

Numero unique de document : GT252015023
Date document : 09/07/2015
Direction de la Surveillance
Pôle : Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
Personne responsable de l'instance : Dr P. Maison

Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement

GT25201502

Séance du 9 Juillet 2015 de 09h30 à 13h

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
MEMBRES DE L'INSTANCE				
Delphine BEGHIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marianne BENOIT-TRUONG CANH	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Nathalie BERNARD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Patrick CARLIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Bérénice DORAY	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sophie GAUTIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sophie GIL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Isabelle LACROIX	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean-Pierre MENARD	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Michel TOURNAIRE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Paul VERT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
EXPERTS INVITES				
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE (ANSM)				
Patrick MAISON	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Florence CARDONA	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cyndie PICOT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Arnaud BATZ	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIRECTIONS PRODUITS (ANSM)				
Ingrid CLAVERIE	Evaluateur DP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Souad FAIDI	Evaluateur DP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mélanie LEPLAY	Evaluateur DP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Vincent GAZIN	Evaluateur DP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Carole GILLES	Evaluateur DP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Elodie SOLE	Evaluateur DP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
1.	Introduction				
1.1	Adoption de l'ordre du jour		Adoption	Non	Non
1.2	Adoption du CR du Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement <N° 25201501>		Adoption	Non	Non
2.	Dossiers thématiques				
2.1	Alcool benzylique				
2.2	Messages courts Grossesse				
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
3.2	DALACINE (clindamycine)		Discussion	Non	Non
3.3	GARDENAL (phénobarbital)		Discussion	Non	Non
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
4.1	REMICADE (influximab)		Discussion	Non	Non
4.2	Létrozole		Discussion	Non	Non
5.	Tour de table				

AMM :	Autorisation de mise sur le marché
ANSM :	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
CRAT :	Centre de référence sur les agents tératogènes
CRPV :	Centre régional de pharmacovigilance
DMI :	Demande de modification de l'information
ENTIS :	European Network of the Teratology Information Services
GT :	Groupe de travail
OMS :	Organisation mondiale de la santé
OR :	Odd ratio
PSUR :	Rapport périodique actualisé relatif à la sécurité (pour <i>Periodic Safety Update Report</i>)
RCIU :	Retard de croissance intra utérin
RCP :	Résumé des caractéristiques du produit
RTU :	Recommandation temporaire d'utilisation
SC :	Sous-cutanée
SNC :	Système nerveux central
WS :	Work-Sharing

1. Introduction

1.2 Adoption du compte rendu du Groupe de Travail (GT) Reproduction, Grossesse et Allaitement <N° 25201501>

Le compte rendu est adopté à l'unanimité sous réserve de suppression des répétitions mentionnées par certains membres du groupe.

3. Dossiers Produits – Substances (National) :

3.1 DALACINE (clindamycine) formes orales 75 mg, 150, 300 mg, formes injectables 300 mg, 600 mg, 900 mg, forme topique DALACINE T Topic.

Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	PFIZER HOLDING FRANCE
Lien(s) d'intérêt	Aucun lien ne nécessitant une restriction de participation

Présentation de la problématique

Il s'agit d'une demande de modification de l'information (DMI) concernant notamment la section 4.6 « Fertilité, Grossesse et Allaitement ». La modification proposée par la firme consiste en l'ajout d'informations sur la prise en charge du nouveau-né et sur l'allaitement, ainsi que l'ajout d'un paragraphe Fertilité.

Le libellé proposé par le laboratoire pour la rubrique grossesse est celui adopté dans le cadre d'une procédure de PSUR WS finalisée en 2013. Le libellé proposé pour l'allaitement fait suite à des publications sur le sujet.

Données Grossesse et Allaitement disponibles

Ont été analysées les données provenant :

- des données précliniques,
- des données cumulées de pharmacovigilance du laboratoire ;
- de la littérature scientifique.

