



Direction de l'Evaluation
des Médicaments et des Produits Biologiques
Unité de Pharmacovigilance

Saint-Denis, le 16 mai 2006

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE
(Compte rendu de la réunion du mardi 31 janvier 2006)

Membres présents :

M. CARON (président),

M. ANDREJAK (vice-président),

Mme AUTRET-LECA, M. BONNETERRE, M. BOULU, Mme BRUNET, M. CARLIER, Mme COSTAGLIOLA, M. DOUARD, M. ESCHALIER, Mme FOURRIER-REGLAT, M. GIROUD, M. GALEZOWSKI, M. IMBS, M. JACQUES, Mme JEAN-PASTOR (suppléante de Mme JOLLIET), Mme JOUAN-FLAHAULT, M. LAGIER, Mme LAINE-CESSAC, Mme LEMER-MALLE, M. LIOTE, M. MERLE, M. BLAYAC (suppléant de M. MONTASTRUC), M. MUNERA, M. PELLETIER, M. SCHMITT, Mme SGRO, M. VIAL

M. BALLU (Représentant la Direction Générale de la Santé)

M. TALLA (Représentant la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins)

Mme KREFT-JAIS (Représentant du Directeur Générale de l'Afssaps)

Gestion des conflits d'intérêts

Aucune situation d'intérêt important susceptible de faire obstacle à la participation des experts à la délibération n'a été identifiée ni déclarée au cours de la séance de la Commission nationale de pharmacovigilance du 31 janvier 2006.

LABORATOIRES :

ARROW :

Intitulé du dossier traité : Enquête officielle relative aux pneumopathies interstitielles observées avec les antiandrogènes non-stéroïdiens (flutamide, bicalutamide)

ASTRA ZENECA :

Intitulé du dossier traité : Enquête officielle relative aux pneumopathies interstitielles observées avec les antiandrogènes non-stéroïdiens (flutamide, bicalutamide)

BAXTER :

Intitulé du dossier traité : Enquête officielle sur les effets indésirables d'étoposide

BIOGARAN :

Intitulé du dossier traité : Enquête officielle relative aux pneumopathies interstitielles observées avec les antiandrogènes non-stéroïdiens (flutamide, bicalutamide)

BRISTOL MYERS SQUIBB :

Intitulé du dossier traité : Enquête officielle sur les effets indésirables d'étoposide

CETONIA :

Intitulé du dossier traité : Plan de gestion du risque de XYREM® (oxybate de sodium)

EG LABO :

Intitulé du dossier traité : Enquête officielle relative aux pneumopathies interstitielles observées avec les antiandrogènes non-stéroïdiens (flutamide, bicalutamide)

G GAM :

Intitulé du dossier traité : Enquête officielle relative aux pneumopathies interstitielles observées avec les antiandrogènes non-stéroïdiens (flutamide, bicalutamide)

IVAX :

Intitulé du dossier traité : Enquête officielle relative aux pneumopathies interstitielles observées avec les antiandrogènes non-stéroïdiens (flutamide, bicalutamide)

JANSSEN-CILAG :

Intitulé du dossier traité : Enquête officielle relative aux résurgences des délires/ échecs thérapeutiques sous RISPERDALCONSTA® LP (rispéridone à libération prolongée)

MERCK GENERIQUES :

Intitulés des dossiers traités :

Enquête officielle relative aux pneumopathies interstitielles observées avec les antiandrogènes non-stéroïdiens (flutamide, bicalutamide)

Enquête officielle sur les effets indésirables d'étoposide

ROCHE :

Intitulé du dossier traité : Enquête officielle relative aux incompatibilités physico-chimiques observées lors de l'administration de la ceftriaxone injectable avec d'autres produits

SCHERING SA :

Intitulé du dossier traité : Enquête officielle relative aux effets indésirables à type de perforation utérine lors de la pose ou de l'utilisation de MIRENA® (dispositif intra-utérin au levonorgestrel).

SCHERING PLOUGH :

Intitulé du dossier traité : Enquête officielle relative aux pneumopathies interstitielles observées avec les antiandrogènes non-stéroïdiens (flutamide, bicalutamide)

SUBSTIPHARM :

Intitulé du dossier traité : Enquête officielle relative aux pneumopathies interstitielles observées avec les antiandrogènes non-stéroïdiens (flutamide, bicalutamide)

UCB PHARMA :

Intitulé du dossier traité : Plan de gestion du risque de XYREM® (oxybate de sodium)

TEVA CLASSICS :

Intitulés des dossiers traités :

Enquête officielle relative aux pneumopathies interstitielles observées avec les antiandrogènes non-stéroïdiens (flutamide, bicalutamide)

Enquête officielle sur les effets indésirables d'étoposide

TABLE DES MATIERES

I – INTRODUCTION	4
II – ADOPTION DU COMPTE RENDU DE LA SEANCE DU 29 NOVEMBRE 2005	5
III - POINT D'ETAPE SUR LA MISE EN PLACE DES OBLIGATIONS DE TRANSPARENCE ISSUES DE LA DIRECTIVE 2004/27/CE EN MATIERE DE PHARMACOVIGILANCE	6
IV - PLAN DE GESTION DU RISQUE DE XYREM® (OXYBATE DE SODIUM)	7
V - ENQUETE OFFICIELLE RELATIVE AUX EFFETS INDESIRABLES A TYPE DE PERFORATION UTERINE LORS DE LA POSE OU DE L'UTILISATION DE MIRENA® (DISPOSITIF INTRA-UTERIN AU LEVONORGESTREL).....	10
VI - ENQUETE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE RELATIVE AUX PNEUMOPATHIES INFILTRATIVES OBSERVEES AVEC LES ANTI-ANDROGENES NON STEROÏDIENS FLUTAMIDE ET BICALUTAMIDE	13
VII - PRESENTATION DES RESUMES DES CARACTERISTIQUES DES PRODUITS (RCP) DES SPECIALITES CONTENANT DE L'ETOPOSIDE A LA SUITE DE L'ENQUETE OFFICIELLE SUR LES EFFETS INDESIRABLES DE L'ETOPOSIDE.....	16
VII - ENQUETE OFFICIELLE RELATIVE AUX INCOMPATIBILITES DE LA CEFTRIAXONE AVEC LE CALCIUM ET AUTRES PRODUITS.....	19
VIII – ENQUETE OFFICIELLE RELATIVES AUX RESURGENCES DE DELIRES ET ECHECS THERAPEUTIQUES SOUS RISPERDALCONSTA®LP (RISPERIDONE A LIBERATION PROLONGEE)	21

I – INTRODUCTION

Depuis un an, il est constaté une progression constante du nombre de dossiers programmés en Commission nationale de pharmacovigilance. Afin de définir de nouvelles plages horaires, indispensables pour traiter ces dossiers, deux solutions ont été proposées aux membres de la Commission :

- des séances plus fréquentes (voire mensuelles), sur une demi-journée chacune ;
- des séances tous les deux mois sur une journée (plutôt que la demi-journée actuelle).

La seconde possibilité a été adoptée à l'unanimité.

II – ADOPTION DU COMPTE RENDU DE LA SEANCE DU 29 NOVEMBRE 2005

Le compte rendu de la séance du mardi 29 novembre 2005 a été adopté avec quelques modifications de forme, prises en compte dans la version publiée sur le site Internet de l’Afssaps.

III - POINT D'ETAPE SUR LA MISE EN PLACE DES OBLIGATIONS DE TRANSPARENCE ISSUES DE LA DIRECTIVE 2004/27/CE EN MATIERE DE PHARMACOVIGILANCE

Selon l'article 126 ter de la directive 2004/27/CE :

« Les Etats membres veillent à ce que l'autorité compétente rende accessible au public son règlement interne et celui de ses comités, l'ordre du jour de ses réunions, les comptes rendus de ses réunions assortis des décisions, des détails des votes et des explications de vote, y compris les opinions minoritaires. »

Dans ce contexte, l'Afssaps souhaite mettre en ligne au premier trimestre 2006, sur son site Internet :

- le règlement intérieur de la Commission nationale (CN) de pharmacovigilance, actuellement en cours de finalisation,
- les ordres du jour de la CN (quelques jours après la réunion),
- les comptes rendus adoptés de la CN :
 - avec mention en annexe des sujets qui ont été abordés lors des réunions du Comité technique précédant la CN et ayant donné lieu à une suite,
 - avec suppression des mentions relevant du secret industriel et commercial.

Par ailleurs, les extraits des projets de compte rendu de CN seront envoyés aux industriels concernés, en leur demandant si des mentions leur paraissent relever du secret industriel et commercial.

De plus, la directive précitée prévoit que « dans un souci d'indépendance et de transparence, les Etats membres veillent à ce que les agents de l'autorité compétente chargés d'accorder les autorisations, les rapporteurs et les experts chargés de l'autorisation et du contrôle des médicaments n'aient, dans l'industrie pharmaceutique, aucun intérêt financier ou autre qui pourrait nuire à leur impartialité. Ces personnes font chaque année une déclaration de leurs intérêts financiers ».

Ainsi, la déclaration publique d'intérêts (DPI) est à actualiser au moins une fois par an ou, le cas échéant, sans délai lorsque de nouveaux liens sont noués ou en cas de modification des liens antérieurement déclarés. Si la DPI d'un membre du CT et de la CN n'a pas été remplie, ce membre ne pourra pas siéger en séance de travail jusqu'à régularisation de sa situation. Dans ce contexte, il est important que le secrétariat scientifique de l'unité de pharmacovigilance de l'Afssaps soit informé du nom des personnes qui seront présentes aux réunions des CT / CN afin que les DPI soient vérifiées.

Lorsqu'un membre a des intérêts personnels ou professionnels importants dans le dossier à évaluer, il doit quitter la séance pendant toute la procédure d'évaluation (instruction, débats, délibérations / vote) du dossier avec lequel il est lié.

Les membres de la CN se sont interrogés sur la signification « du secret commercial », sachant que les chiffres de vente sont des données publiques accessibles via des bases de données (assurance maladie, etc.). Cette question sera soumise à la direction générale de l'Afssaps.

Enfin, les membres de la CN ont émis le souhait de recevoir l'ensemble des compte-rendus du comité technique de pharmacovigilance.

IV - PLAN DE GESTION DU RISQUE DE XYREM® (OXYBATE DE SODIUM)

Les laboratoires UCB ont présenté la deuxième version du plan de gestion des risques qu'ils proposent pour leur spécialité Xyrem.

1. Présentation générale et historique

L'oxybate de sodium (ou acide gammahydroxybutyrique ou GHB) est commercialisé en Allemagne, Autriche et France, sous le nom de spécialité Gamma OH®, sous forme injectable et est utilisé en France comme adjuvant anesthésique en chirurgie et obstétrique et dans la sédation en neurotraumatologie. L'oxybate de sodium fait l'objet de détournements : soit dans les milieux festifs (recherche d'effets euphorisants, relaxants, voire hallucinogènes), soit dans le cadre du dopage. Des cas de soumission chimique au GHB ont également été rapportés.

Dans l'Union Européenne, l'oxybate de sodium a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) selon une procédure centralisée, le 13 octobre 2005, sous le nom de spécialité Xyrem®, dans le traitement de la cataplexie chez les patients adultes atteints de narcolepsie. La spécialité est destinée à la voie orale et se présente en flacon de 180 ml, soit 90g d'oxybate de sodium/flacon. Xyrem® est autorisé aux Etats-Unis depuis juillet 2002.

En raison notamment du risque de détournement de ce médicament, l'AMM européenne de Xyrem® est assortie d'un plan de pharmacovigilance européen, incluant :

- l'envoi immédiat aux autorités de santé, pendant un an après l'obtention de l'AMM, et quel que soit le degré de gravité, de tous les cas de dépression respiratoire, hypoventilation, apnée, effets endocriniens, convulsions, tentatives de suicide et suicides ainsi que de tous les effets survenant dans les 2 semaines après l'arrêt du traitement,
- la réalisation d'une étude observationnelle et la réalisation d'une étude endocrinologique (analyse des effets de l'oxybate de sodium sur l'axe hypothalamo-hypophysaire : corticotrophine, cortisol, hormone de croissance, prolactine...).

En France, il a été demandé aux laboratoires UCB de mettre en place un plan spécifique de gestion des risques.

