

Médicaments à base d'ivabradine, de codéine, médicaments contenant du diméthyl fumarate, du mycophénolate mofétil/acide mycophénolique, de l'octocog alpha, spécialité Eligard (contenant de la leuproréline), retour d'information sur le PRAC de novembre 2014

Lors de sa réunion mensuelle qui s'est tenue du 3 au 6 novembre 2014 à Londres, le Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a finalisé la réévaluation des médicaments à base d'ivabradine et il a poursuivi la réévaluation des médicaments contenant de la codéine utilisés en pédiatrie dans la toux et de l'hydroxyzine. Le PRAC a également recommandé d'informer les professionnels de santé suite à un signal de pharmacovigilance pour les médicaments contenant du diméthylfumarate, du mycophénolate mofétil/acide mycophénolique, de l'octocog alpha et pour la spécialité Eligard (contenant de la leuproréline).

Médicaments à base d'ivabradine (PROCORALAN® et CORLENTOR®) : finalisation de la réévaluation du rapport bénéfice/risque : recommandations de nouvelles contre-indications et nouvelles précautions d'emploi afin de réduire le risque cardiaque lors d'un traitement par ivabradine.

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 comparativement au groupe placebo, 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. 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 d'initier une réévaluation du rapport bénéfice/risque de ces médicaments dans le cadre d'un article 20.

Le PRAC a revu les données disponibles afin d'évaluer le risque cardiaque, notamment le risque d'infarctus du myocarde et de bradycardie. Un groupe d'expert a également été sollicité.

A l'issue des discussions finales lors de la réunion de novembre 2014, le PRAC a considéré que le bénéfice de l'ivabradine restait supérieur aux risques et a recommandé des modifications de l'information sur le produit afin de renforcer la surveillance des patients traités par ivabradine.

Le PRAC a rappelé que l'ivabradine, dans son indication dans l'angor stable chronique est uniquement un traitement symptomatique et qu'aucun bénéfice sur la prévention de la survenue d'infarctus du myocarde ou la réduction de la mortalité de cause cardiovasculaire ne peut être attendu.

Le PRAC a recommandé que le RCP soit modifié afin d'inclure les informations suivantes:

- Dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique, le traitement ne doit être initié que chez les patients avec une fréquence cardiaque supérieure à 70 battements par minute ;
 - Le traitement doit être arrêté si les symptômes de l'angor ne s'améliorent pas après 3 mois de traitement ;
 - L'utilisation concomitante des inhibiteurs modérés du CYP3A4 ayant des effets bradycardisants, tels que le diltiazem et le vérapamil sont désormais contre-indiqués ;
 - La consommation de jus de pamplemousse est désormais non recommandée lors d'un traitement par ivabradine ;
 - La fréquence cardiaque doit être régulièrement contrôlée avant l'initiation d'un traitement par ivabradine et lors de la titration. Une série de mesures de la fréquence cardiaque, un ECG ou un monitoring ambulatoire de l'ECG sur 24h doivent être réalisés ;
 - Le risque de fibrillation auriculaire est augmenté chez les patients traités par ivabradine. Une surveillance clinique régulière doit être effectuée. Les patients doivent être informés des signes et symptômes d'une fibrillation atriale. L'arrêt du traitement par ivabradine devra être considéré en cas de survenue de fibrillation atriale en cours de traitement¹ ;
 - Un renforcement des recommandations de ne pas dépasser les posologies autorisées :
 - o La dose d'initiation ne doit pas dépasser 5 mg deux fois par jour. Si le patient reste symptomatique après 3 ou 4 semaines de traitement et que la dose initiale est bien tolérée et si la fréquence cardiaque reste supérieur à 60 battements par minute, la posologie peut être augmentée jusqu'à 7.5 mg deux fois par jour.
 - La posologie de 7.5 mg deux fois par jour ne doit pas être dépassée.
- Il est rappelé que la fréquence cardiaque doit être surveillée suite à toute augmentation de dose.