Analyse des données Grossesse disponibles

Dans le cadre de cette DMI, le laboratoire demandait un rajout d'information sur les données précliniques, une mention sur le passage transplacentaire et une modification de la mention sur les données cliniques. Le RCP actuel mentionne qu'il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser la clindamycine au cours de la grossesse ; le laboratoire demandait à modifier cette recommandation pour mentionner que la clindamycine ne doit être utilisée pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

- Données précliniques :

Les données ne mettent pas en évidence de toxicité majeure lors des études de reprotoxicité.

- Données cumulées de pharmacovigilance du laboratoire

Parmi les 9 cas ayant une évolution connue, seuls 4 cas ont pu être retenus pour l'analyse, pour lesquels le rôle de la clindamycine paraît peu probable.

- Littérature scientifique

Les données sur le passage placentaire ont été revues et montrent une certaine discordance. Les données anciennes (1973, 1976 et 1988) décrivent un passage transplacentaire variable après administration orale ou IV. Une étude plus récente (2004) n'a pas retrouvé de clindamycine dans le cordon, ni dans le liquide amniotique après 15min à 1h d'une injection IV. Une autre publication de 1997 mentionne un passage transplacentaire de la clindamycine plus important que celui des bêta-lactamines.

Les données cliniques publiées ont été analysés en fonction de l'exposition in-utero au 1^{er} trimestre ou au-delà du 1^{er} trimestre.

Les études décrivant une exposition in-utero au 1^{er} trimestre ne suggèrent pas un risque malformatif. Le Briggs 2014 cite 647 expositions au 1^{er} trimestre par voie systémique ou topique, sans augmentation du risque malformatif.

Les études décrivant une exposition in-utero au-delà du 1^{er} trimestre ne sont pas en faveur d'un risque foetotoxique ou néonatal, même si ces études n'avaient pas pour objectif principal d'étudier les risques de l'utilisation de la clindamycine au cours de la grossesse.

Plusieurs auteurs décrivent la clindamycine comme pouvant être utilisée pendant la grossesse pour le traitement de la vaginose bactérienne et la clindamycine fait partie des recommandations de l'OMS dans le traitement du paludisme ; ceci à tous les stades de la grossesse.

Analyse des données Allaitement disponibles

Le laboratoire propose de mentionner les concentrations retrouvées dans le lait maternel après administration à la mère de clindamycine et de contre-indiquer l'allaitement.

Les données du laboratoire décrivent 11 cas d'utilisation de la clindamycine pendant l'allaitement. Dans 10 cas aucun événement n'est rapporté chez les enfants allaités et dans un cas l'enfant de 10 mois a présenté une diarrhée sans gravité dès le premier jour de traitement maternel par clindamycine.

Une série de publications décrivent les taux de clindamycine passant dans le lait maternel. Sur la base de ces

publications il a pu être estimé que l'exposition théorique d'un bébé allaité est faible par rapport à la dose administrable en pédiatrie.

Une publication (Mann 1980) a décrit des selles hémorragiques chez un enfant de 5 jours allaité dont la mère est traitée par clindamycine IV + gentamycine avec évolution favorable 24h après l'arrêt de l'allaitement. Un rôle de la bi-antibiothérapie a été jugé probable.

En outre, selon l'académie américaine de pédiatrie, la clindamycine est habituellement compatible avec l'allaitement.

Compte tenu du faible passage dans le lait après traitement par voie systémique, une contre-indication n'est pas justifiée, mais en raison du risque de troubles digestifs, l'allaitement peut être considéré « à éviter ».

Par voie topique, un passage systémique n'étant pas attendu, la clindamycine peut être utilisée pendant l'allaitement.

Analyse des données Fertilité disponibles

Les données précliniques chez le rat n'ont pas montré d'effet sur la fertilité, il est proposé de mentionner cette information dans le RCP.

Avis du Groupe de Travail (GT)

Section grossesse

Les données chez l'animal ne mettent pas en évidence de toxicité fœtale sauf à dose maternotoxique. Le groupe n'est pas exprimé sur le libellé final sur les données animales.

Le groupe est favorable à la proposition de ne pas mentionner de données quantitatives sur le passage transplacentaire de la clindamycine mais propose de mentionner l'existence d'un passage transplacentaire.

