

Recommandations du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) relatives à l'utilisation du métoclopramide, du kétoconazole par voie orale et des incrétinomimétiques

Lors de sa session de juillet 2013, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a été amené à se prononcer sur différents sujets, en particulier sur les modifications d'emploi du métoclopramide, sur la suspension des autorisations de mise sur le marché du kétoconazole par voie orale et sur l'utilisation des incrétinomimétiques.

Modifications d'emploi du métoclopramide

A la demande de l'ANSM, le CHMP a réévalué le rapport bénéfice/risque du métoclopramide (Primpéran et génériques), neuroleptique antagoniste de la dopamine. Ces spécialités sont disponibles sous différentes formes pharmaceutiques (comprimé, solution buvable, suppositoire, solution injectable) et indiquées dans les nausées et vomissements induits ou non par les chimiothérapies.

En raison du risque d'effets indésirables neurologiques et cardiovasculaires, l'Agence française a souhaité initier une procédure d'arbitrage européen afin de réévaluer le rapport bénéfice/risque de l'ensemble de ces spécialités. Dans l'attente de cette réévaluation, l'Agence avait décidé de suspendre, en février 2012, les autorisations de mise sur le marché (AMM) de ces produits chez l'enfant de moins de 18 ans compte tenu des effets neurologiques (syndromes extrapyramidaux notamment) au sein de cette population pédiatrique.

La réévaluation des données de sécurité par le CHMP a confirmé le profil de risque neurologique connu du métoclopramide (notamment symptômes extrapyramidaux précoces et dyskinésies tardives). Le risque d'effets indésirables neurologiques aigus (syndromes extrapyramidaux et spasmes musculaires notamment), est plus élevé chez les enfants tandis que le risque d'apparition de dyskinésies tardives est plus élevé chez les personnes âgées en particulier lorsque le métoclopramide est utilisé au long cours. Le risque de survenue d'effets neurologiques est augmenté lorsque le métoclopramide est utilisé à des doses élevées. Par ailleurs, de très rares cas d'effets indésirables cardiovasculaires sévères ont été rapportés en particulier lors de l'utilisation des formes injectables.

Afin de minimiser la survenue d'effets indésirables, le CHMP recommande de limiter l'utilisation de métoclopramide à de courtes durées et de respecter les doses et intervalles de prises recommandés.

Ainsi, au regard de l'ensemble des données d'efficacité et de sécurité, le CHMP recommande chez l'enfant de :

- Limiter la prescription de métoclopramide à 5 jours maximum ;
- Ne pas le prescrire chez les enfants de moins d'un an ;
- Le réserver uniquement en seconde intention chez les enfants de plus d'un an (après avoir considéré ou essayé d'autres traitements) pour la prévention de nausées et vomissements retardés induits par les chimiothérapies et pour le traitement de nausées et vomissements post-opératoires.

Le CHMP précise également que le métoclopramide peut être utilisé chez l'adulte pour la prévention et le traitement de nausées et vomissements associés à la chimiothérapie, à la radiothérapie, à une intervention chirurgicale et à la migraine.

Dans les pathologies chroniques nécessitant une utilisation au long cours de métoclopramide, le CHMP a conclu à un rapport bénéfice/risque défavorable étant donné un risque augmenté de survenue d'effets neurologiques (principalement les dyskinésies tardives).

De plus, étant donné les risques d'effets indésirables associés à la prise de doses élevées de métoclopramide, le CHMP recommande le retrait des formulations fortement dosées en métoclopramide (suppositoires à 20 mg, formulations liquides orales avec une concentration supérieure à 1 mg/ml, et formulations injectables avec une concentration supérieure à 5 mg/ml).

Ces recommandations du CHMP relatives au métoclopramide vont être revues prochainement par la Commission européenne pour adoption.

Suspension des AMM du kétoconazole par voie orale

En juin 2011, l'Agence française avait décidé de suspendre l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du kétoconazole (Nizoral, comprimé à 200 mg) dans son indication de traitement des infections fongiques¹. Après avoir réévalué le rapport bénéfice/risque de ce médicament, il avait en effet été constaté que le Nizoral pouvait entraîner des effets toxiques pour le foie (hépatotoxicité), à la fois plus fréquents et plus sévères que les autres médicaments de la même famille.

Lorsqu'une telle mesure portant sur un médicament autorisé dans plusieurs Etats membres (EM) est prise au niveau d'un pays, la réglementation européenne en vigueur prévoit qu'une action coordonnée soit entreprise. C'est donc dans ce contexte que la France a porté ce dossier auprès du CHMP pour obtenir la réévaluation au niveau européen du rapport bénéfice/risque du Nizoral.