Une lettre aux professionnels de santé sera diffusée prochainement afin de les informer de ces nouvelles recommandations.

Ces recommandations seront transmises au Comité des Médicaments à usage Humain (CHMP) qui adoptera une position finale lors de sa prochaine réunion du 17 au 20 Novembre 2014.

Dans l'attente de la décision finale par le CHMP, l'ANSM recommande de prendre en compte ces recommandations dès à présent. Il est donc recommandé de :

Traitement symptomatique de l'angor stable chronique :

- Ne pas prescrire d'ivabradine chez des patients avec une fréquence cardiaque inférieure à 70 battements par minutes,
- Arrêter le traitement par ivabradine en cas d'inefficacité après 3 mois de traitement.
- Prendre en compte la contre-indication de l'ivabradine avec le verapamil et le diltiazem.
- Mesurer la fréquence cardiaque de manière répétée en tenant compte du risque de fluctuation de cette fréquence lors d'une mesure unique, de réaliser un ECG ou un monitoring ambulatoire de l'ECG sur 24h avant d'initier un traitement par ivabradine ou avant d'effectuer une augmentation de posologie.
- Prendre en compte l'augmentation du risque de fibrillation auriculaire chez les patients traités par ivabradine et informer ces patients des signes et symptômes de fibrillation auriculaire. L'arrêt du traitement par ivabradine devra être considéré en cas de survenue de fibrillation atriale en cours de traitement.

L'ANSM rappelle que Procoralan® (ivabradine) ne doit pas être regardé comme un traitement de prévention secondaire dans la maladie coronaire mais comme un traitement symptomatique de seconde intention de l'angor. Aussi, les alternatives disponibles doivent être considérées et utilisées de façon optimale avant de considérer le traitement par ivabradine. Par ailleurs, même si ce médicament a des propriétés bradycardisantes, il ne doit pas être regardé ou utilisé comme un traitement à visée bradycardisante ou anti-arythmique.

¹ Ivabradine n'est indiquée que chez les patients en rythme sinusal

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique :

- Prêter une attention particulière chez les patients angineux ainsi qu'aux recommandations et précautions mentionnées dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour cette indication, en particulier celles concernant la fréquence cardiaque.

Réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments à base de codéine utilisés chez l'enfant dans la toux

A la suite de l'arbitrage européen concernant l'utilisation de la codéine chez l'enfant dans les indications antalgiques et des inquiétudes relatives aux patients métaboliseurs rapides vis-à-vis du cytochrome CYP2D6, l'Allemagne a initié un arbitrage européen, selon un article 31, afin que l'évaluation soit poursuivie sur les indications de la codéine dans la toux et le rhume.

La codéine est un médicament utilisé très largement chez les adultes et les enfants. En France, ces médicaments à base de codéine sont utilisés dans le traitement de la toux et sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 30 mois.

La codéine est transformée en morphine dans l'organisme par une enzyme, appelée CYP2D6. Certains patients ont un profil de « métaboliseurs rapides CYP2D6 », qui se traduit par une transformation plus rapide que la normale de la codéine en morphine. Chez ces patients, les taux sanguins en morphine sont plus élevés ce qui fait courir un risque toxique et en particulier d'insuffisance respiratoire.

Lors des premières discussions au PRAC de novembre 2014, il a été décidé de solliciter le comité européen pédiatrique (PDCO) et certaines organisations européennes de professionnels de santé, afin d'adapter les mesures à prendre pour minimiser les risques chez les enfants traités par codéine pour une toux et/ou un rhume.

Une liste de questions complémentaires à destination des laboratoires concernés a été adoptée afin de compléter les informations disponibles.

Les prochaines discussions sont prévues pour le PRAC de Février 2015.

Dans l'attente des résultats de cette réévaluation, il importe d'être vigilant dès le début d'un traitement par la codéine des signes potentiels de toxicité chez les enfants.
En cas d'apparition, il convient d'arrêter le traitement et de consulter un médecin.

Réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments à base d'hydroxyzine.