Le groupe propose de considérer différemment le premier trimestre, des second et troisième trimestres. Même si les données présentes au premier trimestre sont rassurantes, elles ne sont pas suffisantes pour recommander une utilisation possible si nécessaire de la clindamycine pendant l'embryogénèse.

Le groupe recommande le libellé suivant :

Grossesse

Les données d'exposition de la clindamycine par voie systémique ou topique chez la femme enceinte au premier trimestre de grossesse sont limitées.

Les données disponibles lors d'une exposition lors des seconds et troisièmes trimestres sont nombreuses et il n'a pas été signalé d'augmentation du risque fœtal.

Ainsi, compte tenu des données disponibles, il est préférable par mesure de prudence d'éviter d'utiliser la clindamycine au cours du premier trimestre de grossesse.

Lors du deuxième et troisième trimestre de grossesse, la clindamycine peut être utilisée si nécessaire.

Section allaitement :

Le groupe propose de ne pas contre-indiquer l'allaitement lors d'un traitement par clindamycine, sur la base des données présentées. Même si le passage dans le lait est faible, la clindamycine semblant être l'un des médicaments le plus pourvoyeur de colite pseudo-membraneuse, le groupe recommande d'éviter l'allaitement.

Par ailleurs, le groupe propose de ne pas mentionner les concentrations de clindamycine dans le lait, ce chiffre n'étant pas informatif et de mentionner le faible passage dans le lait.

Le groupe est favorable au libellé suivant :

Allaitement (formes orales et injectables)

La clindamycine passe en faible quantité dans le lait maternel. Il existe un risque de troubles digestifs chez l'enfant allaité. En conséquence, par mesure de précaution, il convient d'éviter d'allaiter pendant la durée du traitement.

Concernant la forme topique, le GT n'est pas favorable à affirmer qu'il n'y pas de passage systémique de la clindamycine après administration cutanée.

La mention proposée par le rapporteur est approuvée avec rajout d'un renvoi vers la rubrique pharmacocinétique du RCP.

Allaitement (formes topiques)

En cas de nécessité, ce médicament peut être utilisé chez la femme qui allaite (cf. rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques). Il ne doit pas être appliqué sur les seins durant l'allaitement.

Section fertilité :

Le groupe est favorable à la proposition suivante :

Les études de fertilité menées chez le rat recevant de la clindamycine n'ont mis en évidence aucun effet sur la fertilité ou la capacité de reproduction.

Références documentaires citées

Briggs GG, Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk. Drugs in pregnancy and lactation, 10th edition. Wolters Kluwer Health, Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo 2015, 1579 p.

Gilstrap LC 3rd, Bawdon RE, Burris J. Antibiotic concentration in maternal blood, cord blood, and placental membranes in chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 1988;72(1):124-5.

Guidelines for the treatment of malaria 2nd edition, 2010, Geneva, World Health Organization, 2008.

Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes). Actualisation 2010. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2010.

Mann CF. Clindamycin and breast-feeding. *Pediatrics* 1980;66(6):1030-1.

Matsuda S. Transfer of antibiotics into maternal milk. *Biol Res Pregnancy Perinatol* 1984;5(2):57-60.

Philipson A, Sabath LD, Charles D. Transplacental passage of erythromycin and clindamycin. *N Engl J Med* 1973;288(23):1219-21.

Smith JA, Morgan JR, Rachlis AR, Papsin FR. Clindamycin in human breast milk. *Can Med Assoc J.* 1975;112(7):806.

Stéen B, Rane A. Clindamycin passage into human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1982;13(5):661-4.

Taketomo CK, Hurlburt Hodding J, Kraus DM. *Pediatric dosage handbook*, 14th edition, Lexicomp, Hudson 2007, 2153 p.

Weinstein AJ, Gibbs RS, Gallagher M. Placental transfer of clindamycin and gentamicin in term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124(7):688-91.

Williams M, Colombo DF, Augustine JM et al. Lack of maternal-fetal transfer of clindamycin in cord blood and amniotic fluid. *Journal of the society for gynecologic investigation* 2004:192a.

