

Médicaments contenant de la bromocriptine, de la méthadone et de la povidone, de l'ivabradine, de la testostérone, du valproate et ponatinib - Retour d'information sur le PRAC de juillet 2014

Lors de sa réunion mensuelle du 7 au 10 juillet 2014 à Londres, le PRAC a finalisé la réévaluation des médicaments contenant de la bromocriptine utilisés dans l'inhibition de la lactation et celle des médicaments contenant de la méthadone et de la povidone en tant qu'excipient. Il a poursuivi la réévaluation des médicaments contenant de l'ivabradine (PROCORALAN® et CORLENTOR®), des médicaments contenant du valproate utilisés chez la femme enceinte, des médicaments contenant de la testostérone et de l'ICLUSIG (ponatinib).

Bromocriptine dans l'inhibition de la lactation

La bromocriptine¹ est indiquée dans l'inhibition de la lactation pour raison médicale dans le post-partum immédiat ou tardif. En France, deux spécialités (Parlodol, 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 national², l'ANSM a souhaité porter cette question au niveau européen en raison des effets indésirables cardiovasculaires, neurovasculaires ou psychiatriques, rares mais parfois graves, dans une indication où il s'agit de mettre un terme à un mécanisme physiologique.

Au vu des données analysées, la survenue d'effets indésirables rares mais graves, tels que cardiovasculaires, neurovasculaires ou psychiatriques ne peut pas être exclue mais le PRAC a souligné que la période de post-partum est également à risque de survenue de ces effets, rapportés en nombre faible au vu de l'exposition. Par ailleurs, les données d'efficacité, bien qu'anciennes, confirment l'efficacité de la bromocriptine dans l'inhibition de la lactation.

Le PRAC a recommandé une restriction d'indication de la bromocriptine uniquement dans les situations où l'allaitement doit être arrêté pour raison médicale (notamment fausse couche, interruption thérapeutique de grossesse, décès du nouveau-né, infection VIH de la mère) et un renforcement des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et de l'information destinée aux patients (notice). Le PRAC a également souhaité insister sur le fait que l'utilisation de la bromocriptine est déconseillée en routine dans l'inhibition de la lactation, dans la prise en charge de l'engorgement ou pour le soulagement des douleurs en post-partum qui peuvent être prises en charge par des traitements non pharmacologiques ou par des antalgiques.

Ainsi, sur la base de ces nouvelles recommandations dans le RCP et la notice, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la bromocriptine restait favorable dans l'indication inhibition de la lactation. Cependant, afin d'éviter toute confusion ou erreur médicamenteuse, l'indication est maintenue seulement pour les formes dosées jusqu'à 2,5 mg. La France et l'Italie ont toutefois exprimé une opinion minoritaire divergente, considérant le rapport bénéfice/risque de la bromocriptine défavorable.

Les médicaments à base de bromocriptine étant tous autorisés selon une procédure d'enregistrement nationale, la position finale sera adoptée au CMD(h). En l'absence de consensus au CMD(h), la position de la majorité des membres sera transmise à la Commission européenne qui rendra sa décision sur la base de cet avis.

¹ Les indications dans l'hyperprolactinémie ou dans la maladie de Parkinson ne sont pas concernées par cette réévaluation européenne.

² [Voir le compte-rendu de la commission de suivi du bénéfice/risque du 30 avril 2013.](#)

Dans l'attente de la finalisation de la procédure, l'ANSM souhaite rappeler aux prescripteurs souhaitant débuter un traitement par la bromocriptine pour inhiber la lactation, la nécessité d'être particulièrement attentif aux facteurs de risque cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques de la patiente et au respect de la posologie. L'utilisation de la bromocriptine est déconseillée en routine dans l'inhibition de la lactation, dans la prise en charge de l'engorgement ou pour le soulagement des douleurs en post-partum qui peuvent être prises en charge par des traitements non pharmacologiques ou par des antalgiques.

