

Médicaments contenant des béta-2 mimétiques, Numetah® G 13 % et G 16 %, médicaments contenant de la nicardipine, médicaments contenant de la bromocriptine, valdoxan - Retour d'information sur le PRAC

06/09/13

En juillet 2012, avec l'entrée en vigueur de la nouvelle réglementation européenne, le Comité pour l'Evaluation 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^{er} 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 « Du côté de l'agence européenne des médicaments » immédiatement après la réunion du PRAC.

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

Un retour des principaux sujets discutés au PRAC de septembre est proposé ci-dessous.

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

Lors de la discussion du dossier, le PRAC a recommandé de suspendre, en raison de signalements d'hypermagnésémie, l'autorisation de mise sur le marché de Numetah G 13%, solution de nutrition parentérale administrée aux nouveau-nés prématurés. En revanche le rapport bénéfice/risque de Numetah G 16%, une autre solution de nutrition parentérale utilisée chez les nouveau-nés à terme et les nourrissons de moins de 2 ans, reste favorable à condition que des mesures de minimisation des risques soient mises en œuvre.

- **Médicaments contenant des béta-2 mimétiques utilisés dans la menace d'accouchement prématuré.**

Lors de la discussion du dossier, le PRAC a recommandé, en raison de leur efficacité limitée et de leurs effets indésirables cardiovasculaires, une suspension de l'utilisation des formes orales et suppositoires de ces médicaments dans la menace d'accouchement prématuré. En revanche, le rapport bénéfice/risque reste favorable pour les formes injectables pour un usage à court terme et dans des conditions spécifiques.

- **Nicardipine utilisée dans la tocolyse et risque d'œdème aigu pulmonaire (OAP)**

Des signalements d'œdème pulmonaire lors de l'utilisation hors AMM de la nicardipine comme traitement tocolytique ont été présentés au PRAC. Ce dernier a recommandé que pour l'ensemble des médicaments contenant de la nicardipine et ce quelle que soit la voie d'administration, le risque de survenue d'OAP en cas d'utilisation comme agent tocolytique, en particulier en cas de grossesses multiples ou d'utilisation concomitante de béta-2 mimétiques, soit mentionné dans l'autorisation de mise sur le marché.

- **Bromocriptine dans l'inhibition de la lactation**

A la demande de la France, le PRAC a initié une réévaluation des médicaments contenant de la bromocriptine lorsqu'ils sont utilisés par voie orale dans l'inhibition ou la prévention de la lactation chez la femme après l'accouchement ou après une interruption de grossesse. Cette évaluation permettra de définir si les bénéfices attendus de ces médicaments dans cette indication sont supérieurs aux effets indésirables cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques signalés.

▪ **Agomélatine (Valdoxan®) dans le traitement de la dépression.**

Il a été rappelé que l'efficacité clinique du Valdoxan® est modeste et n'est pas démontrée chez les patients âgés de plus de 75 ans. Le profil de sécurité de ce produit reste marqué par le risque hépatotoxique. Les nouvelles données présentées et évaluées au cours du PRAC ont amené une nouvelle fois à renforcer les mesures de minimisation autour de ce produit.

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

Le PRAC a terminé l'évaluation du rapport bénéfice/risque des solutions Numetah® G 13 % et G 16 %. Cette évaluation a été initiée en juin 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.

L'Irlande et la Suède étaient en charge de l'évaluation de ce dossier.

Après présentation de leurs rapports et discussion, le PRAC a décidé par consensus que le rapport bénéfice/risque de la solution à 13 % est négatif dans la formulation actuelle et que celui de la solution à 16 % reste favorable à condition que des mesures de minimisation de risque soient mises en place. Pour cette dernière formulation, il n'y a pas de preuve de toxicité. En effet, la population à laquelle le produit s'adresse a une fonction rénale plus mature que les prématurés qui reçoivent celle à 13 % et les résultats préliminaires d'une étude menée en Suède portés à la connaissance du PRAC sont rassurants. La mise en place d'un plan de gestion des risques avec le renforcement de l'information présente dans le Résumé des Caractéristiques des Produits, l'envoi d'une lettre aux professionnels de santé et la mise en place d'une étude observationnelle est prévu.