Zhang Y, Zhang Q, Xu Z. Tissue and body fluid distribution of antibacterial agents in pregnant and lactating women. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1997;32(5):288-92. [Article in Chinese]

3.2 GARDENAL (phénobarbital) formes orales 10mg, 50mg, 100 mg, formes injectables 200mg/4ml, 40 mg/2 ml	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	SANOFI
Lien(s) d'intérêt	Aucun lien ne nécessitant une restriction de participation

Présentation de la problématique

Le laboratoire titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché des spécialités GARDENAL® a déposé une demande de modification de l'information (DMI) commune pour les 5 spécialités de phénobarbital GARDENAL® enregistrées en procédures nationales. Cette DMI concerne notamment la rubrique 4.6 « Grossesse et allaitement » du Résumé des caractéristiques du produit (RCP) ainsi que la rubrique correspondante des notices.

Avis du Groupe de Travail (GT)

Ce dossier n'a pu être présenté aux membres du groupe en séance, faute de temps. L'évaluation interne de ce dossier a été transmise aux membres du groupe de travail pour commentaires.

4. Dossiers Produits – Substances (Européen) :

4.1 REMICADE (infiximab)

Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	JANSSEN BIOLOGICS BV
Lien(s) d'intérêt	Aucun lien ne nécessitant une restriction de participation

Présentation de la problématique

La firme a déposé une variation de type II afin de mentionner dans les rubriques 4.4 et 4.6 du RCP, le risque d'infection et d'agranulocytose chez les nouveau-nés exposés in utéro à l'infiximab. La modification concernant le risque infectieux fait notamment suite à la notification d'un cas de décès due à une infection au BCG chez un enfant vacciné par BCG et qui avait été exposé in-utéro à l'infiximab.

Données Grossesse disponibles

La firme a fourni les principaux résultats sous forme de résumé de la cohorte Priority et une revue cumulée des cas d'infections néonatales et d'agranulocytose chez les enfants exposés in-utero à l'infiximab.

Analyse des données Grossesse disponibles

- Revue des cas cumulés d'infections néonatales

Concernant la revue de cas d'infection post BCG, l'analyse des cas de la firme permet de retenir 2 cas de bécégite néonatale d'évolution fatale.

Concernant les autres cas d'infections, 48 cas d'exposition in-utero à l'infiximab sont retenus pour analyse. Le délai de survenue médian est de 3,9 mois, 96% étaient graves, il s'agissait essentiellement de gastroentérites, de pneumonies et de sepsis. Parmi les 5 sepsis (post exposition à T3 et à 26 SA), il y a 2 bécégites (cf supra) et un sepsis à mycobactérie. Deux autres décès dus à une autre infection sont décrits.

- Revue des cas cumulés d'agranulocytose

Dans 4 cas le rôle de l'infiximab a été considéré comme possible. Trois cas décrivent une neutropénie chez des triplées exposés in-utero à l'infiximab jusqu'à 27 semaines de grossesse. Le 4^{ème} cas décrit une neutropénie chez un nouveau-né dont la mère avait reçu sa dernière injection d'infiximab à 27 SA.

- Revue de la littérature

Passage transplacentaire : l'infiximab, une IgG1, va être reconnu comme une immunoglobuline maternelle, avec pour conséquence un transport placentaire actif vers le fœtus a priori à partir de 20 SA. Ce transport actif augmente en fin de grossesse pour conduire à des concentrations fœtales supérieures aux concentrations maternelles. L'immaturation du système de dégradation du fœtus et du nouveau-né se traduit par une demi-vie d'élimination très longue chez le nouveau-né. Plusieurs études (Mahadevan 2013, Zelinkova 2013, Borlik 2013) confirment un passage transplacentaire modéré de l'infiximab au 2^{ème} trimestre mais actif et important pendant le 3^{ème} trimestre. Le passage transplacentaire de l'infiximab est démontré et est majeur après 26 SA et augmente à l'approche du terme.

La concentration en infiximab du nouveau-né est donc corrélée à l'âge gestationnel durant lequel a été administrée la dernière dose d'infiximab et le risque d'immunodépression néonatale est probablement corrélé à la concentration en infiximab du nouveau-né.