De même, l'ANSM rappelle que la bromocriptine est contre-indiquée chez les patientes ayant une hypertension artérielle non équilibrée, une hypertension du post-partum ou puerpérale, des troubles hypertensifs de la grossesse (incluant l'éclampsie, la pré-éclampsie et l'hypertension liée à la grossesse). La bromocriptine est également contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents de maladie coronaire ou autre antécédent cardiovasculaire grave et chez les patientes ayant des troubles ou des antécédents de troubles psychiatriques sévères.

Finalisation de la réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments administrés par voie orale contenant de la méthadone et de la povidone en tant qu'excipient

Le PRAC a débuté, en avril 2014, à l'initiative de la Norvège, une réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments administrés par voie orale contenant de la méthadone et de la povidone en tant qu'excipient. La méthadone commercialisée en France n'est pas concernée par cet arbitrage puisqu'elle ne contient pas de povidone.

Les médicaments à base de méthadone sont indiqués dans le traitement substitutif des pharmacodépendances aux opiacés. Ils sont administrés par voie orale.

Des cas d'insuffisance rénale incluant des décès et survenus dans un contexte de mésusage par injection intraveineuse de Méthadone Martindale (non autorisée en France) ont été rapportés en Norvège au cours des derniers mois. A la biopsie, des dépôts de povidone (excipient présent dans la méthadone Martindale) ont été retrouvés au niveau rénal chez tous les patients. La Norvège a décidé de suspendre l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de ce médicament et de débuter une réévaluation européenne.

Le périmètre de l'arbitrage a été fixé à la réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments administrés par voie orale contenant de la méthadone et de la povidone en tant qu'excipient.

Lors du PRAC de juillet, l'impact clinique d'éventuels dépôts de povidone et une éventuelle variabilité de cet impact en fonction du poids moléculaire de la povidone ont été discutés.

A l'issue d'une explication orale du laboratoire et du vote final, le PRAC a recommandé par consensus que les AMM des médicaments oraux à base de méthadone et contenant de la povidone de haut poids moléculaire (K90) devaient être suspendues. La condition de la levée de suspension est une reformulation du médicament, tenant dûment compte du risque de mésusage potentiel par injection intraveineuse. Concernant les médicaments à base de méthadone et contenant de la povidone de bas poids moléculaire, cette dernière étant facilement éliminée et ne s'accumulant pas dans le corps, les AMM sont maintenues avec un renforcement du RCP sur les risques en cas de mésusage.

Les médicaments contenant de la méthadone et de la povidone en tant qu'excipient étant tous autorisés selon une procédure d'enregistrement nationale, la position finale sera adoptée au CMD(h). En l'absence de consensus au CMD(h), la position de la majorité des membres sera transmise à la Commission européenne qui rendra sa décision sur la base de cet avis.

Médicaments à base d'ivabradine (PROCORALAN® et CORLENTOR®) : réévaluation du rapport bénéfice/risque

Les médicaments à base d'ivabradine sont autorisés depuis fin 2005 selon une procédure centralisée et sont indiqués, d'une part dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêta-bloquants, ou en association aux bêta-bloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêta-bloquants et, d'autre part, dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique en association au traitement standard.

L'analyse des résultats préliminaires de l'étude randomisée, contrôlée contre placebo « SIGNIFY » montre une augmentation modérée mais statistiquement significative du risque combiné de décès

cardiovasculaire et d'infarctus du myocarde non fatal dans un sous-groupe de patients présentant un angor symptomatique et traité par ivabradine, comparativement au groupe placebo. Les patients inclus dans cette étude présentaient notamment une pathologie coronaire stable et un rythme cardiaque d'au moins 70 bpm et recevaient un traitement par ivabradine jusqu'à 10 mg deux fois par jour, soit une posologie plus élevée que la dose d'ivabradine actuellement recommandée (7,5 mg deux fois par jour). Au vu de ces données, la Commission européenne a jugé nécessaire de débiter une réévaluation du rapport bénéfice/risque de ces médicaments dans le cadre d'un article 20.