Les médicaments à base d'hydroxyzine sont indiqués dans diverses indications au sein de l'UE. En France, les indications incluent les manifestations mineures de l'anxiété, la prémédication à l'anesthésie générale, le traitement symptomatique de l'urticaire et les troubles du sommeil chez l'enfant de plus de 3 ans (en 2^e intention). Les spécialités commercialisées en France sont ATARAX® et HYDROXYZINE RENAUDIN®.

A la suite de la notification de cas de pharmacovigilance suggérant un allongement de l'intervalle QT et de résultats d'études non cliniques, le laboratoire UCB a réalisé, une revue des données disponibles concernant d'une part, le risque d'allongement de l'intervalle QT avec l'hydroxyzine et, d'autre part, le bénéfice de l'hydroxyzine dans chacune de ses indications.

Dans ce contexte, la Hongrie a souhaité initier une réévaluation du rapport B/R de l'hydroxyzine dans toutes ses indications actuelles. La France et la Hongrie ont été désignées respectivement rapporteur et co-rapporteur au PRAC sur ce produit.

Les premières discussions ont eu lieu au PRAC de novembre 2014, afin de préciser les données complémentaires devant être demandées aux laboratoires afin d'adapter les mesures à prendre pour minimiser le risque identifié.

Une liste complémentaire de questions à destination des laboratoires concernés a ainsi été adoptée.

Les prochaines discussions sont prévues pour le PRAC de février 2015.

Le risque d'allongement de l'intervalle QT est déjà mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de certains médicaments à base d'hydroxyzine. Dans l'attente de la décision finale sur cet arbitrage, l'ANSM rappelle de prendre en compte ce risque et de respecter les recommandations du RCP.

Premier cas fatal de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) chez une patiente traitée par TECFIDERA® (dimethyl fumarate) pour une sclérose en plaques

TECFIDERA® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente récurrente et dispose d'une autorisation de mise sur le marché européenne depuis janvier 2014. TECFIDERA® est commercialisé en France depuis mars 2014.

Un premier cas de LEMP, d'issue fatale, a été rapporté chez une patiente allemande traitée au long cours par dimethyl fumarate pour une sclérose en plaques. La patiente présentait une lymphopénie sévère chronique, effet indésirable possible connu avec TECFIDERA®. Il est à noter qu'aucun cas de LEMP sous TECFIDERA® n'a été rapporté en France à ce jour.

Le PRAC recommande d'informer les professionnels de santé de la survenue de ce premier cas de LEMP sous TECFIDERA® au moyen d'une lettre afin qu'ils puissent informer à leur tour les patients. Le PRAC considère qu'une évaluation approfondie de ce cas doit être réalisée afin de recommander les mesures à prendre adéquates. Cette évaluation est en cours au niveau européen.

Recommandation du PRAC d'approfondir l'évaluation du risque de développer des anticorps chez les patients traités par KOGENATE® Bayer/HELIXATE® NexGen

Le PRAC a examiné les nouvelles données cliniques issues de deux études récemment publiées suggérant que les patients hémophiles précédemment non traités pourraient être à risque plus important de développer des inhibiteurs (anticorps) s'ils sont traités par les médicaments à base de facteurs VIII suivants : Kogenate Bayer/Helixate NexGen que s'ils le sont par les autres médicaments à base de facteur VIII (facteur de coagulation nécessaire au patient hémophile).

L'apparition de ces inhibiteurs / anticorps est un risque connu avec les produits à base de facteur VIII.

Dès 2013, le PRAC avait revu les données cliniques existantes au sujet du développement de ces anticorps chez les patients traités et avait évalué que ces données à ce moment, ne confirmaient pas de risque accru chez les patients traités par Kogenate Bayer/ Helixate NexGen.

Le PRAC recommande d'approfondir l'évaluation de ce risque à la lumière des nouvelles données disponibles

Signal d'hypogammaglobulinémie et de bronchiectasie chez des patients traités par mycophénolate mofétil ou acide mycophénolique : recommandations du PRAC sur de nouvelles mises en garde et recommandations afin d'informer les professionnels de santé sur ces risques

CELLCEPT® (mycophénolate mofétil) et ses génériques sont indiqués, en association avec la ciclosporine et les corticoïdes, pour la prévention du rejet aigu d'organe chez les patients adultes ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique.

