté par un ou deux délégués. Les patients et les professionnels de santé sont désormais représentés au PRAC (Décision de la Commission Européenne du 1<sup>er</sup> mars 2013).

Les comptes rendus des réunions du PRAC sont publiés sur le site de l'Agence européenne des médicaments (EMA) un mois après les réunions, mais font également l'objet d'un relais dans une rubrique spécifique du site de l'ANSM immédiatement après la réunion du PRAC.

**Le PRAC rend publics aujourd'hui plusieurs avis sur différents sujets :**

- **Médicaments contenant du diclofénac (Voltarène® et ses génériques)**

Aux termes de l'évaluation, le PRAC recommande de prendre les mêmes mesures de minimisation de risque que celles déjà mises en place pour les coxibs, le risque cardio-vasculaire étant évalué comme identique.

- **Médicaments contenant de l'hydroxyéthylamidon**

Aux termes de l'évaluation, le PRAC recommande la suspension de tous les produits à base d'hydroxyéthylamidon.

- **Médicaments contenant de la codéine utilisés comme antalgique chez l'enfant (Codenfant®)**

Aux termes de l'évaluation, le PRAC recommande de restreindre leur utilisation aux adolescents à la dose la plus faible possible et pour la durée la plus courte permettant d'atteindre l'effet antalgique.

- **Solutions pour nutrition parentérale pour prématurés Numetah® G 13 % et G 16 %.**

Le PRAC va initier une réévaluation du rapport bénéfice/risque de ces solutions après la procédure de rappel initiée volontairement par le laboratoire suite à la déclaration de cas d'hypermagnésémie.

- ***Médicaments contenant du diclofénac (Voltarène® et ses génériques)***

Le PRAC avait initié en novembre 2012 une réévaluation du diclofénac afin de préciser leur sécurité d'emploi sur le plan cardiovasculaire<sup>1</sup>. Les données disponibles ont été analysées et les rapports adressés par le Danemark et le Royaume-Uni, rapporteurs de ce dossier, ont été discutés. Les laboratoires qui le souhaitaient ont été auditionnés.

Pour mémoire, les données disponibles avaient conduit à retirer le rofécoxib (Vioxx) du marché en 2004 et le risque cardiovasculaire de l'ensemble des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) avait été identifié et documenté depuis la première réévaluation en 2006. Les données les plus récentes viennent s'ajouter à celles dont on disposait déjà et sont en faveur d'un risque cardiovasculaire augmenté pour le diclofénac par rapport aux autres AINS de sa classe. Il est à noter que le diclofénac est largement prescrit en France.

Les rapporteurs concluent à la nécessité de restreindre l'utilisation du diclofénac<sup>2</sup> aux traitements de courte durée et à la dose la plus faible possible, et de prendre systématiquement en compte les facteurs de risque cardiovasculaires pour une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque avant

<sup>1</sup> Voir le point d'information de l'ANSM du 05 novembre 2012 : [http://ansm.sante.fr/S-informer/Du-cote-de-l-Agence-europeenne-des-medicaments-Avis-et-recommandations-de-l-Agence-europeenne-des-medicaments/Le-Comite-pour-l-Evaluation-des-Risques-en-matiere-de-Pharmacovigilance-PRAC-lance-une-reevaluation-du-rapport-benefice-risque-des-medicaments-contenant-de-la-codeine-et-des-medicaments-contenant-du-diclofenac-Communique-de-l-EMA/\(langage\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Du-cote-de-l-Agence-europeenne-des-medicaments-Avis-et-recommandations-de-l-Agence-europeenne-des-medicaments/Le-Comite-pour-l-Evaluation-des-Risques-en-matiere-de-Pharmacovigilance-PRAC-lance-une-reevaluation-du-rapport-benefice-risque-des-medicaments-contenant-de-la-codeine-et-des-medicaments-contenant-du-diclofenac-Communique-de-l-EMA/(langage)/fre-FR)

<sup>2</sup> Pour mémoire, ni la réévaluation ni les données analysées ne concernent les formes topiques de diclofénac. Par ailleurs, les données scientifiques récemment publiées ne concernent pas uniquement le diclofénac

toute prescription. Ces conclusions vont conduire à un alignement de l'information du produit sur celle qui existe déjà pour l'étoricoxib (Arcoxia®). Les professionnels de santé en seront informés par une lettre aux prescripteurs.

Le PRAC envisage de poursuivre l'évaluation d'autres AINS, en particulier l'ibuprofène pour lequel le risque cardiovasculaire est également une source de préoccupation.