La version initiale de ce plan a été présentée lors de la Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNPV) du 5 juillet 2005. Celle-ci s'est montrée critique vis à vis de la proposition, notamment concernant les risques de rupture de stocks pour les patients traités. Elle a en revanche voté en faveur des propositions du groupe de travail « Conditions de Prescription et Délivrance » (CPD) de la Commission d'AMM. Ces propositions ont été validées par cette dernière le 21 juillet 2005. Elle s'est prononcée pour une dispensation exclusive de Xyrem® par les pharmacies hospitalières (inscription sur la liste de rétrocession), avec possibilité de constitution de stocks permettant d'anticiper les renouvellements de traitement. De plus, la Commission d'AMM a adopté les conditions de prescription et délivrance suivantes :

- « Stupéfiant : prescription limitée à 28 jours. Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999 ;
- Médicament soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil ;
- Renouvellement non restreint. »

2. Le nouveau plan de gestion des risques

Compte tenu de ces éléments, un nouveau plan de gestion des risques, pour la France, a été élaboré par les laboratoires UCB et présenté aux membres de la Commission Nationale. Les objectifs de ce plan sont :

- de garantir une prescription et une distribution sécurisées du produit à tous les patients ;
- d'assurer une traçabilité des patients traités et des produits ;
- de permettre la formation des professionnels de santé concernés (notamment afin de prévenir les interruptions de traitement, en sensibilisant dès que possible les pharmaciens hospitaliers désignés par les patients) ;
- de solliciter fortement la notification spontanée des effets indésirables et des mésusages.

Dans le plan proposé, le circuit de prescription et de délivrance comprend les étapes suivantes :

<p>1/ Consultation auprès d'un neurologue ou un médecin d'un centre du sommeil, avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> - information du patient et signature d'un formulaire d'information ; - télécopie de l'ordonnance au centre coordinateur avec l'adresse du centre hospitalier où se fera la dispensation ; - remise de l'ordonnance, d'un carnet de suivi (annuel) au patient, d'une brochure d'information et d'une carte d'identification ; - remplissage de la partie médecin de la fiche intitulée « Initiation annuelle du traitement » présente dans le carnet patient. 	<p>4/ Suivi de la dispensation par le centre coordinateur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - vérification du circuit ; - prise de contact avec le médecin qui renouvellera la prescription, si connu ; - contact avec la pharmacie hospitalière désignée par le patient pour anticipation des commandes et dispensations suivantes ; - alimentation de la base de données par le centre coordonnateur.
<p>2/ Ouverture d'un dossier au centre coordinateur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - prise de contact avec la pharmacie hospitalière désignée par le patient, pour information et initiation de la commande ; - envoi de la commande par le dépositaire. 	<p>5/ Renouvellement mensuel d'ordonnances par le médecin traitant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - vérification du carnet de suivi, remplissage et envoi éventuel d'une fiche de déclaration d'effet indésirable ; - remplissage de la partie médecin de la fiche intitulée « Consultation n°X - renouvellement du traitement » présente dans le carnet de suivi ; - télécopie de l'ordonnance au centre coordinateur.
<p>3 / Première Dispensation par le pharmacien hospitalier :</p> <ul style="list-style-type: none"> - vérification du remplissage du carnet de suivi présenté par le patient ; - remplissage et télécopie au centre coordinateur de la partie réservée au pharmacien de la fiche intitulée « Initiation annuelle du traitement », présente dans le carnet de suivi. 	<p>6/ Dispensation par le pharmacien hospitalier :</p> <ul style="list-style-type: none"> - vérification du remplissage du carnet de suivi (par le médecin et par le patient) ; - dispensation du traitement ; - remplissage de la partie pharmacien de la fiche intitulée « Consultation n°X - renouvellement du traitement » présente dans le carnet de suivi et télécopie de cette fiche, et de la fiche réservée au patient au centre coordinateur. <p>7/ Prescription annuelle par le neurologue ou le médecin du centre du sommeil :</p> <ul style="list-style-type: none"> - bilan de la première année de traitement ; - décision du renouvellement d'une nouvelle série de traitement ; - prévenir le centre coordinateur des décisions ; - si renouvellement : dispensation d'un nouveau carnet de suivi au patient, télécopie de l'ordonnance au centre coordinateur et remplissage de la fiche présente dans le carnet patient.

Les actions 4-5-6 sont répétées mensuellement pendant 11 mois

Un comité de surveillance, incluant l'Afssaps, le CRPV en charge du suivi, les laboratoires UCB et le centre coordonnateur, sera chargé de veiller au bon fonctionnement du circuit.

Ce centre coordonnateur, géré par le prestataire extérieur Cétonia, devra :

- coordonner toutes les étapes du circuit, de la consultation à la dispensation initiale et ses renouvellements ;
- mettre en place une base de données permettant un suivi des patients et des produits. Cette base de données sera sécurisée et devra disposer d'une autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) ;
- effectuer une permanence de l'information médicale.

Il a été proposé que le centre coordonnateur soit géré par un CRPV. Cependant, cette solution n'a pu être retenue car ce centre doit assumer la coordination de l'ensemble du circuit de prescription et délivrance, pour tous les patients traités, en plus de l'alimentation de la base de données, activité qui ne peut matériellement pas être prise en charge par un CRPV.

Les laboratoires UCB prévoient, au moment du lancement sur le marché français, de remettre aux médecins des 43 centres du sommeil :

- du matériel d'information destiné aux professionnels de santé avec une lettre d'incitation à la notification spontanée ;
- du matériel d'information destiné aux patients ;
- des cartes d'identification et des carnets de suivi à remettre aux patients par les médecins prescripteurs initiaux. Le carnet de suivi sera renouvelé chaque année. Il servira d'outil de liaison entre les différents acteurs du circuit et comprendra une partie fixe avec l'historique du traitement et des fiches détachables complétées par les médecins, pharmaciens et par le patient lui-même. Ces fiches devront être faxées au centre coordonnateur à chaque dispensation par le pharmacien hospitalier et permettront, après vérification, l'alimentation de la base de données gérées par le centre coordonnateur. Les membres de la Commission se sont montrés favorables à l'inclusion, dans le carnet de suivi, de la monographie (totale ou partielle) de Xyrem®. Le carnet de suivi comprendra également des formulaires de déclaration d'effets indésirables et des enveloppes T permettant l'envoi aux laboratoires UCB et ainsi l'alimentation de la base de données de pharmacovigilance.

Les documents destinés aux professionnels de santé seront examinés au regard de la gestion des risques par les unités de pharmacovigilance et des stupéfiants et psychotropes de l'Afssaps sans préjudice, le cas échéant, du contrôle de la publicité exercé a posteriori.

Les neurologues n'exerçant pas en centre du sommeil seront informés de la mise à disposition de Xyrem® et du circuit de prescription et délivrance prévu, par l'envoi d'un courrier, validé par l'Afssaps. Ils pourront obtenir les matériels d'information et le carnet de suivi par appel au centre coordonnateur.

Dans le cadre de ce plan de gestion des risques, il a été demandé aux laboratoires UCB, en plus de leurs obligations réglementaires de déclaration, d'adresser mensuellement à l'Afssaps l'ensemble des cas rapportés de pharmacovigilance et de mésusage, quelle que soit leur gravité, accompagné d'un récapitulatif sur les consommations et les conditions d'utilisation.

En conclusion, le nouveau plan de gestion des risques présenté comprend notamment :

- **un circuit de prescription et de délivrance garantissant une utilisation du médicament dans le respect de l'AMM et limitant les possibilités d'abus et de détournement, avec pour référent le centre coordonnateur (et sa base de données) ;**
- **Un carnet de suivi (outil de liaison entre les prescripteurs avec une incitation à la notification des effets indésirables),**
- **Une information délivrée aux médecins et aux patients,**
- **L'envoi d'un listing mensuel aux autorités, des cas déclarés et des consommations,**
- **Le CRPV de Bordeaux comme référent chargé du suivi des cas déclarés...**

Le président de la Commission Nationale a souligné que des progrès importants avaient été réalisés par rapport au plan de gestion des risques présenté initialement.

A l'unanimité des 23 votants, les membres de la Commission ont approuvé ce nouveau plan de gestion des risques.

V - ENQUETE OFFICIELLE RELATIVE AUX EFFETS INDESIRABLES A TYPE DE PERFORATION UTERINE LORS DE LA POSE OU DE L'UTILISATION DE MIRENA® (DISPOSITIF INTRA-UTERIN AU LEVONORGESTREL).

Le rapport, présenté au Comité Technique de Pharmacovigilance le 14 Octobre 2005 par le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Strasbourg, analyse les observations de perforations utérines survenues en France depuis la date de commercialisation du dispositif intra-utérin (DIU) Mirena® (17 octobre 1997) jusqu'au 31 décembre 2004. Toutes les notifications proviennent du laboratoire fabricant (Laboratoire Schering). Aucun cas de perforation utérine n'a été retrouvé dans la banque nationale de pharmacovigilance.

Cent cinquante sept observations (157) ont été enregistrées. Un doublon a été identifié. Huit dossiers n'ont pas été retenus.

Cent quarante huit observations (148) ont ainsi été retenues, ce qui représente 9,1% (148/1624) de tous les effets indésirables notifiés au laboratoire et au réseau des CRPV sur le territoire national. L'imputabilité de tous les dossiers a été revue.

Classiquement le risque de perforation dépend du type de DIU, du délai d'insertion en post-partum ou post-abortum, de la technique d'insertion et de la dextérité de l'opérateur.

1. Analyse des dossiers

L'**indication** de Mirena® est connue dans 108 cas : 107 contraceptions dont 14 contraceptions du post-partum, et 1 dossier qui concerne le traitement de ménorragies.

L'**âge** des patientes est connu dans 96/148 cas. L'âge moyen est de 36,4 ans (24 - 50 ans).

L'**évolution** du dossier est la suivante : « inconnue » pour 35 cas, « non encore rétablie » pour 20 cas, « favorable » pour 92 cas et « guérison avec séquelles » pour 1 cas.

La **gravité OMS** est la suivante (il n'a pas été possible de la déterminer pour les dossiers très succincts où elle est arbitrairement codée en gravité inconnue) : inconnue dans 40 cas, hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation dans 106 cas et mise en jeu du pronostic vital dans 2 cas.

Deux dossiers sont particulièrement graves :

- dans un cas, une brèche utérine fundique est à l'origine d'un tableau septique majeur avec CIVD. Une hystérectomie a dû être réalisée 3 jours après la pose ;
- dans l'autre cas, la pose du DIU est douloureuse et à l'origine d'un malaise vagal. La persistance de métrorragies qui se majorent progressivement justifie une coelioscopie en urgence avec ablation du DIU.

Trente deux dossiers sont très succincts et ne font état que d'une perforation ou d'une migration diagnostiquée secondairement, sans autre détail.

L'analyse des observations ne permet **pas** de mettre en évidence l'**existence de contre-indications absolues** à la pose d'un DIU, sauf dans un cas d'utérus myomateux.

Les **perforations sont totales** dans la grande majorité des cas. On recense **1 perforation partielle** avec ablation impossible du DIU.

L'**ablation** est réalisée sous **coelioscopie** dans la majorité des cas, le DIU est non retrouvé dans 9 cas.

Dans 11 cas, une **grossesse** intra-utérine est survenue. Une interruption volontaire de grossesse a été réalisée dans 6 cas. Dans 2 cas, un avortement spontané est survenu. La grossesse est évolutive dans 3 cas : le DIU n'est pas retrouvé dans 2 cas et non enlevé dans un cas. Dans un cas, une grossesse extra-utérine est survenue.

Délai entre la pose du DIU et la date de diagnostic, 139 (94%) perforations n'ont pas été diagnostiquées le jour même de l'insertion. Soixante pour cent (60 %) des perforations ont été diagnostiquées dans l'année suivant la pose.

Les perforations utérines sont contemporaines de l'insertion du DIU même si le diagnostic est porté avec un délai variable allant de quelques semaines à quelques années. Les praticiens sont amenés à exercer plus de pression lors du passage du col utérin, du fait du diamètre plus gros de Mirena®, que dans le cas de pose d'autres modèles de DIU. La théorie du rôle favorisant les perforations, de l'atrophie endométriale secondaire à l'action locale progestative est peu probable car l'atrophie ne touche que l'endomètre et non le myomètre.