MYFORTIC® (acide mycophénolique) est indiqué, en association avec la ciclosporine et les corticoïdes, pour la prévention du rejet aigu d'organe chez les patients adultes ayant bénéficié d'une allogreffe rénale.

L'acide mycophénolique étant le métabolite actif du mycophénolate mofétil, ce signal concerne aussi bien le médicament CELLCEPT®, ses génériques que MYFORTIC®.

Des cas d'hypogammaglobulinémie associée à des infections récurrentes ont été rapportés chez des patients traités par mycophénolate mofétil (CellCept®), en association avec d'autres immunosuppresseurs.

Le dosage des immunoglobulines sériques est donc recommandé chez les patients présentant des infections récurrentes.

Parmi les cas décrits, le remplacement du mycophénolate mofétil par un autre immunosuppresseur a permis une normalisation du taux d'IgG.

Des cas de bronchiectasie ont été rapportés chez des patients traités par mycophénolate mofétil (CellCept®), en association avec d'autres immunosuppresseurs. En conséquence, des investigations complémentaires doivent être rapidement menées chez les patients présentant des symptômes pulmonaires persistants, tels qu'une toux ou une dyspnée. Parmi les cas décrits, le remplacement du mycophénolate mofétil par un autre immunosuppresseur a permis une amélioration des symptômes respiratoires.

Le PRAC a recommandé une modification du RCP de CELLCEPT®, de ses génériques et du RCP de MYFORTIC® afin de mentionner ces nouvelles mises en garde et recommandations.

Le PRAC a également recommandé l'envoi d'une lettre aux professionnels de santé afin de les informer de ces risques et des mesures à prendre.

Il est recommandé de prendre en compte ce risque d'hypogammaglobulinémie et de bronchiectasie chez des patients traités par mycophénolate mofétil (CellCept® et génériques) ou par Myfortic® (acide mycophénolique) dès à présent.

Un dosage des immunoglobulines sériques est recommandé chez les patients traités par mycophénolate mofétil ou acide mycophénolique et présentant des infections récurrentes.

Des investigations sont recommandées chez les patients traités par mycophénolate mofétil ou acide mycophénolique et présentant des symptômes pulmonaires persistants, tels qu'une toux ou une dyspnée.

Erreurs lors de la reconstitution /manipulation de la spécialité ELIGARD® (leuproréline)

La spécialité Eligard® est indiquée pour le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé.

Des cas d'erreurs médicamenteuses et plus particulièrement d'erreurs de reconstitution ont été rapportés pouvant être associés à des cas d'inefficacité. Dans ce cadre, des mesures de minimisation ont été proposées et sont en cours d'examen au niveau européen.

Dans l'attente des mesures de minimisation, l'ANSM recommande de suivre avec attention l'ensemble des étapes de reconstitution de la spécialité en se référant au RCP.

Pour rappel la spécialité Eligard® se présente sous forme de 2 seringues pré-remplies (A et B) nécessitant une reconstitution du produit (15 étapes), il est important notamment lors du processus de préparation :

- de laisser se réchauffer le produit à température ambiante,
- de retirer de la seringue B, le piston bleu en même temps que le bouchon gris attaché,
- une fois les étapes de préparation et connexion des 2 seringues réalisées, de mélanger les 2 compartiments en réalisant 30 allers-retours (en position horizontale),
- d'administrer le produit juste après la reconstitution du fait de l'augmentation de la viscosité,
- d'administrer par voie sous-cutanée.

En raison des risques d'erreurs médicamenteuses pouvant entraîner un manque d'efficacité, un dosage de la testostéronémie peut être réalisé afin de contrôler la valeur de cette dernière.

[Consulter les faits marquants du PRAC de novembre 2014 sur le site de l'EMA.](#)