Enfin, il faut souligner qu'il est important de prendre en compte l'ensemble des risques pour les AINS lors de la prescription aux patients en dehors du risque cardiovasculaire qui était ici spécifiquement analysé :

- Le risque gastro-intestinal. Il est bien connu et les données disponibles semblent montrer qu'il évolue de façon inverse au risque cardiovasculaire (les produits qui ont le risque cardiovasculaire le plus élevé sont ceux qui ont le moins de risque gastro-intestinal).
- Le risque d'interaction avec l'acide acétylsalicylique. C'est un important facteur à prendre en compte pour les patients à risque cardiovasculaire qui est différent pour chaque AINS (à noter que les données disponibles ne montrent pas d'impact du diclofénac sur l'acide acétylsalicylique).

Ces produits étant tous autorisés au niveau national, c'est le groupe de coordination européen [CMD(h)] qui adoptera une position finale lors de sa réunion du 24 au 26 juin prochain. En l'absence de consensus au CMD(h), la position de la majorité du CMD(h) sera adressée à la Commission Européenne qui aura deux mois pour rendre une décision.

Au regard de cette réévaluation, l'ANSM recommande d'informer systématiquement tous les patients à risque cardiovasculaire du risque lié à l'utilisation des AINS par voie systémique, et du diclofénac en particulier.

Avant toute prescription d'AINS, l'ensemble des facteurs de risque, notamment cardiovasculaires et gastro-intestinaux, doivent être pris en compte.

Il est recommandé d'utiliser, chaque fois que cela est possible, chez les patients à risque cardiovasculaire les alternatives thérapeutiques, notamment pour les traitements de longue durée.

#### - **Médicaments contenant de l'hydroxyéthylamidon**

Le PRAC avait également initié en novembre 2012 une réévaluation des solutés de remplissage vasculaire contenant de l'hydroxyéthylamidon (HEA). Ces solutés appartiennent à la classe des colloïdes et sont indiqués dans le traitement de l'hypovolémie. Les résultats de plusieurs études cliniques et épidémiologiques récentes montrent une augmentation des effets indésirables, notamment rénaux, et de la mortalité lorsque ces solutés sont utilisés dans le choc septique en comparaison avec les autres solutés, en particulier les cristalloïdes.

A la suite à ces résultats, l'Allemagne avait souhaité porter ce dossier au niveau européen afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque de ces produits, en particulier lorsqu'ils sont utilisés chez des patients en choc septique. La Suède et l'Allemagne étaient en charge de l'évaluation.

Les principaux effets indésirables liés à l'utilisation des HEA par rapport aux cristalloïdes sont l'augmentation de la mortalité, l'augmentation de l'insuffisance rénale nécessitant un recours à la dialyse, le risque augmenté de saignement, d'atteinte hépatique et de réactions anaphylactiques. Le rapport bénéfice/risque a été évalué de façon spécifique pour chaque population cible et est jugé défavorable dans toutes les indications du fait des risques identifiés.

Ces produits étant tous autorisés au niveau national, c'est le groupe de coordination européen [CMD(h)] qui adoptera une position finale. En l'absence de consensus au CMD(h), la position de la majorité du CMD(h) sera adressée à la Commission Européenne qui aura deux mois pour rendre une décision.

Sans attendre la fin du processus réglementaire, l'ANSM recommande aux professionnels de santé de prendre en compte dès maintenant les résultats de cette évaluation dans leur pratique quotidienne.

- *Médicaments contenant de la codéine utilisés comme antalgiques chez l'enfant (Codéfan®)*

Le PRAC avait initié en novembre 2012 une réévaluation des médicaments à base de codéine utilisés comme antalgiques chez l'enfant<sup>3</sup>. La codéine est transformée en morphine dans l'organisme par une enzyme, appelée CYP2D6. Certains patients présentent un profil de « métaboliseurs rapides CYP2D6 », qui se traduit par une transformation plus rapide de la codéine en morphine. Chez ces patients, les taux sanguins de morphine sont plus élevés, ce qui fait courir un risque toxique, et notamment un risque d'insuffisance respiratoire. Cette voie de métabolisation est par ailleurs immature chez l'enfant. Enfin les nouveaux-nés peuvent être exposés à ce risque par la voie de l'allaitement quand les mères sont « métaboliseurs rapides ».