L'incidence des perforations utérines doit être exprimée en nombre de perforations utérines **pour 1000 insertions** et non pas en patientes-année. Il s'agit en effet d'une part d'un effet indésirable survenant au moment de l'insertion et d'autre part, il s'agit d'un événement unique pour chaque DIU.

L'incidence des notifications en France est de **0,12 pour 1000 insertions**. Au niveau mondial et pour la même période, elle est de **0,18 pour 1000 insertions** (1138 possibles perforations pour un volume de vente total de 6 399 630 DIU).

Les **données de la littérature** concernent essentiellement des études cliniques avec des stérilets au cuivre. Aucun stérilet ne semble se démarquer par rapport aux autres en ce qui concerne l'incidence des perforations, celle-ci variant de 9/1000 à 1/2500 selon les études. Aucune conclusion ne peut donc être tirée.

Les données les plus intéressantes de la littérature proviennent d'un système de pharmacovigilance mis en place en Nouvelle-Zélande : l'Intensive Medicine Monitoring Programme (IMMP) avec des cohortes observationnelles prospectives concernent aussi bien un DIU au cuivre (Multiload Cu375) que Mirena®.

Pour le DIU au cuivre, (17 469 insertions), si l'on prend en compte les perforations tous délais confondus, l'incidence est de 1,6 pour 1000 insertions. La plupart des perforations complètes ou partielles (86%) sont diagnostiquées à distance de la pose (46% diagnostiquées à plus d'un an). Cette étude relève de plus une augmentation de l'incidence des perforations inversement proportionnelle à la pratique du médecin (Harrison-Woolrych., 2003).

Dans une autre étude concernant 3 452 femmes (3 519 poses de Mirena®) suivies sur 3 ans (mars 1998 à mars 2001), l'incidence de perforations est 0,9 pour 1000. A remarquer que dans cette cohorte, 66% des poses sont effectuées par des médecins hospitaliers versus 8% seulement pour le DIU en cuivre Multiload Cu375 (Zhou, 2003).

2. Discussion et proposition

Les modifications suivantes sont proposées :

- dans le RCP, à la rubrique « Mises en garde et précautions particulières d'emploi » :
 - **Ajouter :** « Mirena est conditionné stérilement et le sachet stérile ne doit pas avoir été ouvert ou endommagé avant la pose. Il est impératif que la pose soit réalisée par un médecin familiarisé avec la technique d'insertion de Mirena®. La pose doit être réalisée dans des conditions d'asepsie. Se reporter à la notice de pose présente dans l'emballage et respecter strictement les recommandations d'insertion. »,
 - **Remplacer :** « Le DIU peut perforer ou pénétrer le myomètre. Cet incident est rare et survient en général lors de l'insertion. Dans ce cas, il faut retirer le DIU » par : « Le DIU peut perforer ou pénétrer le myomètre. Cet incident est rare et survient généralement lors de l'insertion. Si la pose a été très difficile ou particulièrement douloureuse et que les douleurs persistent après 30 minutes de repos ou que des douleurs apparaissent à distance de la pose, il faudra s'assurer du bon positionnement de Mirena® dans la cavité utérine (par échographie notamment). » ;
- dans la Notice de Pose :
 - **Ajouter :** « Remarque importante : Le médecin doit se familiariser avec la technique d'insertion de Mirena® avant d'en poser chez une patiente »,
 - **Remplacer :** « déterminer la longueur de l'utérus par une hystérométrie », par : « Pratiquer une hystérométrie afin de déterminer la profondeur et la direction utérine. Utiliser de préférence un Hystéromètre souple. Si le canal cervical est étroit, on recommande de procéder à une dilatation douce du canal endocervical »,
 - **Ajouter au paragraphe :** « 3. Préparation de Mirena® 52 mg », aux Figures 2 et 2 bis : « Au cas où le Mirena® 52 mg est trop engagé, corriger sa position à l'aide du poussoir afin que l'extrémité arrondie des bras soit encore visible à l'extrémité de l'inserteur » et « Sortir l'ensemble de la pochette. Mirena® est maintenant prêt pour l'insertion »,
 - **Ajouter au paragraphe :** « 4. Pose de Mirena® 52 mg », à la Figure 6 « Pousser en même temps tube inserteur et poussoir, jusqu'à ce que la bague bleue soit de nouveau au contact du col. En cas de résistance, ne pas exercer une poussée excessive » et à la Figure 8 : « Retirer en 2 temps le poussoir puis le tube inserteur » ;

- Dans la Notice de la patiente :
 - **Ajouter dans le paragraphe** : « Mise en garde spéciale » : « L'insertion ou le retrait de Mirena® peuvent provoquer des douleurs et des saignements. Une syncope (malaise vagal) peut survenir lors de la pose » et « Mirena® peut pénétrer ou perforer la paroi utérine. Si la pose a été très difficile et/ou douloureuse et que des douleurs importantes persistent ou apparaissent à distance, vous devez consulter votre médecin »,
- Sur la boîte contenant Mirena®:
 - **Ajouter la mention** : « La notice de Mirena® doit être remise à la patiente ».

La Commission nationale de pharmacovigilance a adopté par 23 voix pour, 0 contre et 7 abstentions les propositions de modifications de l'information (RCP, Notice de pose, notice patiente et conditionnement extérieur), et ce afin de minimiser le risque de perforation utérine. Néanmoins, la formation et l'expérience du praticien à la technique de pose de Mirena® ont été évoquées comme garants principaux de la sécurité d'utilisation du DIU.

3. Bibliographie

- ANDERSSON K, RYDE-BLOMQUIST E, LINDELL K, ODLING V, MILSOM I. Perforations with intrauterine devices. *Contraception* 1998, 57: 251-255.
- CALISKAN E, OZTURK N, DILBAZ BO, DILBAZ S. Analysis of risk factors associated with uterine perforation by intrauterine devices. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*, 2003, 8: 150-5.
- CHI IC. What we have learned from recent IUD studies. A researcher's perspective. *Contraception*, 1993, 48: 81-108.
- DEVONALD B, LAMB M. Laparoscopic removal of Mirena IUS from peritoneal cavity. *Br. J. Fam. Plann.*, 1997, 23: 29-30.
- GANDHI JD, WHITMORE J, ISKANDER MN. Uterine perforation by GyneFix frameless IUD : two case reports. *J. Family Planning & Reproductive Health Care* 2001, 27: 153-154.
- HAIMOV-KOCHMAN R, AMSALEM H, ADONI A, LAVY Y, SPITZ IM. Management of a perforated levonorgestrel-medicated intrauterine device – a pharmacokinetic study : case report. *Hum. Reprod.* 2003, 18: 1231-3.
- HAIMOV-KOCHMAN R, DOVINER V, AMSALEM H, PRUS D, ADONI A, LAVY Y. Intraperitoneal levonorgestrel-releasing intrauterine device following uterine perforation : the role of progestins in adhesion formation. *Hum. Reprod.* 2003, 18: 990-3.
- HARRISON-WOOLRYCH M, ASHTON J, COULTER D. Uterine perforation on intrauterine device insertion : is the incidence higher than previously reported ? *Contraception*, 2003, 67: 53-56.
- HARRISON-WOOLRYCH, ZHOU L, COULTER D. Insertion of intrauterine devices : a comparison of experience with Mirena and Multiload Cu 375 during post-marketing monitoring in New Zealand. *New Zealand Med. J.* 2003, 116: 1179
- MARGARIT LM, GRIFFITHS AN, VINE SJ. Management of levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) uterine perforation. *J. Obstet. Gynaecol.* 2004, 24: 586-7.
- OHANA E, SHEINER E, LERON E, MAZOR M. Appendix perforation by an intrauterine contraceptive device. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2000, 88: 129-131.
- POPULATION REPORTS from the Johns Hopkins School of Public Health, Baltimore, IUDS. An update. 1995, *Series B n° 6*.
- SELO-OJEME DO, EKONG ME, WELCH CC. Uterine perforation and laparoscopic retrieval of a levonorgestrel intrauterine system (Mirena). *J. Obstet. Gynaecol.* 2003, 23: 445-6.
- ZAKIN D, STERN WZ, ROSENBLATT R. Complete and partial uterine perforation and embedding following insertion of intrauterine devices. Part 1. *Obstet. Gynecol. Surg.* 1981, 36: 335-53.
- ZHOU L, HARRISON-WOOLRYCH M. Use of the New Zealand intensive medicines monitoring programme to study the levonorgestrel-releasing intrauterine device (Mirena). *Pharmacoepidemiol. Drug Safety*, 2003, 12: 371-377.

VI - ENQUETE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE RELATIVE AUX PNEUMOPATHIES INFILTRATIVES OBSERVEES AVEC LES ANTI-ANDROGENES NON STEROIDIENS FLUTAMIDE ET BICALUTAMIDE

Le CRPV de Dijon a présenté l'enquête officielle relative aux pneumopathies observées lors de traitements par les anti-androgènes non stéroïdiens.

A la suite de la modification d'information du nilutamide (Anandron[®], laboratoires Aventis) concernant les atteintes pulmonaires interstitielles, les effets indésirables pulmonaires rapportés par les laboratoires commercialisant les principes des 2 autres anti-androgènes ont été revus. Il s'avère que les deux autres spécialités, Casodex[®] (bicalutamide, laboratoire AstraZeneca) et Eulexine[®] (flutamide, laboratoire Schering-Plough), sont également associées à la survenue de syndromes interstitiels. L'Afssaps a donc demandé aux deux laboratoires concernés de déposer une demande de modification de l'information (DMI) identique à celle de l'Anandron[®]. Compte tenu des difficultés rencontrées lors de la procédure de DMI, le Comité technique de pharmacovigilance a proposé la mise en enquête officielle de pharmacovigilance relative aux pneumopathies infiltratives observées avec les anti-androgènes non stéroïdiens flutamide et bicalutamide.

Eulexine[®] (flutamide) a été commercialisé en France par les laboratoires Schering-Plough à partir de 1986. L'exposition dans le monde est estimée à environ 8 millions patients-années.

Casodex[®] (bicalutamide) a été commercialisé en France par les laboratoires AstraZeneca à partir de 1995. L'exposition dans le monde est estimée à environ 4.5 millions patients-années.

Les études de toxicité animale, réalisées pour l'obtention de l'AMM des 3 anti-androgènes, n'avaient pas mis en évidence de toxicité pulmonaire pour le nilutamide, le flutamide ou le bicalutamide.

Des études réalisées a posteriori chez le rat pour déterminer le mécanisme de la toxicité pulmonaire du nilutamide ont montré que cette toxicité pulmonaire pourrait être due à la production de radicaux libres dans le tissu pulmonaire. Il s'agirait donc d'une toxicité directe du nilutamide.

Il n'y a pas eu d'études réalisées avec les deux autres anti-androgènes.

1. Eulexine[®]

A l'échelon international, vingt deux cas (dont 4 français) de pneumopathies infiltratives ont été rapportés avec la spécialité Eulexine[®]. Ces cas concernent des hommes âgés de 66 à 87 ans. Le délai d'apparition de l'effet indésirable était de 6 jours à 1 an (délai moyen de 109 jours). La posologie utilisée était variable selon le pays de notification, allant de 250 à 750 mg/jour, cette dernière posologie étant celle recommandée en France. Le tableau clinique comprend une dyspnée (11 fois), une fièvre (10), une hypoxie (9), une toux (6), une hyperéosinophilie (1) et un syndrome de détresse respiratoire aiguë (1). Les examens radiologiques ont révélé 17 pneumopathies interstitielles, 4 fibroses pulmonaires, 2 alvéolites et un poumon blanc.

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) a été rapporté après un délai d'exposition court (6 jours).

L'évolution des ces cas a été favorable dans 12 cas, inconnue dans 4 cas et 6 patients sont décédés.

Dans 12 cas, l'arrêt du traitement a été suivi d'une régression des effets indésirables. Enfin dans 3 cas la réadministration du flutamide a entraîné une réapparition des symptômes (réadministration positive).

2. Casodex[®]

A l'échelon international, vingt quatre cas (dont 8 français) de pneumopathies infiltratives ont été rapportés avec la spécialité Casodex[®]. Ces cas concernent des hommes âgés de 59 à 91 ans, le délai d'apparition de l'effet indésirable est de 4 jours à 3,5 ans (délai moyen de 412 jours). La posologie utilisée était variable selon le pays de notification, allant de 50 à 200 mg/jour.