Ces produits étant tous autorisés au niveau national, c'est le groupe de coordination européen (CMDh) qui adoptera une position finale lors de sa réunion de septembre. En l'absence de consensus au CMDh, la position de la majorité du CMDh sera adressée à la Commission européenne qui aura deux mois pour rendre une décision.

Pour mémoire, toutes les formulations à 13 % ont déjà fait l'objet d'un retrait du marché à la demande du titulaire de l'AMM en juin. Ces produits ne sont donc plus disponibles en France.

- **Bêta-2 mimétiques administrés par voie générale lors de leur utilisation dans la menace d'accouchement prématuré¹**

Le PRAC a terminé l'évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments contenant des bêta-2 mimétiques d'action courte lorsqu'ils sont utilisés par voie générale dans la prévention de l'accouchement prématuré qui avait été initiée en décembre 2012. Ces produits sont commercialisés en France sous le nom de Bricanyl, Salbumol, Salbumol Fort, et génériques. Les différentes formes d'administration, injectable, suppositoire et comprimé étaient concernées par cette réévaluation. La Grande-Bretagne, la Hongrie, la Belgique, l'Italie et la République Tchèque étaient en charge de l'évaluation.

Aux termes de cette évaluation, le PRAC a décidé par consensus :

- Pour les formes orales ou suppositoires :

¹ Cette procédure ne concerne pas les formes destinées à une administration par inhalation qui ne sont pas indiquées en gynéco-obstétrique ni les indications en pneumologie.

Le rapport bénéfice/risque est défavorable dans l'indication « tocolyse » à la fois du fait de l'absence d'efficacité démontrée et du fait du risque cardiovasculaire. Ces produits devraient voir leur autorisation de mise sur le marché retirée.

- Pour les formes parentérales :

Le rapport bénéfice/risque reste favorable mais des restrictions d'utilisation doivent s'appliquer :

- ⇒ La durée d'indication est réduite à 48 heures et doit faire l'objet d'une surveillance spécialisée.
- ⇒ L'indication sera désormais limitée à la prise en charge des menaces d'accouchement prématuré non compliquées. La tocolyse entre 22 et 37 semaines d'aménorrhée chez les patientes sans contre-indication médicale ou obstétricale et pendant une durée maximale de 48 heures reste possible pour permettre la mise en place d'autres mesures permettant d'améliorer le pronostic périnatal.
- ⇒ L'utilisation pour les âges gestationnels inférieurs à 22 semaines et en cas de certains facteurs de risque cardiovasculaires sera contre-indiquée.

Par ailleurs, le PRAC a proposé des modifications de l'autorisation de mise sur le marché afin de minimiser le risque cardiovasculaire avec l'ajout de mises en garde et précautions d'emploi, ainsi qu'une précision des effets indésirables.

Ces produits étant tous autorisés au niveau national, c'est le groupe de coordination européen (CMDh) qui adoptera une position finale en septembre. En cas de consensus du CMDh, toutes les indications des formes orales relatives à l'utilisation en obstétrique devront être retirées dans un délai de 3 mois après l'avis du CMDh et les résumés de caractéristique du produit seront adaptés dans un délai de 1 mois pour les formes parentérales. Un courrier sera adressé aux professionnels de santé pour les informer de ces modifications. En l'absence de consensus au CMDh, la position de la majorité du CMDh 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.

- *Nicardipine utilisée dans la tocolyse et risque d'œdème aigu pulmonaire*

A la suite d'un signal issu de la détection automatisée de signaux sur la base de données européenne Eudravigilance et relatif à la survenue d'œdème aigu pulmonaire (OAP) lors de l'utilisation hors AMM de la nicardipine pendant la grossesse comme traitement tocolytique, les données disponibles ont été analysées par l'Italie et présentées au PRAC. Compte-tenu des propriétés pharmacologiques de ce médicament et des cas d'effets indésirables retrouvés, le rôle de la nicardipine dans la survenue des OAP est plausible. La plupart des cas rapportés concernent la voie injectable, mais il n'existe pas d'argument pour penser que le risque diffère selon la voie d'administration.