L'observation, aux Etats-Unis, d'un risque augmenté chez des enfants ayant reçu de la codéine après une intervention chirurgicale (amygdalectomie et adénoïdectomie) est à l'origine de l'alerte. Un très faible nombre de cas graves, voire mortels, de dépression respiratoire ont ainsi été rapportés chez des enfants « métaboliseurs rapides ».

A la suite de ce signal, l'Espagne et le Royaume-Uni ont évalué le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la codéine dans le traitement de la douleur chez l'enfant. Sur la base de cette évaluation, les membres du PRAC ont émis les recommandations suivantes :

- indication restreinte aux douleurs aiguës d'intensité modérée pour les adolescents à partir de 12 ans après échec du paracétamol et/ou des AINS,
- prescription à la plus faible dose efficace et pour la durée la plus courte possible,
- contre-indication chez l'enfant, quel que soit l'âge, après amygdalectomie ou adénoïdectomie du fait du risque additionnel que représente le syndrome d'apnée obstructive du sommeil,
- contre-indication au cours de l'allaitement (le passage de la codéine dans le lait représentant une voie d'exposition chez le nouveau-né),
- rappel aux prescripteurs sur la voie de métabolisation de la codéine et contre-indication, quel que soit l'âge, pour les patients connus pour être des métaboliseurs rapides.

Les résultats de cette évaluation pose la question de l'utilisation de la codéine dans le traitement de la toux même si les doses de codéine dans ces produits sont très inférieures. Le PRAC évaluera cette question ultérieurement.

Ces médicaments bénéficiant d'une autorisation nationale dans les Etats-Membres où l'AMM a été octroyée, la recommandation du PRAC sera examinée par le groupe de coordination européen [(CMDh)] durant sa réunion du 24 au 26 juin prochain avant la mise en place éventuelle des mesures au niveau national. Il est à noter qu'en France une seule spécialité à base de codéine est commercialisée comme antalgique chez l'enfant.

---

<sup>3</sup> <http://ansm.sante.fr/S-informer/Decisions-de-l-Agence-europeenne-des-medicaments-Decisions-de-l-Agence-europeenne-des-medicaments/Le-Comite-pour-l-Evaluation-des-Risques-en-matiere-de-Pharmacovigilance-PRAC-lance-une-reevaluation-du-rapport-benefice-risque-des-medicaments-contenant-de-la-codeine-et-des-medicaments-contenant-du-diclofenac-Communique-de-l-EMA>

- **Solutions pour nutrition parentérale pour prématurés Numetah® G 13 % et G 16 %.**

Le PRAC vient d'initier une réévaluation du rapport bénéfice/risque des solutions<sup>4</sup> Numetah® G 13 % et G 16 % à la suite de la notification de cas d'hypermagnésémie chez des prématurés après traitement par Numetah® G 13 % (13 cas entre mars et mai 2013) et en raison des concentrations de magnésium présentes dans le produit. La Suède, qui est l'Etat membre de référence, a souhaité pouvoir réévaluer le rapport bénéfice/risque de ces produits dans le cadre d'une procédure d'urgence (article 107) afin de comprendre pourquoi ce signal émerge tardivement alors que ces produits sont sur le marché depuis 2 ans.

Par ailleurs, le titulaire de l'AMM, Baxter, a décidé de rappeler les lots actuellement sur le marché de Numetah® G 13 %<sup>5</sup>.

Les autres formulations de cette solution, Numetah® G 16 % et G 19 %, destinés aux enfants de 0 à 18 ans ne sont pas concernés par ce rappel de lots mais il convient d'être prudent sur d'éventuels signes d'hypermagnésémie chez les enfants traités.

**Lire aussi :**

- Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 10-13 June 2013:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/06/news\\_detail\\_001812.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001812.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

- Agenda du PRAC (10-13 juin 2013) :

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Agenda/2013/06/WC500144160.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Agenda/2013/06/WC500144160.pdf)

---

<sup>4</sup> Mélanges stériles composés d'une solution de glucose, d'une solution pédiatrique d'acides aminés avec des électrolytes et d'une émulsion lipidique. Ils sont indiqués pour la nutrition parentérale, lorsque l'alimentation orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée, chez les nouveau-nés prématurés pour l'un et chez les nouveau-nés à terme et les enfants de moins de 2 ans pour l'autre.

<sup>5</sup> Une lettre d'information relative au retrait de lots de Numetah® 13 % est actuellement en cours de rédaction par le laboratoire en lien avec l'ANSM et va prochainement être mise en ligne sur le site de l'Agence.