La posologie recommandée en France est de 50 mg/jour. Le tableau clinique décrit dans ces cas associaient une dyspnée (17 fois), une fièvre (6), une hypoxie (7), une toux (4), une hyperéosinophilie (1) et un SDRA (3). Les examens radiologiques ont révélé 17 pneumopathies interstitielles, 3 fibroses pulmonaires 1 alvéolite, 3 poumons blancs et une pleuropneumopathie.

Un des syndromes de détresse respiratoire aiguë est rapporté avec un délai d'exposition court (7 jours).

L'évolution de ces cas a été favorable dans 12 cas, avec séquelles dans 3 cas, inconnue dans 4 cas et 5 patients sont décédés.

Dans 22 cas, l'arrêt du traitement a été suivi d'une régression des effets indésirables et aucun cas de réadministration positive n'a été rapporté.

3. Discussion

Les atteintes pulmonaires infiltratives survenant sous flutamide et bicalutamide suggèrent une toxicité de classe et correspondent bien aux manifestations décrites initialement sous nilutamide (Bennett et al., *Annals of Internal Medicine* 2002, vol.137, n°7 : 625).

Toutefois, la fréquence de survenue de ces effets indésirables pulmonaires est variable d'un principe actif à l'autre. MacCaffrey rapporte 2 % à 4.5 % d'atteintes pulmonaires sous nilutamide (MacCaffrey et al., *Journal of Urology* 1998 ; vol.160 : 131). Entre 1998 et 2000, tous les cas d'atteinte pulmonaire sous anti-androgènes notifiés à la FDA ont été revus (Bennett). Ces cas étaient associés aux symptômes suivants : dyspnée, infiltrats pulmonaires d'apparition récente, sans cause infectieuse, et au moins un des éléments suivants : amélioration des symptômes à l'arrêt de l'anti-androgène, réintroduction positive ou biopsie pulmonaire évocatrice. L'analyse a retenu 12 pneumopathies notifiées sous bicalutamide, versus 16 sous flutamide et 50 sous nilutamide avec un délai d'apparition médian de 7,5, 5 et 8 semaines respectivement. Le délai d'apparition des atteintes pulmonaires apparaît plus long sous bicalutamide que sous flutamide. Quatorze décès peuvent être liés à l'atteinte pulmonaire (3 sous bicalutamide, 7 sous flutamide et 4 sous nilutamide). La fréquence des atteintes pulmonaires notifiées peut être estimée à 0,77% pour nilutamide, 0,04% pour flutamide et 0,01% pour bicalutamide.

Les symptômes cliniques sont stéréotypés : dyspnée, fièvre et toux, mimant un tableau de pneumopathie infectieuse, associées à un syndrome restrictif, des infiltrats ou une alvéolite sur la radiographie pulmonaire et un aspect de pneumopathie infiltrative sur la biopsie. Les formes graves sont décrites à la fois sous flutamide (1 SDRA) et sous bicalutamide (1 SDRA et deux insuffisances respiratoires aiguës). L'amélioration est en général rapide à l'arrêt du traitement et sous corticoïdes à des doses variables (de 0,5 mg/kg jusqu'à 1 g/j). Toutefois, le risque de décès reste élevé, proche de 30 % pour les cas notifiés aux laboratoires comme dans l'analyse de la FDA.

4. Propositions de RCP commun

Du fait de la gravité de ces atteintes pulmonaires, une harmonisation des RCP des anti-androgènes sur la base de celui du nilutamide doit être réalisée. En effet, celui-ci est très détaillé, et permet d'éviter d'éventuels retards de prise en charge, préjudiciables pour le patient. La fréquence de ces effets indésirables reste toutefois inférieure sous flutamide et bicalutamide par rapport au nilutamide, puisqu'elle est très rare avec ces deux antiandrogènes. Le RCP pourrait être harmonisé comme suit :

« 4.4- Mise en garde :

Chez l'insuffisant respiratoire, toute aggravation de la dyspnée doit faire interrompre le traitement et pratiquer un bilan respiratoire à la recherche d'une éventuelle pneumopathie infiltrative.

- Précautions d'emploi :

- *Avant traitement : L'état respiratoire du malade doit être évalué et le malade sera informé de la nécessité de signaler tout signe clinique faisant suspecter une atteinte respiratoire. Chez l'insuffisant respiratoire sévère, la balance bénéfice risque du traitement devra être évaluée.*
- *En cours de traitement : En cas d'apparition d'une dyspnée, interrompre le traitement et rechercher une éventuelle pneumopathie infiltrative. La découverte d'une pneumopathie infiltrative doit faire arrêter définitivement le traitement. Dans l'état actuel des connaissances il est déconseillé d'initialiser un nouveau traitement avec un autre produit appartenant à la même classe thérapeutique.*

4.8- Effets indésirables

Atteintes respiratoires :

Des très rares cas de pneumopathies infiltratives ont été rapportés. Elles peuvent survenir dès le premier mois de traitement. Très rarement, la pneumopathie s'installe brutalement avec une insuffisance respiratoire aiguë ou évolue vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (cf. Mise en garde/Précautions d'emploi). »

La Commission nationale de pharmacovigilance vote à l'unanimité en faveur d'une modification du RCP s'appliquant pour les deux molécules flutamide et bicalutamide.

La Commission à l'unanimité adopte la proposition de RCP présentée par le rapporteur.

De plus, bien qu'aucune donnée ne confirme l'existence d'un effet classe, la Commission à l'unanimité estime que, par mesure de précaution, la réintroduction d'un autre antiandrogène non stéroïdien doit être déconseillée chez un patient ayant développé préalablement une pneumopathie infiltrative sous antiandrogène non stéroïdien.

A l'unanimité moins une abstention, la Commission demande que les firmes réalisent des études de toxicologie concernant les effets indésirables pulmonaires selon la même méthodologie que celle utilisée dans les études réalisées avec le nilutamide.

VII - PRESENTATION DES RESUMES DES CARACTERISTIQUES DES PRODUITS (RCP) DES SPECIALITES CONTENANT DE L'ETOPOSIDE A LA SUITE DE L'ENQUETE OFFICIELLE SUR LES EFFETS INDESIRABLES DE L'ETOPOSIDE

En 2001, le groupe de travail des médicaments anticancéreux de l'Afssaps a demandé l'harmonisation des résumés des caractéristiques des produits (RCP) des différentes spécialités d'étoposide commercialisées en France en enregistrement national. Dans ce but, une enquête officielle de pharmacovigilance relative aux effets indésirables avec l'étoposide a été réalisée par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) de Brest et Dijon.

Cette enquête est basée sur les cas enregistrés dans la banque nationale de pharmacovigilance, sur les données des PSURs des différentes spécialités déposés à l'Afssaps entre 1994 et 2001 et sur des données bibliographiques. Les modifications des sections « 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi » et « 4.8 Effets indésirables » du RCP concernent les spécialités IV et PO d'étoposide et seront applicables au laboratoire Bristol Myers Squibb commercialisant Etopophos[®] pour intégration dans le RCP de ce dernier. Le RCP de la spécialité Eposin[®] ne sera pas modifié au cours de cette révision car cette spécialité est enregistrée selon une procédure de reconnaissance mutuelle. La question d'une modification du RCP d'Eposin[®] sera soulevée au niveau européen.

Ces modifications concernent des effets: des effets à détailler, des effets à ajouter et des effets à surveiller.

1. Effets à détailler

Hématologie

L'étoposide peut induire une myélosuppression atteignant une ou plusieurs lignées de cellules sanguines. Des anémies ont été rapportées chez 33 % des patients traités, des leucopénies sévères dans 3 à 17 % des cas et des thrombopénies dans 1 à 20 % des cas. La toxicité hématologique de l'étoposide est dose-dépendante et réversible à l'arrêt du traitement (Cf. « 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi »). Le nadir des neutrophiles survient 12 à 19 jours après le début du traitement avec une récupération en moyenne au 21ème jour. Le nadir plaquettaire survient 10 à 15 jours après l'initiation du traitement avec une récupération au 22ème jour.

Hypersensibilité

Les manifestations d'hypersensibilité de nature anaphylactique ou anaphylactoïde concernent 1 à 3% des patients traités par étoposide. Il peut s'agir d'une dyspnée, d'un bronchospasme, d'une poussée tensionnelle, d'une hypersudation, d'un urticaire, d'un prurit, d'un angio-œdème, d'une fièvre, d'une hypotension artérielle voire d'un choc anaphylactique.

2. Effets à ajouter

Section « 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi »

Adaptation de dose selon la clairance de la créatinine: il a été décidé de discuter la phrase suivante en groupe de travail de pharmacocinétique "Chez l'adulte, lorsque la clairance de la créatinine est abaissée entre 50 et 10 ml/min, 75% de la dose théorique d'étoposide doit être administré. Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 10 ml/min, 50% de la dose théorique d'étoposide doivent être administrés"

Vitesse de perfusion (administration d'au moins 60 minutes)

Risque de réactivation d'une hépatite virale B ou C

Réactions d'hypersensibilité

Effets gastro-intestinaux

Les diarrhées sont fréquentes et dose-dépendantes.

L'apparition de mucites sévères représente un facteur limitant aux fortes doses (à partir de doses cumulées supérieures ou égales à 2000 mg)

Des atteintes hépatiques ont été rapportées chez 3% des patients traités, allant d'une élévation des enzymes hépatiques à la survenue d'hépatite aiguë parfois fatale.

Effets dermatologiques

Les effets cutanés sont représentés par des hyperpigmentations, des eczémas, des cas d'érythème maculopapuleux ou morbilliforme parfois prurigineux, d'érythrodermies et plus exceptionnellement des cas de syndromes de Stevens Johnson ou de Lyell. Des cas de syndromes main-pied ont été décrits.

Effets neurologiques

Des myalgies et des paresthésies sont décrites. Des cas de neuropathie périphérique, dose dépendante, ont été rapportés ainsi que de rares cas de confusion mentale.

Effets cardio-pulmonaires

Quelques cas d'infarctus du myocarde et d'angor ont été rapportés

Quelques cas de fibrose pulmonaire et pneumopathie interstitielle ont été rapportés

3. Effets à surveiller dans les prochains PSURs

Iléus paralytique, nécrose intestinale
Colite pseudo-membraneuse, colite neutropénique
Pneumothorax
Lupus induits
Purpura, vascularite
Syndrome de Sweet
Ototoxicité, troubles de la vue
Convulsion, encéphalopathie, parésie, hémiplégie
Rhabdomyolyse

Les modifications proposées pour la forme orale sont identiques à celles proposées pour la forme injectable à quelques détails près relatifs au mode d'administration. Elles sont détaillées en annexe 1, et concernent :

- **Pour Vepeside-Sandoz[®] :**
 - les sections 4.4 et 4.8 du RCP de Vepeside-Sandoz[®] 50 mg/2,5 ml, solution injectable pour perfusion, et Vepeside-Sandoz[®] 50 mg capsule ;
 - effets indésirables à surveiller (voir tableau ci-dessous).

Hépto-gastro-entérologie	Iléus paralytique
	Colite pseudo-membraneuse
	Colite neutropénique
	Nécrose intestinale
Cardiologie	Syndrome de Raynaud
	Oedèmes des membres inférieurs
Pneumologie	Pneumothorax
Dermatologie	Anomalies des ongles
	Lupus induit
	Purpura
	Vascularite
Neurologie	Ototoxicité
	Troubles de la vue
	Convulsion
	Parésie
	Encéphalopathie
	Confusion mentale
Muscles	Rhabdomyolyse

- **Etopophos[®]** :
 - les sections 4.4 et 4.8 du RCP ;
 - effets indésirables à surveiller (voir tableau ci-dessous).

	Effets à surveiller
Hepato-gastro-enterologie	Iléus paralytique Colite pseudo-membraneuse Colite neutropénique Nécrose intestinale
Cardiologie	Syndrome de Raynaud Oedèmes des membres inférieurs Hypotension artérielle
Pneumologie	Pneumothorax
Dermatologie	Anomalies des ongles Lupus induit Purpura Vascularite
Neurologie	Ototoxicité Troubles de la vue Convulsion Parésie Encéphalopathie Confusion mentale
Muscles	Rhabdomyolyse

A l'unanimité moins une abstention, la Commission adopte la proposition de RCP présentée par le rapporteur (cf. annexe I).