A l'issue des discussions au PRAC de juillet, il est apparu nécessaire de compléter les informations actuellement disponibles par une liste complémentaire de questions au laboratoire afin de préciser ou clarifier certains points et ainsi d'affiner les mesures de minimisation des risques à envisager.

Les prochaines discussions sont prévues pour le PRAC de novembre 2014.

Dans l'attente des résultats de cette évaluation au niveau européen, à titre de précaution, l'ANSM recommande :

Aux patients recevant un traitement par Procoralan :

- de ne pas arrêter leur traitement sans l'avis de leur médecin,
- de prévoir une consultation sans urgence avec leur médecin.

Aux professionnels de santé :

(en complément des mesures préconisées par le PRAC et rappelées dans la [Lettre aux Professionnels de Santé \(11/06/2014\)](#))

>> *Dans la maladie coronarienne :*

- de ne pas initier de nouveau traitement par Procoralan, et de considérer les alternatives disponibles,
- pour les patients en cours de traitement par Procoralan, de reconsidérer le bénéfice/risque de la poursuite de ce traitement et d'envisager les alternatives disponibles,

>> *Dans l'insuffisance cardiaque :*

- de prêter une attention particulière aux recommandations et précautions mentionnées dans le Résumé des caractéristiques des produits (RCP) pour cette indication, en particulier celles concernant la fréquence cardiaque.

En tout état de cause, Procoralan devra être utilisé dans le strict respect des indications et recommandations de son Autorisation de Mise sur le Marché. Ces informations sont accessibles sur [la base de données publique des médicaments](#)

Médicament ICLUSIG® (ponatinib) : réévaluation du rapport bénéfice/risque

ICLUSIG® est un médicament orphelin qui bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne depuis juillet 2013 en traitement de 2^e ou 3^e intention de l'adulte dans la leucémie myéloïde chronique ou de la leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie, ou en traitement de 1^e intention chez les patients exprimant la mutation T315I.

Les discussions au PRAC suivent les alertes lancées sur le sujet par la FDA à la fin de l'année dernière. En effet, une augmentation de la fréquence des événements thrombotiques veineux et artériels a été observée alors que le produit est commercialisé aux USA depuis décembre 2012. En novembre 2013, l'analyse par la FDA des données du suivi prolongé de deux essais cliniques montrait une proportion importante (entre 24 et 48 %) de patients ayant présenté des événements indésirables graves dont des cas d'évolution fatale (AVC, infarctus massif, ischémie périphérique...), sans pouvoir identifier une dose ou une durée de traitement permettant de sécuriser l'administration de ICLUSIG®.

En novembre dernier, à l'issue des premières discussions sur le sujet, le PRAC a recommandé une approche en deux temps :

- modification rapide du résumé des caractéristiques du produit de ICLUSIG® afin d'attirer l'attention des professionnels de santé et de renforcer l'information sur le risque thrombogène du résumé des caractéristique du produit (RCP) (rubriques 4.2, 4.4 et 4.8). Une DHPC a été adressée en France aux professionnels de santé en décembre 2013 afin de les informer des modifications apportées ;
- initiation d'un arbitrage européen dans un 2^e temps afin d'évaluer la nécessité d'adapter la dose, d'analyser plus précisément les cas d'effets indésirables thrombogènes et d'explorer le mécanisme.

La Commission européenne a démarré cet arbitrage selon l'article 20 fin novembre 2013, sans prise de mesure urgente dans l'intervalle.

A l'issue de la discussion qui s'est tenue au PRAC de juillet, une liste complémentaire de questions au laboratoire est apparue nécessaire afin de préciser ou clarifier certains points et d'affiner les mesures de minimisation des risques à envisager.

Les prochaines discussions sont prévues pour le PRAC d'octobre 2014.

Dans l'attente de la décision finale sur cet arbitrage, l'ANSM rappelle la nécessité de prendre en compte et respecter les recommandations de bon usage et de précaution d'emploi de ce médicament, notamment en ce qui concerne le risque thrombogène artériel et veineux, récemment renforcées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments à base de testostérone

La testostérone est indiquée principalement dans le traitement des hommes présentant un hypogonadisme (traitement substitutif). Elle est disponible sous plusieurs formes pharmaceutiques (capsules, implants, patches, gels, solution cutanée).