Au décours de cette réévaluation, le CHMP a confirmé la position française en estimant que, compte tenu de l'hépatotoxicité du kétoconazole par voie orale, son rapport bénéfice/risque était désormais défavorable et que cette mesure suspensive doit s'appliquer dans l'ensemble des Etats Membres de l'Union Européenne où ce produit est commercialisé.

Par ailleurs, Le CHMP a rappelé que :

- l'utilisation par voie locale des médicaments à base de kétoconazole (crèmes, pommades, shampoings) demeure possible, étant donné le très faible passage dans la circulation sanguine et l'absence de signalements de toxicité hépatique avec cette voie d'administration ;
- l'utilisation par voie orale du kétoconazole hors AMM dans la prise en charge du syndrome de Cushing² n'est pas remise en question. Le produit reste ainsi disponible, en France, dans le cadre d'Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) nominatives délivrées par l'ANSM pour chaque patient, sur prescription et délivrance hospitalières.

Incrétinomimétiques et risque pancréatique

Le CHMP a examiné les résultats d'une étude qui suggère une augmentation du risque d'effets indésirables pancréatiques chez les patients atteints de diabète de type II traités par les agonistes du récepteur du glucagon-like peptide 1 (GLP-1) et les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), encore appelés incréto mimétiques. S'appuyant sur l'avis d'experts, le CHMP considère que les résultats de cette étude, ainsi que les données de l'ensemble des études cliniques et pré-cliniques disponibles, ne remettent pas en cause les recommandations d'utilisation de ces médicaments. Il propose cependant que le libellé des mises en garde et des précautions d'emploi de ces différents médicaments soit harmonisé.

L'ANSM rappelle que les recommandations pour la prise en charge médicamenteuse des patients atteints d'un diabète de type 2, qu'elle a émises récemment en lien avec la HAS, restent inchangées à ce stade et que les malades ne doivent pas interrompre leur traitement.

Lire aussi

Communiqué de l'Agence européenne du médicament – 26/07/2013 :

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001851.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Métoclopramide :

- Information destinée aux prescripteurs et aux pharmaciens - Contre-indication des spécialités à base de métoclopramide (Priméran® et génériques) chez l'enfant et l'adolescent et renforcement des informations sur les risques neurologiques et cardiovasculaires – Lettre aux professionnels de santé du 08/02/2012

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9654e87a456e2b95198c105ad6355fe0.pdf

¹ Infections provoquées par un champignon qu'elles soient superficielles, sous-cutanées ou plus générales (systémiques/viscérales).

² Maladie rare et sévère caractérisée par une sécrétion excessive de cortisol par les glandes surrénales et qui entraîne notamment des complications cardiovasculaires.

Kétoconazole :

- Réévaluation du rapport bénéfice/risque de Nizoral 200 mg : Communiqué du 08/06/11
[http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Reevaluation-du-benefice-risque-de-Nizoral-R-comprime-200-mg-Communique/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Reevaluation-du-benefice-risque-de-Nizoral-R-comprime-200-mg-Communique/(language)/fre-FR)
- Nizoral® (kétoconazole), comprimé à 200 mg : information importante sur le rapport bénéfice /risque - Lettre aux professionnels de santé du 08/06/2011
[http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/NIZORAL-R-ketoconazole-comprime-a-200-mg-information-importante-sur-le-rapport-benefice-risque-Lettre-aux-professionnels-de-sante/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/NIZORAL-R-ketoconazole-comprime-a-200-mg-information-importante-sur-le-rapport-benefice-risque-Lettre-aux-professionnels-de-sante/(language)/fre-FR)
- Rappel de la spécialité Nizoral 200 mg comprimé (11/07/11)
[http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits/Rappel-de-la-specialite-NIZORAL-200-mg-comprime/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits/Rappel-de-la-specialite-NIZORAL-200-mg-comprime/(language)/fre-FR)

Incrétinométiques :

- Diabète de type 2 : nouvelles données sur le risque pancréatique chez les patients diabétiques traités par les incrétonomimétiques - Point d'information (27/03/13)
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3edf58d0fd2565df31783f3c3203dbed.pdf
- Diabète de type 2 : Contributions de l'ANSM aux recommandations thérapeutiques de la HAS - Point d'information (13/02/13)
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Diabete-de-type-2-Contributions-de-l-ANSM-aux-recommandations-therapeutiques-de-la-HAS-Point-d-information>