VII - ENQUETE OFFICIELLE RELATIVE AUX INCOMPATIBILITES DE LA CEFTRIAXONE AVEC LE CALCIUM ET AUTRES PRODUITS

Le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Paris Saint-Vincent de Paul a présenté les résultats de l'enquête officielle relative au risque d'incompatibilité physico-chimique entre le calcium et la ceftriaxone.

1. Rappel concernant la ceftriaxone

La ceftriaxone est une céphalosporine de 3^{ème} génération. Elle possède une demi-vie longue. Son élimination est biliaire (30 à 60 % de la dose sous forme inchangée, avec une concentration élevée dans la bile) et rénale (30 à 60 % de la dose sous forme inchangée, essentiellement par filtration glomérulaire).

La fixation protéique est importante (85 à 95 %), avec une forte affinité pour l'albumine, d'où un risque de déplacement de la bilirubine chez les nouveau-nés et tout particulièrement chez les prématurés.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de Rocephine[®] mentionne que la ceftriaxone ne doit pas être mélangée à des solutions contenant du calcium. Lorsque des solutions de calcium sont administrées, il est recommandé de perfuser la ceftriaxone par une voie séparée.

Par ailleurs, la rubrique « Effets indésirables » signale le risque de précipitation sous forme de sels de calcium de ceftriaxone dans la vésicule biliaire et au niveau rénal.

2. Accidents graves chez le nouveau-né

• En 1996, 4 cas graves (dont 3 d'évolution fatale) avaient été signalés chez des prématurés ou des nouveau-nés. Dans tous les cas, un précipité cristallin avait été retrouvé dans la tubulure et/ou dans le parenchyme pulmonaire ou rénal.

Trois des nouveau-nés avaient reçu ROCEPHINE[®] à des posologies supérieures à 50 mg/kg/j et, pour tous, l'administration avait eu lieu dans la même tubulure que le gluconate de calcium.

Dans ce contexte, une information avait été diffusée afin de respecter impérativement les précautions d'emploi mentionnées dans le RCP et d'éviter tout risque d'incompatibilité physico-chimique, particulièrement avec les sels de calcium.

• En 2002, le premier cas d'accident mortel chez un nouveau-né à la suite de l'administration de gluconate de calcium et de ROCEPHINE[®] **par des voies d'abord différentes et à des heures différentes** a été notifié.

Devant ce risque majeur d'incompatibilité physico-chimique, un nouveau point plus approfondi avec consultation des réanimateurs pédiatriques et néonatalogistes a été réalisé et présenté lors du Comité Technique de pharmacovigilance de juillet 2004. Suite à celui-ci, une enquête officielle a été décidée avec mise en commun des données des Centres de pharmacovigilance (CRPV) et du laboratoire Roche.

3. Sondage auprès des réanimateurs pédiatriques

Afin de faire un point sur les situations de prescription en réanimation pédiatrique et néonatale, un sondage téléphonique a été effectué par un même médecin auprès de 91 réanimateurs pédiatriques polyvalents et néonataux. Un total de 53 réponses exploitables a été obtenu auprès des médecins travaillant dans 49 services de néonatalogie et prématurés et 28 services pédiatriques accueillant des nourrissons.

UTILISATION	NON	EXCEPTIONNELLEMENT	OUI
Prématurés	41/49	4/49	4/49
Nouveau-nés à terme	33/49	12/49	4/49
Nourrissons	5/28	6/28	11/28

Les réanimateurs signalent que l'hyperbilirubinémie est, pour eux, une contre-indication à l'utilisation de la ceftriaxone.

Dans le cadre du sondage, les effets indésirables identifiés étaient : un décès chez un grand prématuré (cristaux de calcium/ceftriaxone retrouvés au niveau pulmonaire et rénal), une lithiase biliaire, une lithiase rénale et deux cas de thrombose artérielle (sans autre explication).

En ce qui concerne les modalités d'utilisation, les réponses sont soit aucune administration de calcium, soit des voies d'abord différentes, soit un rinçage avant et après l'administration de ROCEPHINE® sur la seule voie d'abord.

4. Résultats de l'enquête officielle de pharmacovigilance

L'analyse porte sur les dossiers des CRPV et du laboratoire (nationaux et internationaux) rapportés entre 2002 et 2004 et concernant les prématurés, nouveau-nés, nourrissons de moins de 2 ans et les enfants de 2 à 18 ans.

Pour les cas issus du laboratoire, 21 dossiers (internationaux) sur 247 ont été sélectionnés. Pour les cas issus des CRPV, 10 dossiers sur 77 ont été sélectionnés.

Les 10 cas français font état de :

- 2 interactions calcium-ceftriaxone chez des nouveau-nés dont un prématuré (1 décès en 2002 qui est à l'origine de la ré-ouverture de l'enquête et 1 évolution favorable en 2004) ;
- 1 suspicion d'interaction ceftriaxone-paracétamol IV-soluté contenant du gluconate de calcium chez un nourrisson ;
- 1 erreur d'administration ;
- 4 lithiases rénales : 2 chez des nourrissons, 2 chez des enfants (dont une mixte) ;
- 3 lithiases biliaires chez des enfants (dont une mixte).

Les 21 cas internationaux font état de :

- chez 4 nouveau-nés et nourrissons : 1 lithiase rénale, 1 lithiase biliaire et 2 cas suspects de lithiase d'étiologie très difficile à déterminer ;
- chez des enfants de 2 ans à 18 ans : 13 lithiases biliaires, 2 lithiases rénales et 2 lithiases mixtes.

Pour compléter ces données, ont été revus :

- l'ensemble des cas issus du laboratoire relatifs à des enfants de moins de 2 ans et rapportés entre 1996 et 2001, soit 178 observations ;
- 7 interactions calcium/ceftriaxone,
- 20 lithiases (13 biliaires et 7 rénales), 14 de ces cas concernent des nourrissons de moins de 1 an (dont 8 de moins de 6 mois),
- 2 décès de cause non élucidée ;
- tous les cas de lithiase rapportés avec la ceftriaxone dans la banque nationale de pharmacovigilance ;
- 45 lithiases rénales et biliaires dont 34 chez des enfants de moins de 18 ans (soit environ 75 % des cas).

5. Conclusion et propositions

La ceftriaxone est une céphalosporine largement utilisée, notamment en raison de sa longue demi-vie d'élimination. Du fait de son risque de précipitation avec les sels de calcium sous forme de ceftriaxonate de calcium, elle peut être à l'origine d'accidents graves parfois fatals chez le nouveau né et le prématuré, et de lithiases biliaires et rénales plus particulièrement en pédiatrie.

Les principaux facteurs de risques en néonatalogie sont :

- faible volume sanguin 80 ml/kg chez le nouveau né, favorisant les incompatibilités physico-chimiques ;
- demi-vie néonatale de la ceftriaxone trois à quatre fois plus élevée que chez l'adulte ;
- nécessité d'apports constants de gluconate de calcium chez le prématuré.

Le nombre de cas pédiatriques de lithiases sur l'ensemble des cas français est en faveur d'un risque de précipitation plus important en cas de volume sanguin faible (accidents mortels chez le prématuré et le nouveau né et accidents de type lithiase chez le nourrisson et l'enfant).

Il apparaît donc essentiel de modifier le RCP de ROCEPHINE® et de ses génériques afin d'éviter tout risque d'erreur, de nouvel accident grave et de diffuser une information claire et accessible au personnel soignant. Les modifications de RCP adoptées par les membres de la Commission nationale sont résumées en annexe II du compte rendu. La Commission recommande qu'elles fassent l'objet d'une communication auprès des sociétés savantes (notamment de néonatalogie et de pédiatrie) et des pharmaciens hospitaliers (pédiatriques), d'un communiqué de presse sur le site de l'Afssaps et d'un message dans le bulletin des vigilances de l'Afssaps.

La Commission approuve à l'unanimité la proposition de RCP présentée par le rapporteur (cf. annexe II).

VIII – ENQUETE OFFICIELLE RELATIVES AUX RESURGENCES DE DELIRES ET ECHECS THERAPEUTIQUES SOUS RISPERDALCONSTA® LP (RISPERIDONE A LIBERATION PROLONGEE)

Le RisperdalConsta® LP (rispéridone) est la première forme à action retardée d'antipsychotique atypique. Cette spécialité bénéficie d'une AMM nationale depuis octobre 2003, et est commercialisée en France depuis mars 2005. RisperdalConsta® LP est indiqué chez l'adulte dans le traitement des psychoses, en particulier des psychoses schizophréniques, en relais d'un traitement antipsychotique par rispéridone par voie orale (Risperdal®). Le RisperdalConsta® LP doit être administré toutes les 2 semaines en injection intramusculaire profonde dans le muscle fessier. La posologie initiale de RisperdalConsta® LP doit être établie en tenant compte de la dose de rispéridone orale. La posologie habituelle est de 25 mg par voie intramusculaire toutes les 2 semaines. La posologie maximale ne doit pas dépasser 50 mg toutes les 2 semaines. Après la première injection de RisperdalConsta® LP, l'administration de rispéridone par voie orale à posologie efficace doit être poursuivie pendant les 3 premières semaines de traitement par RisperdalConsta® LP compte tenu d'une période de latence de 3 semaines, liés à la cinétique particulière du produit, avant l'apparition de l'effet thérapeutique de RisperdalConsta® LP. L'état d'équilibre n'est obtenu qu'après la 4ème injection. La rispéridone est métabolisée par le cytochrome P450 2D6 en 9-hydroxy-rispéridone. L'ensemble rispéridone plus 9-hydroxy-rispéridone constitue la fraction active. Une corrélation entre concentration plasmatique et efficacité n'a cependant pas été mise en évidence.

Un point relatif à RisperdalConsta® LP et résurgences des délires a été présenté par le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Montpellier aux Comités Techniques de Pharmacovigilance du 7 juin 2005 et du 10 janvier 2006, ainsi qu'à la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 29 novembre 2005. Une enquête avait été officiellement mise en place le 01 décembre 2005 sous la responsabilité du CRPV de Montpellier.

Depuis mars 2004, 39 observations de résurgences de délires/hallucinations et d'échecs thérapeutiques (16 en 2004, 23 en 2005) ont été rapportées en France par notification spontanée chez des patients traités par RisperdalConsta® LP. Dans 21 observations, ont été retrouvés un défaut d'observance, une absence de prise de rispéridone orale en début de traitement par RisperdalConsta® LP, un non-respect des recommandations concernant les doses de rispéridone orale/RisperdalConsta®LP, une prescription hors AMM (patients >65 ans, maladie bipolaire) ou un problème lors de l'injection. Dans 7 autres observations, aucun des facteurs évoqués ci-dessus n'a été retenu et seules pouvaient être évoquées une réactivation de la maladie psychiatrique dans le cadre de son évolution naturelle ou une résurgence de la maladie psychiatrique liée à une diminution d'efficacité du RisperdalConsta® LP. Enfin, 11 dossiers étaient peu documentés. L'analyse de ces observations a amené le CRPV à considérer que la réapparition de la symptomatologie psychiatrique observée pouvait être multifactorielle : évolution naturelle de la pathologie, mauvaise utilisation de ce produit, problèmes d'ordre pharmacocinétique.

Par ailleurs, le CRPV a analysé les observations notifiées dans le cadre de l'étude de phase IV DEPIST (Diagramme de l'Etat Psychotique utilisable par l'Infirmier dans la Schizophrénie Traitée au long cours). Sur 993 patients inclus, 33 patients (3,32%) ont présenté des résurgences de délire/rechutes. Il est à noter que dans une étude comparant l'efficacité et la tolérance de la rispéridone orale versus RisperdalConsta®, les arrêts thérapeutiques pour réponse insuffisante ont été respectivement de 2,5% et 3,8% dans les 2 groupes. Le CRPV a également analysé les observations européennes comprenant 80 observations allemandes et 102 observations anglaises.

Plusieurs questions ont été soulevées suite à l'ensemble de ces observations : variabilité inter-individuelle ? Traitement de 3 semaines par rispéridone orale insuffisant en terme de durée ? possibilité d'utiliser du RisperdalConsta® LP chez les patients nécessitant de fortes doses de rispéridone orale ? dosage plasmatique de rispéridone et de 9-hydroxy-rispéridone après l'arrêt de la rispéridone orale utile ? respect de l'AMM : RisperdalConsta® LP en relais d'un traitement par rispéridone orale ? variabilité pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique ?