Il est déjà connu que ces médicaments doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant notamment des troubles cardiovasculaires, une insuffisance hépatique ou rénale, une épilepsie, des migraines, un diabète ou toute autre condition pouvant être aggravée par une rétention hydrique ou un œdème.

Cependant, en raison des résultats de plusieurs études publiées récemment suggérant un risque augmenté d'effets cardiovasculaires, notamment infarctus du myocarde ou chez des patients ayant des pathologies cardiaques préexistantes, l'Estonie a souhaité demander une réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque de la testostérone dans ces indications actuelles.

Les premières discussions ont eu lieu à cette séance du PRAC. Afin de clarifier certaines données sur des études en cours évaluant le risque cardiovasculaire et sur les meilleures mesures de minimisation du risque à prendre, une nouvelle liste de questions a été établie à destination des laboratoires.

Les prochaines discussions sont prévues pour le PRAC d'octobre 2014.

Dans l'attente des résultats de cet arbitrage, l'ANSM rappelle que chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale sévère, un traitement par testostérone pourrait entraîner une complication sévère caractérisée par un œdème, accompagné ou non d'insuffisance cardiaque congestive. Dans ce cas, le traitement doit être arrêté immédiatement. Par ailleurs, la testostérone peut entraîner une élévation de la pression artérielle et doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant d'hypertension.

Réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du valproate lors de son utilisation chez la femme enceinte

Le valproate de sodium est indiqué dans le traitement de l'épilepsie (Dépakine et génériques) et en deuxième intention dans les épisodes maniaques du trouble bipolaire (Dépakote et Dépamide). Il est également indiqué dans certains pays de l'UE dans la migraine. Cette dernière indication n'est pas autorisée en France.

L'effet tératogène (malformatif) du valproate de sodium est connu depuis de nombreuses années et mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ces médicaments. Les données colligées depuis la commercialisation, notamment pharmaco-épidémiologiques, ont permis de préciser ce risque et de mettre en évidence, outre l'effet tératogène, un risque sur le développement neurologique des enfants exposés pendant la grossesse. A la suite de la publication plus récente d'études suggérant que les troubles psychomoteurs, incluant l'autisme, pouvaient survenir et persister chez ces enfants exposés pendant la grossesse, le Royaume-Uni a souhaité qu'une évaluation européenne soit effectuée sur ce sujet.

Les discussions au PRAC confirment l'existence des risques de malformations et de troubles psychomoteurs chez les enfants exposés au cours de la grossesse. Cependant, l'évaluation se poursuit. En effet, afin d'essayer de préciser certains aspects et d'envisager au mieux les mesures de minimisation des risques à prendre, une liste complémentaire de questions va être adressée aux laboratoires concernés.

La prochaine discussion au PRAC devrait avoir lieu en octobre 2014.

Dans l'attente des résultats de cet arbitrage, l'ANSM invite les professionnels de santé et les patientes à relire avec attention les informations contenues dans le RCP et la notice des médicaments à base de valproate de sodium concernant les risques liés à l'exposition au cours de la grossesse et rappelle que ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer, sauf en cas de réelle nécessité (ex : en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Si une grossesse est envisagée, une consultation pré-conceptionnelle est souhaitable. Toutes les mesures seront mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse. Si le valproate de sodium devait absolument être maintenu (en cas d'absence d'alternative), il convient d'administrer la dose journalière minimale efficace.

Pendant la grossesse, si un traitement par le valproate de sodium devait absolument être maintenu (absence d'alternative), il conviendrait d'administrer la posologie minimale efficace et une surveillance prénatale spécialisée sera requise en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural voire d'autres malformations.

- [Consulter les faits marquants du PRAC de juillet sur le site de l'EMA.](#)
- [Lire le compte-rendu de la commission de suivi du bénéfice/risque du 30 avril 2013](#)