Par conséquent, le PRAC a recommandé que les rubriques « Grossesse » et « Effets indésirables » des résumés des caractéristiques des produits contenant de la nicardipine, quelle que soit la voie d'administration, soient mis à jour afin de mentionner le risque de survenue d'OAP en cas d'utilisation comme agent tocolytique, en particulier en cas de grossesses multiples ou d'utilisation concomitante de bêta-2 mimétiques.

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.

- **Bromocriptine dans l'inhibition de la lactation²**

La bromocriptine est indiquée dans l'inhibition de la lactation pour raison médicale dans le post-partum immédiat ou tardif. En France, deux spécialités (PARLODEL, inhibition de la lactation et BROMOCRIPTINE ZENTIVA, inhibition de la lactation) dosées à 2,5 mg sont commercialisées dans cette indication. A la suite de la réévaluation de la bromocriptine dans cette indication au niveau national³, l'ANSM a souhaité porter cette question au niveau européen en raison des effets indésirables rares mais parfois graves au niveau cardiovasculaire, neurovasculaire ou psychiatrique et dans une indication où il s'agit de mettre un terme à un mécanisme physiologique.

Ce dossier sera évalué par les Pays-Bas et la France et devrait être présenté pour la première fois au cours de la réunion du PRAC de mars 2014.

Dans l'attente des conclusions de la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque de ces médicaments dans l'inhibition de la lactation, les prescripteurs sont invités à ne plus initier de traitement contenant de la bromocriptine dans cette indication. Les prescripteurs souhaitant initier un traitement par la bromocriptine pour inhiber la lactation doivent être particulièrement attentifs aux facteurs de risque cardiovasculaire, neurologique et psychiatrique de la patiente et au respect de la posologie.

- **Agomélatine (Valdoxan®) dans le traitement de la dépression.**

L'agomélatine est un antidépresseur qui dispose d'une autorisation de mise sur le marché au niveau européen depuis 2009 et est commercialisé en France sous le nom de Valdoxan®.

La Norvège qui est le pays rapporteur pour ce produit a présenté son évaluation du rapport périodique de sécurité de ce produit. Cela a été l'occasion de rappeler que l'efficacité clinique du Valdoxan® est modeste et n'est pas démontrée chez les patients âgés de plus de 75 ans. Le profil de sécurité de ce produit reste marqué par le risque hépatotoxique. Les mesures de minimisation de risque ont été rappelées en octobre 2012 par une lettre aux professionnels de santé⁴ en particulier l'importance de la surveillance des enzymes hépatiques et de la prise en compte des facteurs de risque hépatique avant toute prescription.

Les nouvelles données présentées et évaluées au cours du PRAC ont amené une nouvelle fois à renforcer les mesures de minimisation autour de ce produit. Les modifications adoptées vont être transposées dans le RCP et devraient faire l'objet d'une nouvelle lettre aux professionnels de santé après la réunion du CHMP de septembre 2013 :

- Contre-indication à la mise sous traitement lorsque les transaminases sont supérieures à plus de trois fois la normale.
- Mention dans la rubrique « Posologie » que ce produit ne devrait pas être prescrit chez les patients âgés de plus de 75 ans en raison d'une part d'une efficacité non démontrée et d'autre part du risque accru d'hépatotoxicité.
- Rappel dans la rubrique « Effets indésirables » de la possible survenue de façon exceptionnelle de cas graves d'atteinte hépatique ayant entraîné le décès ou nécessité une transplantation chez des patients présentant des facteurs de risque hépatique.

² Les indications dans l'hyperprolactinémie ou dans la maladie de Parkinson ne sont pas concernées

³ Voir compte-rendu de la commission de suivi du bénéfice/risque du 30 avril 2013

⁴ Voir lettre aux professionnels de santé ANSM d'octobre 2012

[http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Valdoxan-agomelatine-Information-importante-de-pharmacovigilance-relative-au-risque-d-hepatotoxicite-Lettre-aux-professionnels-de-sante/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Valdoxan-agomelatine-Information-importante-de-pharmacovigilance-relative-au-risque-d-hepatotoxicite-Lettre-aux-professionnels-de-sante/(language)/fre-FR)

Lire aussi :

- Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 2 – 5 septembre 2013:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/09/news_detail_001880.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

- Agenda du PRAC (2 – 5 septembre 2013) :

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Agenda/2013/09/WC500148463.pdf