Les Laboratoires JANSSEN-CILAG ont déposé le 25 janvier 2006 auprès du CRPV de Montpellier et de l'Afssaps un dossier de réponse aux questions qui précèdent.

Le CRPV de Montpellier a proposé de modifier le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de RisperdalConsta® LP, et d'informer les prescripteurs, en insistant sur les règles de bonne utilisation de ce produit. Les modifications du RCP présentées lors de la Commission nationale de pharmacovigilance par les laboratoires Janssen-Cilag sont les suivantes :

Posologie et mode d'administration :

- modifier l'information sur les modalités d'administration de rispéridone orale en début de traitement par RisperdalConsta® LP en évoquant la possibilité de prolonger la couverture thérapeutique par voie orale au-delà des 3 semaines actuellement admises en cas de besoin pour le patient ;
- mentionner la possibilité d'ajouter provisoirement de la rispéridone orale en cas d'instabilité du patient, plus tardivement après le début de RisperdalConsta® LP ;
- simplifier le tableau des correspondances des posologies entre rispéridone orale et RisperdalConsta® LP ;
- mentionner que le RisperdalConsta® LP n'a pas été évalué chez des patients nécessitant des posologies de rispéridone orale supérieures à 6 mg/jour.

Précautions d'emploi – mises en garde :

- - renforcer l'information concernant la nécessité d'une surveillance accrue pendant les 3 premières semaines de traitement en raison du risque de décompensation de la maladie à ce moment.

Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination :

- - renforcer l'information relative aux modalités d'administration de cette spécialité en insistant sur l'utilisation adéquate de la seringue fournie avec le produit.

La Commission Nationale a conclu par un vote à l'unanimité à la mise en évidence d'un signal, nécessitant une modification du RCP du RisperdalConsta® LP, ainsi qu'à la nécessité d'une lettre aux prescripteurs pour les informer de ce signal et de ces modifications du RCP, et leur rappeler clairement les conditions du bon usage de cette spécialité. La Commission Nationale considère que ces résurgences de délires/hallucinations et d'échecs thérapeutiques rapportés sous RisperdalConsta®LP ont vraisemblablement une origine multifactorielle. Les causes principalement retenues concernent la pharmacocinétique et les modalités d'administration du produit.

Les modifications du RCP de RisperdalConsta®LP et la lettre aux prescripteurs devront tenir compte de l'avis du Groupe de Travail Psychiatrie-Anesthésie (GTNPA) qui statuera sur les réponses adressées à l'Afssaps par le laboratoire le 25 janvier 2006 et sur les propositions de modifications du RCP de RisperdalConsta®LP, concernant le schéma posologique et les modalités d'administration.

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Annexes au Compte rendu de la réunion du mardi 31 janvier 2006

Sommaire

ANNEXE 1 :
MODIFICATIONS DE RCP DE MEDICAMENTS CONTENANT DE L'ETOPOSIDEII

ANNEXE 2 :
MODIFICATIONS DE RCP DE ROCEPHINE® XII

ANNEXE I : MODIFICATIONS DE RCP DE MEDICAMENTS CONTENANT DE L'ETOPOSIDE

Les modifications de RCP de médicaments contenant de l'étoposide sont détaillées dans le tableau suivant (en gras et souligné). Les modifications proposées pour la forme orale sont identiques à celles proposées pour la forme injectable à quelques détails près relatifs au mode d'administration :

1. Sections 4.4 et 4.8 du RCP IV

VEPESIDE-SANDOZ 50 mg/2,5 ml, solution injectable pour perfusion (22/06/96 + 17/10/96 + 3/06/98)	PROPOSITION RCP FINAL VEPESIDE-SANDOZ 50 mg/2,5 ml, solution injectable pour perfusion
<i>4.4 Mises en garde et précautions d'emploi</i>	<i>4.4 Mises en garde et précautions d'emploi</i>
VÉPÉSIDE-SANDOZ, solution injectable, n'est utilisable que par voie intraveineuse stricte en perfusion (Cf. Posologie et Mode d'administration).	<u>VÉPÉSIDE-SANDOZ, La solution injectable d'étoposide n'est utilisable que par voie intraveineuse stricte en perfusion d'au moins 60 minutes</u> (Cf. Posologie et Mode d'administration). <u>Chez les patients porteurs d'une hépatite virale B ou C, les polychimiothérapies anticancéreuses comportant de l'étoposide peuvent être responsables d'une réactivation de la maladie virale hépatique.</u> <u>Les réactions d'hypersensibilité sont décrites avec les épipodophyllotoxines. Elles sont parfois croisées entre étoposide et téniposide. Elles surviennent préférentiellement au cours des premiers cycles. Elles imposent l'arrêt de la perfusion et l'administration d'un traitement symptomatique.</u>
<i>4.8 Effets indésirables</i>	<i>4.8 Effets indésirables</i>
Leucopénie et, plus rarement, thrombopénie, réversibles et non cumulatives (Cf. 4.4 Précautions d'emploi) dépendantes de la dose (facteur limitant).	<u>L'étoposide peut induire une myélosuppression atteignant une ou plusieurs lignées de cellules sanguines. Des anémies ont été rapportées chez 33 % des patients traités, des leucopénies sévères dans 3 à 17 % des cas et des thrombopénies dans 1 à 20 % des cas.</u> <u>La toxicité hématologique de l'étoposide est dose-dépendante et réversible à l'arrêt du traitement (Cf. 4.4 Précautions d'emploi). Le nadir des neutrophiles survient 12 à 19 jours après le début du traitement avec une récupération en moyenne au 21ème jour. Le nadir plaquettaire survient 10 à 15 jours après l'initiation du traitement avec une récupération au 22ème jour.</u> Leucopénie et, plus rarement, thrombopénie, réversibles et non cumulatives (c.f. 4.4 Précautions d'emploi) dépendantes de la dose (facteur limitant).
	<u>Dans ce contexte d'aplasie médullaire, des infections pouvant aller jusqu'au choc septique ont été rapportées.</u>
Une hypotension artérielle peut être observée en cas d'administration intraveineuse trop rapide, inférieure à 60 min (Cf. Posologie et mode d'administration).	Une hypotension artérielle peut être observée en cas d'administration intraveineuse trop rapide, inférieure à 60 minutes (Cf. Posologie et mode d'administration et Mises en garde et précautions d'emploi).

Des réactions anaphylactiques (notamment cardio-pulmonaires) peuvent occasionnellement être observées. Elles imposent l'arrêt de la perfusion	<u>Les réactions d'hypersensibilité de nature anaphylactique ou anaphylactoïde concernent 1 à 3% des patients traités par étoposide. Elles peuvent se manifester par une dyspnée, un bronchospasme, une poussée tensionnelle, une hypersudation, une urticaire, un prurit, un angio-œdème, une fièvre, une hypotension voire un choc anaphylactique. Elles imposent l'arrêt de la perfusion. (Cf. Mises en garde et précautions d'emploi)</u>
Des doses cumulées élevées de Vépéside-Sandoz peuvent accroître le risque de leucémie myéloïde aiguë secondaire, en particulier chez l'enfant traité pour lymphome non hodgkinien. Ce risque est évalué à 1,4 % entre la seconde et la sixième année suivant l'instauration du traitement dans les lymphomes non hodgkiniens et à 0,5 % dans les lymphomes hodgkiniens et les leucémies lymphoïdes aiguës. Ce risque doit être comparé aux bénéfices attendus du traitement.	Des doses cumulées élevées <u>d'étoposide injectable</u> de VEPESIDE-SANDOZ peuvent accroître le risque de leucémie myéloïde aiguë secondaire, en particulier chez l'enfant traité pour lymphome non hodgkinien. Ce risque est évalué à 1,4 % entre la seconde et la sixième année suivant l'instauration du traitement dans les lymphomes non hodgkiniens et à 0,5 % dans les lymphomes hodgkiniens et les leucémies lymphoïdes aiguës. Ce risque doit être comparé aux bénéfices attendus du traitement.
Nausées et vomissements, dans un tiers des cas environ.	Nausées et vomissements, dans un tiers des cas environ. <u>Les diarrhées sont fréquentes et dose-dépendantes.</u>
	<u>L'apparition de mucites sévères représente un facteur limitant aux fortes doses (à partir de doses cumulées supérieures ou égales à 2 000 mg).</u>
Alopécie : réversible et inconstante.	Alopécie : réversible et inconstante.
	<u>Des atteintes hépatiques ont été rapportées chez 3% des patients traités, allant d'une élévation des enzymes hépatiques à la survenue d'hépatite aigue parfois fatale.</u>
Paresthésies périphériques : rarement.	<u>Des myalgies et des paresthésies sont décrites. Paresthésies périphériques : rarement. De rares cas de neuropathie périphérique et de confusion mentale ont été rapportés.</u>
	<u>Les effets indésirables cutanés sont représentés par des hyperpigmentations, des eczémas, des cas d'érythème maculopapuleux ou morbilliforme parfois prurigineux, d'érythrodermie et plus exceptionnellement des syndromes de Stevens Johnson ou de Lyell. Des cas de syndrome main-pied ont été décrits.</u>
	<u>Alopécie : réversible et inconstante</u>
	<u>Quelques cas d'infarctus du myocarde et d'angor ont été rapportés chez des patients recevant étoposide associé à d'autres médicaments cytotoxiques.</u>
	<u>Quelques cas de fibrose pulmonaire et pneumopathie interstitielle ont été rapportés</u>
	<u>Des rares cas de syndromes de lyse tumorale ont été décrits</u>
L'apparition de mucites sévères représente un facteur limitant aux fortes doses (à partir de doses totales supérieures ou égales à 2 000 mg).	<u>L'apparition de mucites sévères représente un facteur limitant aux fortes doses (à partir de doses totales supérieures ou égales à 2 000 mg).</u>

2. Sections 4.4 et 4.8 du RCP PER OS

VEPESIDE-SANDOZ 50 mg, capsule (28/05/03)	PROPOSITION VEPESIDE-SANDOZ 50 mg capsule
4.4 Mises en garde et précautions d'emploi	4.4 Mises en garde et précautions d'emploi
	<p> Chez les patients porteurs d'une hépatite virale B ou C, les polychimiothérapies anticancéreuses comportant de l'étoposide peuvent être responsables d'une réactivation de la maladie virale hépatique.</p> <p> Les réactions d'hypersensibilité sont décrites avec les épipodophyllotoxines. Elles sont parfois croisées entre étoposide et téniposide. Elles surviennent préférentiellement au cours des premiers cycles. Elles imposent l'arrêt de la perfusion et l'administration d'un traitement symptomatique.</p>
4.8 Effets indésirables	4.8 Effets indésirables
<p>Leucopénie et, plus rarement, thrombopénie, réversibles et non cumulatives (Cf. 4.4 Précautions d'emploi) dépendantes de la dose (facteur limitant).</p>	<p> L'étoposide peut induire une myélosuppression atteignant une ou plusieurs lignées de cellules sanguines. Des anémies ont été rapportées chez 33 % des patients traités, des leucopénies sévères dans 3 à 17 % des cas et des thrombopénies dans 1 à 20 % des cas.</p> <p> La toxicité hématologique de l'étoposide est dose-dépendante et réversible à l'arrêt du traitement (Cf. 4.4 Précautions d'emploi). Le nadir des neutrophiles survient 12 à 19 jours après le début du traitement avec une récupération en moyenne au 21ème jour. Le nadir plaquettaire survient 10 à 15 jours après l'initiation du traitement avec une récupération au 22ème jour.</p> <p>Leucopénie et, plus rarement, thrombopénie, réversibles et non cumulatives (Cf. 4.4 Précautions d'emploi) dépendantes de la dose (facteur limitant).</p>
	<p> Dans ce contexte d'aplasie médullaire, des infections pouvant aller jusqu'au choc septique ont été rapportées.</p>
<p>Des réactions anaphylactiques (notamment cardiopulmonaires) peuvent occasionnellement être observées.</p>	<p>Des réactions anaphylactiques (notamment cardiopulmonaires) peuvent occasionnellement être observées. Les réactions d'hypersensibilité de nature anaphylactique ou anaphylactoïde concernent 1 à 3% des patients traités par étoposide. Elles peuvent se manifester par une dyspnée, un bronchospasme, une poussée tensionnelle, une hypersudation, une urticaire, un prurit, un angioedème, une fièvre, une hypotension voire un choc anaphylactique (Cf. Mises en garde et précautions d'emploi)</p>
<p>Nausées et vomissements, dans un tiers des cas environ.</p>	<p>Nausées et vomissements, dans un tiers des cas environ. Les diarrhées sont fréquentes et dose-dépendantes.</p>
	<p> L'apparition de mucites sévères représente un facteur limitant aux fortes doses (à partir de doses cumulées supérieures ou égales à 2 000 mg).</p>
<p>Alopécie : réversible et inconstante.</p>	<p>Alopécie : réversible et inconstante.</p>

	<u>Des atteintes hépatiques ont été rapportées chez 3% des patients traités, allant d'une élévation des enzymes hépatiques à la survenue d'hépatite aigüe parfois fatale.</u>
Paresthésies périphériques : rarement.	<u>Des myalgies et des paresthésies sont décrites.</u> Paresthésies périphériques : rarement. <u>De rares cas de neuropathie périphérique et de confusion mentale ont été rapportés.</u>
	<u>Les effets indésirables cutanés sont représentés par des hyperpigmentations, des eczémas, des cas d'érythème maculopapuleux ou morbilliforme parfois prurigineux, d'érythrodermie et plus exceptionnellement des syndromes de Stevens Johnson ou de Lyell.</u> <u>Des cas de syndrome main-pied ont été décrits.</u>
	<u>Alopécie : réversible et inconstante.</u>
	<u>Quelques cas d'infarctus du myocarde et d'angor ont été rapportés chez des patients recevant étoposide associé à d'autres médicaments cytotoxiques.</u>
	<u>Quelques cas de fibrose pulmonaire et pneumopathie interstitielle ont été rapportés.</u>

3. Etopophos® : proposition de RCP

RCP ACTUEL	PROPOSITION DE RCP	PROPOSITION DE RCP FINAL
	<p>Rubrique modifiée par les CRPV :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ajout = <u>modification</u> - Suppression = modification - [modification]* : voir note dans courrier <p>Proposition de modification BMS :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mention déplacée : = <i>modification</i> - Ajout = <u>modification</u> - Suppression = modification 	<p>modification janvier 2006</p>
<p><u>Mises en garde et précautions particulières d'emploi</u></p> <p>- Une surveillance médicale stricte doit être assurée. En particulier, des contrôles sanguins réguliers et périodiques (commençant avant la prescription du produit, qu'il s'agisse d'une première administration ou d'une reprise de traitement) sont indispensables.</p> <p>Les praticiens devront être informés de l'éventualité d'une réaction anaphylactique se manifestant par des frissons, de la fièvre, une tachycardie, un bronchospasme, une dyspnée</p>	<p><u>Mises en garde et précautions particulières d'emploi</u></p> <p><u>Le phosphate d'étoposide étant rapidement et complètement métabolisé en étoposide, les mises en garde et précautions d'emploi de l'étoposide doivent être prises en compte lors de l'administration d'Etopophos.</u></p> <p>- Une surveillance médicale stricte doit être assurée. En particulier, des contrôles sanguins réguliers et périodiques (commençant avant la prescription du produit, qu'il s'agisse d'une première administration ou d'une reprise de traitement) sont indispensables.</p> <p><u>De plus la vigilance sera accrue en cas de traitement antérieur (radiothérapie et/ou chimiothérapie) qui aurait pu amoindrir les réserves médullaires.</u></p> <p>Les praticiens devront être informés de l'éventualité d'une réaction anaphylactique se manifestant par des frissons, de la fièvre, une tachycardie, un bronchospasme, une dyspnée</p>	<p><u>Mises en garde et précautions particulières d'emploi</u></p> <p>Le phosphate d'étoposide étant rapidement et complètement métabolisé en étoposide, les mises en garde et précautions d'emploi de l'étoposide doivent être prises en compte lors de l'administration d'Etopophos.</p> <p>- Une surveillance médicale stricte doit être assurée. En particulier, des contrôles sanguins réguliers et périodiques (commençant avant la prescription du produit, qu'il s'agisse d'une première administration ou d'une reprise de traitement) sont indispensables.</p> <p>Les réactions d'hypersensibilité sont décrites avec les épipodophyllotoxines. Elles sont parfois croisées entre étoposide et téniposide. Elles surviennent préférentiellement au cours des premiers cycles. Elles imposent l'arrêt de la</p>

<p>ainsi qu'une hypotension. Le traitement est alors symptomatique. La perfusion devra être interrompue immédiatement, suivie par l'injection d'agents vasopresseurs, de corticoïdes, d'antihistaminiques ou de solution de remplissage selon l'appréciation du praticien.</p> <p>Le phosphate d'étoposide n'est utilisable que par voie intra-veineuse stricte (cf. posologie et mode d'administration).</p>	<p>ainsi qu'une hypotension. Le traitement est alors symptomatique. La perfusion devra être interrompue immédiatement, suivie par l'injection d'agents vasopresseurs, de corticoïdes, d'antihistaminiques ou de solution de remplissage selon l'appréciation du praticien. <u>Les réactions anaphylactiques sont décrites avec les épipodophyllotoxines. Elles sont parfois croisées entre étoposide et téniposide. Elles surviennent préférentiellement au cours des premiers cycles. Elles imposent l'arrêt de la perfusion et l'administration d'un traitement symptomatique.</u></p> <p>Le phosphate d'étoposide n'est utilisable que par voie intra-veineuse stricte <u>administrée sur une période de 5 minutes à 3 heures 30</u> (cf. posologie et mode d'administration).</p> <p><u>Chez les patients porteurs d'une hépatite virale B ou C, les polychimiothérapies comportant de l'étoposide peuvent être responsables d'une réactivation de la maladie virale hépatique.</u></p>	<p>perfusion et l'administration d'un traitement symptomatique.</p> <p>Le phosphate d'étoposide n'est utilisable que par voie intraveineuse stricte administrée sur une période de 5 minutes à 3 heures 30 (cf. posologie et mode d'administration).</p> <p>Chez les patients porteurs d'une hépatite virale B ou C, les polychimiothérapies anticancéreuses comportant de l'étoposide peuvent être responsables d'une réactivation de la maladie virale hépatique.</p>
<p><u>Effets indésirables</u></p> <p>Il n'a été observé, pendant des perfusions de 5 minutes de phosphate d'étoposide, aucun symptôme cardiovasculaire, notamment une hypotension.</p> <p>Réactions allergiques : des réactions de type anaphylactique caractérisées par des frissons, une fièvre, une tachycardie, un bronchospasme, une dyspnée et/ou une hypotension peuvent se produire pendant ou immédiatement après l'administration <u>d'étoposide</u>. Des réactions de type anaphylactique plus</p>	<p><u>Effets indésirables</u></p> <p>Il n'a été observé, pendant des perfusions de 5 minutes de phosphate d'étoposide aucun symptôme cardiovasculaire, notamment une hypotension.</p> <p>Réactions allergiques : des réactions de type anaphylactique caractérisées par des frissons, une fièvre, une tachycardie, un bronchospasme, une dyspnée et/ou une hypotension peuvent se produire pendant ou immédiatement après l'administration d'étoposide. Des réactions de type anaphylactique plus</p>	<p><u>Effets indésirables</u></p>

<p>importantes sont rapportées chez les enfants qui reçoivent des perfusions à des concentrations plus élevées que celles recommandées.</p> <p>Le rôle de la concentration des perfusions (ou débit de perfusion) dans le développement de ces réactions de type anaphylactique reste à déterminer.</p> <p>Les réactions de type anaphylactique diminuent en général rapidement à l'arrêt de la perfusion et à l'administration d'agents vasopresseurs, corticoïdes, antihistaminiques ou solution de remplissage.</p> <p>Des réactions aiguës mortelles associées à un bronchospasme sont rapportées. Une hypertension et/ou un flush sont également rapportés. La pression artérielle se normalise le plus souvent dans les heures suivant l'arrêt de la perfusion.</p> <p>Des réactions de type anaphylactique se sont produites sous une dose initiale d'étoposide. Des apnées, suivies d'un retour spontané à une respiration normale à l'arrêt de la perfusion, sont décrites.</p>	<p>importantes sont rapportées chez les enfants qui reçoivent des perfusions à des concentrations plus élevées que celles recommandées.</p> <p>Le rôle de la concentration des perfusions (ou débit de perfusion) dans le développement de ces réactions de type anaphylactique reste à déterminer.</p> <p>Les réactions de type anaphylactique diminuent en général rapidement à l'arrêt de la perfusion et à l'administration d'agents vasopresseurs, corticoïdes, antihistaminiques ou solution de remplissage.</p> <p>Des réactions aiguës mortelles associées à un bronchospasme sont rapportées. Une hypertension et/ou un flush sont également rapportés. La pression artérielle se normalise le plus souvent dans les heures suivant l'arrêt de la perfusion.</p> <p>Des réactions de type anaphylactique se sont produites sous une dose initiale d'étoposide. Des apnées, suivies d'un retour spontané à une respiration normale à l'arrêt de la perfusion, sont décrites.</p>	
<p>Le phosphate d'étoposide étant métabolisé en étoposide, on peut s'attendre à ce que les effets indésirables liés à l'étoposide se produisent lors de l'administration d'Etopophos.</p> <p>Les données ci-dessous sur les réactions indésirables de l'étoposide sont basées à la fois sur l'administration orale et intraveineuse de l'étoposide en monothérapie, selon différents protocoles de traitement de cancers de nature</p>	<p>Le phosphate d'étoposide étant <u>rapidement et complètement</u> métabolisé en étoposide, on peut s'attendre à ce que les effets indésirables liés à l'étoposide se produisent lors de l'administration d'Etopophos.</p> <p>Les données ci-dessous sur les réactions indésirables de l'étoposide sont basées à la fois sur l'administration orale et intraveineuse de l'étoposide en monothérapie, selon différents protocoles de traitement de cancers de nature</p>	<p>Le phosphate d'étoposide étant rapidement et complètement métabolisé en étoposide, on peut s'attendre à ce que les effets indésirables liés à l'étoposide se produisent lors de l'administration d'Etopophos.</p> <p>Les données ci-dessous sur les effets indésirables de l'étoposide sont basées à la fois sur l'administration orale et intraveineuse de l'étoposide, selon différents protocoles de traitement de cancers de nature différente :</p>

<p>différente :</p> <p>- leucopénie et, plus rarement, thrombopénie, réversibles et non cumulatives (cf. Précautions d'emploi) dépendantes de la dose (facteur limitant) ;</p> <p>- une hypotension artérielle peut être observée en cas d'administration intraveineuse trop rapide, inférieure à 60 minutes (cf. Posologie et mode</p>	<p>différente :</p> <p>— leucopénie et, plus rarement, thrombopénie, réversibles et non cumulatives (cf. Précautions d'emploi) dépendantes de la dose (facteur limitant) ;</p> <p><u>- Manifestations hématologiques :</u> <u>L'étoposide peut induire une myélosuppression atteignant une ou plusieurs lignées de cellules sanguines. Des anémies ont été rapportées chez 33 % des patients traités, des leucopénies sévères dans 3 à 17 % des cas et des thrombopénies dans 1 à 20 % des cas. La toxicité hématologique de l'étoposide est dose-dépendante et réversible à l'arrêt du traitement (cf. Précautions d'emploi).</u></p> <p><u>Le nadir leucocytaire survient 15 à 22 jours après l'initiation du traitement par phosphate d'étoposide, le nadir granulocytaire 12 à 19 jours après et le nadir plaquettaire 10 à 15 jours après. La guérison est le plus souvent complète au 21^{ème} jour mais est parfois retardée. Il n'a pas été mis en évidence de toxicité cumulative.</u></p> <p><u>- Manifestations infectieuses :</u> <u>Des infections pouvant aller jusqu'au choc septique ont été rapportées.</u></p> <p><u>- Manifestations cardiovasculaires</u> Une hypotension artérielle peut être observée en cas d'administration intraveineuse trop rapide,</p>	<p><u>- Manifestations hématologiques :</u> L'étoposide peut induire une myélosuppression atteignant une ou plusieurs lignées de cellules sanguines. Des anémies ont été rapportées chez 33 % des patients traités, des leucopénies sévères dans 3 à 17 % des cas et des thrombopénies dans 1 à 20 % des cas. La toxicité hématologique de l'étoposide est dose-dépendante et réversible à l'arrêt du traitement (cf. Précautions d'emploi).</p> <p>Le nadir leucocytaire survient 15 à 22 jours après l'initiation du traitement par phosphate d'étoposide, le nadir granulocytaire 12 à 19 jours après et le nadir plaquettaire 10 à 15 jours après. La récupération est le plus souvent complète au 21^{ème} jour mais est parfois retardée. Il n'a pas été mis en évidence de toxicité cumulative.</p> <p><u>- Manifestations infectieuses :</u> Des infections pouvant aller jusqu'au choc septique ont été rapportées.</p> <p><u>- Manifestations cardiovasculaires</u> Quelques cas d'infarctus du myocarde et d'angor ont été rapportés.</p>
---	--	---

<p>d'administration) ;</p> <p>- des réactions anaphylactiques (notamment cardiopulmonaires) peuvent occasionnellement être observées. Elles imposent l'arrêt de la perfusion ;</p> <p>- nausées et vomissements, dans un tiers des cas environ ;</p>	<p>inférieure à 60 minutes, d'étoposide. <u>Au cours des études cliniques, il n'a été observé, pendant des perfusions de 5 minutes de phosphate d'étoposide aucune symptôme cardiovasculaire, notamment une hypotension</u> (cf. Posologie et mode d'administration et <u>Mises en garde et précautions d'emploi</u>) <u>[Quelques cas d'infarctus du myocarde et d'angor ont été rapportés]*</u>.</p> <p><u>-Manifestations allergiques :</u> des réactions anaphylactiques (notamment cardiopulmonaires) peuvent occasionnellement être observées. <u>Les réactions d'hypersensibilité concernent 1 à 3% des patients traités par étoposide. Elles se manifestent par une dyspnée, un bronchospasme, une poussée tensionnelle, une hypersudation, une urticaire, un prurit, un angioedème, une fièvre, une hypotension voire un choc anaphylactique. (Cf. Mises en garde et précautions d'emploi).</u></p> <p><u>- Manifestations digestives :</u> Nausées et vomissements, dans un tiers des cas environ. <u>Les diarrhées sont fréquentes et dose-dépendantes.</u> L'apparition de mucites sévères représente un facteur limitant aux fortes doses (à partir de doses totales supérieures ou égales à 2 000 mg).</p> <p><u>- Manifestations hépatiques :</u> <u>Des atteintes hépatiques ont été rapportées chez 3% des patients traitées, allant d'une élévation des enzymes hépatiques à la survenue d'hépatite toxique parfois fatale.</u></p>	<p><u>-Manifestations allergiques :</u> Les réactions d'hypersensibilité de nature anaphylactique ou anaphylactoïde concernent 1 à 3% des patients traités par étoposide. Elles peuvent se manifester par une dyspnée, un bronchospasme, une poussée tensionnelle, une hypersudation, une urticaire, un prurit, un angioedème, une fièvre, une hypotension voire un choc anaphylactique. (Cf. Mises en garde et précautions d'emploi).</p> <p><u>- Manifestations digestives :</u> Nausées et vomissements, dans un tiers des cas environ. Les diarrhées sont fréquentes et dose-dépendantes. L'apparition de mucites sévères représente un facteur limitant aux fortes doses (à partir de doses cumulées supérieures ou égales à 2 000 mg).</p> <p><u>- Manifestations hépatiques :</u> Des atteintes hépatiques ont été rapportées chez 3% des patients traités, allant d'une élévation des enzymes hépatiques à la survenue d'hépatite aigües parfois fatale.</p>
--	--	---

<p>- alopecie : réversible et inconstante ;</p> <p>- paresthésies périphériques : rarement ;</p> <p>- L'apparition de mucites sévères représente un facteur limitant aux fortes doses (à partir de doses totales supérieures ou égales à 2 000 mg).</p>	<p><u>- Manifestations de la peau et des phanères :</u> <u>La toxicité cutanée associe des hyperpigmentations, [des eczémas]*, des cas d'érythème maculopapuleux ou morbilliforme parfois prurigineux, d'érythrodermie et plus exceptionnellement des syndromes de Stevens Johnson ou de Lyell.</u> <u>Des cas de syndrome main-pied ont été décrits.</u></p> <p>Alopecie : réversible et inconstante.</p> <p><u>- Manifestations musculaires et neurologiques :</u> <u>Des myalgies et des paresthésies sont décrites. Paresthésies périphériques : rarement. Des cas de neuropathie périphérique, dose-dépendante, ont été rapportés [ainsi que de rares cas de confusion mentale]*. Rarement, des cas de convulsions ont été rapportés survenant notamment au cours de réaction d'hypersensibilité.</u></p> <p><u>- Manifestations pulmonaires :</u> <u>Rarement, des cas de pneumopathie interstitielle et de fibrose pulmonaire ont été rappor tés.</u></p> <p><u>-L'apparition de mucites sévères représente un facteur limitant aux fortes doses (à partir de doses totales supérieures ou égales à 2000 mg).</u></p> <p><u>- Des rares cas de syndrome de lyse tumorale ont été décrits.</u></p>	<p><i>- Manifestations de la peau et des phanères :</i> les effets indésirables cutanés sont représentés par des hyperpigmentations, des eczémas, des cas d'érythème maculopapuleux ou morbilliforme parfois prurigineux, d'érythrodermie et plus exceptionnellement des syndromes de Stevens Johnson ou de Lyell. Des cas de syndrome main-pied ont été décrits.</p> <p>Alopecie : réversible et inconstante.</p> <p><i>- Manifestations musculaires et neurologiques :</i> Des myalgies et des paresthésies sont décrites. De rares cas de neuropathie périphérique ont été rapportés</p> <p><i>- Manifestations pulmonaires :</i> Quelques cas de fibroses pulmonaires et pneumopathies interstitielles ont été rapportés.</p> <p>- Des rares cas de syndrome de lyse tumorale ont été décrits.</p>
---	---	--

ANNEXE 2 : MODIFICATIONS DE RCP DE ROCEPHINE®

Modifications proposées :

1. Rubrique 4.3. : Contre-indications

- Allergie aux antibiotiques du groupe des céphalosporines
 - Prématuré jusqu'à l'âge corrigé de 41 SA (terme de naissance + semaines de vie)
 - Nouveau-né à terme jusqu'à 28 jours de vie dans les cas suivants :
 - Hyperbilirubinémie, du fait du risque de déplacement de la bilirubine
 - Apports calciques, du fait du risque de précipitation
- (cf rubriques 4.4.Mises en garde et précautions particulières d'emploi, 4.8. Effets indésirables, 6.2. Incompatibilités)

2. Rubrique 4.4. : Mises en garde et précautions particulières d'emploi

~~En cas de douleur de l'hypocondre droit il est souhaitable de pratiquer une échographie à la recherche d'un précipité biliaire.~~

En cas de douleur de l'hypocondre droit et/ou de douleur abdominale, il est nécessaire de pratiquer une échographie à la recherche de boue biliaire ou de lithiase rénale. Le traitement doit être interrompu pour permettre la régression des signes.

~~Des études ont montré que la ceftriaxone, comme les autres céphalosporines pouvait déplacer la bilirubine de l'albumine sérique.~~

~~Ainsi la prudence est de rigueur lorsqu' il s'agit de traiter par la ceftriaxone des nouveau-nés présentant une hyperbilirubinémie.~~

~~La ceftriaxone ne doit pas être utilisée chez le nouveau-né (en particulier prématuré) ayant un risque de développer une encéphalopathie à la bilirubine.~~

NOURRISSON / ENFANT / ADULTE

La ceftriaxone ne doit pas être mélangée à des solutions contenant du calcium. Lorsque des solutions de calcium sont administrées, il est recommandé de perfuser la ceftriaxone sur une voie séparée et dans une période de temps pendant laquelle n'est pas perfusé de calcium même si les voies d'abord sont différentes.

Dans la mesure où on ne peut éliminer un risque d'incompatibilité physique ou chimique avec d'autres médicaments que le calcium, la ceftriaxone doit être administrée seule et ne peut être mélangée qu'aux solutions et substances expressément cités sous la rubrique Posologie /mode d'administration sous les rubriques 4.2 Posologie et mode d'administration, 6.2. Incompatibilités.

3. Rubrique 4.8 : Effets Indésirables

~~Au cours de l'utilisation de la ceftriaxone, un certain nombre d'effets secondaires, le plus souvent réversibles soit spontanément, soit après l'arrêt du traitement, ont été observés :~~

D'exceptionnels accidents graves parfois fatals ont été signalés chez des prématurés ou nouveau-nés à terme ayant reçu de la ceftriaxone et un sel de calcium par voie intraveineuse. Pour certains, les voies d'abord et les moments d'administration étaient différents. Chez des prématurés décédés, des précipités de ceftriaxonate de calcium ont été retrouvés au niveau du parenchyme pulmonaire et rénal. Le risque de précipitation est majeur chez le prématuré en raison de la faible masse sanguine (80 ml/kg) (cf rubriques 4.3 Contre-indications, 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi, 6.2 Incompatibilités).

(...)

~~Manifestations hépatobiliaires : des cas d'images échographiques de sédimentations vésiculaires (précipitations de sels de calcium de ceftriaxone dans la vésicule biliaire) ont été signalées, particulièrement chez l'enfant. Elles s'associent ou non à une symptomatologie clinique. Le traitement doit être interrompu afin de permettre la régression des signes ; rare élévation des enzymes hépatiques.~~

Manifestations hépatobiliaires : des cas d'images échographiques de boue biliaire (précipitations de ceftriaxonate de calcium dans la vésicule biliaire et les voies biliaires) ont été signalées. Rarement ont été décrites de vraies

lithiases. Ces manifestations s'associent ou non à une symptomatologie clinique et doivent entraîner l'arrêt du traitement. La modification du bilan hépatique est plus rare.

(...)

~~D'exceptionnels cas de précipitations rénales ont été rapportés, principalement chez les enfants de plus de 3 ans, traités par de fortes doses journalières (par exemple ≥ 80 mg/kg/jour), ou recevant des doses totales supérieures à 10 g et présentant d'autres facteurs de risque (par exemple restriction hydrique, alitement...). Cet effet peut être symptomatique ou asymptomatique, peut entraîner une insuffisance rénale, et est réversible à l'arrêt du traitement;~~

D'exceptionnels cas de précipitations rénales de ceftriaxonate de calcium ont été rapportés, plus particulièrement chez le nourrisson et l'enfant, traités par de fortes doses journalières (par exemple 80mg/kg/j), et pouvant présenter d'autres facteurs de risque (par exemple restriction hydrique, alitement...). Cet effet peut être symptomatique ou asymptomatique, peut entraîner une insuffisance rénale et nécessite l'arrêt du traitement.

(...)

~~D'exceptionnels accidents graves, dont certains ayant entraîné le décès, ont été signalés chez des prématurés ou nouveau-nés ayant reçu simultanément par voie IV de la ceftriaxone et un sel de calcium (gluconate de calcium): cf Incompatibilités ;~~

4. Rubrique 6.2 : Incompatibilités

~~Des précipitations ont été observées avec des solutions contenant du calcium, tout particulièrement chez les nouveau-nés (cf Effets indésirables, Mises en garde/ Précautions d'emploi).~~

~~La ceftriaxone sodique ne doit pas être mélangée à des solutions contenant du calcium, notamment la solution de Hartmann ou la solution de Ringer.~~

PREMATURES ET NOUVEAUX NES

Des précipitations de ceftriaxonate de calcium ont été observées avec des solutions injectables contenant du calcium, tout particulièrement chez les prématurés et les nouveau-nés à terme (cf rubriques 4.2 Posologie et mode d'administration, 4.3 Contre-indications, 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi, 4.8 Effets indésirables).

NOURRISSON / ENFANT / ADULTE

La ceftriaxone sodique ne doit pas être mélangée à des solutions contenant du calcium, notamment :

- Ringer lactates : Hartmann B21, Glucosé B39
- Polyioniques B46, B66
- Plasmalytes B27, B22
- Compensal B45...

La ceftriaxone sodique est incompatible avec l'amsacrine, la vancomycine, le fluconazole et les aminosides. Il est indispensable de rincer la tubulure entre chaque administration.