En conclusion, au vu de ces données, il est proposé le rajout du risque d'agranulocytose dans le RCP et la notice de l'infiximab, et le rajout d'une information dans la rubrique 4.4 sur le risque d'infection au BCG suite à une vaccination chez un enfant exposé in-utero à l'infiximab.

En outre, il est proposé de préciser la période de la grossesse à partir de laquelle l'infiximab traverse le placenta de façon importante, de recommander l'arrêt du traitement à partir de 26 SA et d'expliquer dans le RCP le risque accru d'infection néonatale, en particulier après les vaccins vivants et de préciser la durée de la période à risque pour l'enfant.

Enfin il est proposé de discuter de la contre-indication, pendant une durée à déterminer, des vaccins vivants atténués chez les enfants exposés in-utero à l'infiximab après 26 SA.

Avis du Groupe de Travail (GT)

Le groupe a souligné l'importance du risque d'immunodépression pour l'enfant à naître, due à une exposition à l'infliximab qui existerait dès 20 semaines d'aménorrhée.

Le passage transplacentaire de l'infliximab étant similaire à celui des IgG, les données disponibles sur le passage placentaire des IgG seront réexaminées, afin de clarifier leur cinétique en fonction du stade de la grossesse et chez le fœtus.

Au vu de l'importance du risque infectieux et du risque lors de l'administration de vaccin vivant atténué chez l'enfant exposé in-utero à l'infliximab, la question d'une contre-indication de ces vaccins chez ces enfants doit être discutée.

Ces enfants ne pourraient donc pas recevoir de vaccin vivant atténué plusieurs mois après leur naissance.

La faisabilité de l'arrêt de l'infliximab au cours de la grossesse devant être précisée au vu des indications, les sociétés savantes de rhumatologie et de gastro-entérologie seront sollicitées par l'Ansm afin de déterminer une éventuelle population pour laquelle le traitement ne pourrait absolument pas être arrêté. Le délai pendant lequel les enfants exposés in-utero à l'infliximab sont à risque infectieux devra être rediscuté en fonction des données sur la cinétiques des IgG chez le foetus.

En conclusion, le groupe s'est exprimé en faveur des propositions (en faveur des modifications de RCP proposées dans le cadre de la variation en cours, rajout d'une mention sur le risque d'infection chez le nouveau-né exposé in-utero à partir de 20 SA), en précisant que la contre-indication des vaccins vivants atténués chez des nouveau-nés ayant été exposé in-utéro à l'infliximab et la durée de la période à risque pour l'enfant devront être rediscutées.

4. Dossiers Produits – Substances (Européen) :

4.2 Létrozole

Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	ACCORD HEALTHCARE, NOVARTIS, BB FARMA SRL, MEDIWIN Limited, PHARMA LAB, ARROW GENERIQUES, BIOGARAN, Bluefish Pharmaceuticals AB, CRISTERS, EG LABO, EVOLUPHARM, MYLAN, RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES SANDOZ, TEVA SANTE, ZENTIVA, ZYDUS FRANCE
Lien(s) d'intérêt	Aucun lien ne nécessitant une restriction de participation

Présentation de la problématique

Le létrozole est un inhibiteur de l'aromatase indiqué dans le traitement du cancer du sein chez la femme ménopausée. Il est également utilisé hors-AMM comme inducteur de l'ovulation, notamment dans les pays en voie de développement.

Dans le cadre d'un rapport périodique de sécurité (PSUR), 11 cas de malformations ont été décrits chez des enfants dont les mères avaient reçues du létrozole comme inducteur de l'ovulation.

Un risque de malformation est décrit dans l'information produit du létrozole (Femara), notamment des atteintes des organes sexuels et le létrozole est contre-indiqué pendant la grossesse.

L'analyse des données disponibles et notamment de ces cas doit permettre d'évaluer si, au vu des données existantes et des cas décrits dans ce PSUR, l'information produit présente sur ce risque et la mention dans le plan de gestion du risque sont adaptées.

Données Grossesse disponibles

Ont été analysées les données provenant :

- des données précliniques,
- des données de pharmacovigilance du laboratoire ;
- de la littérature scientifique.

Analyse des données Grossesse disponibles

- Données précliniques : une toxicité embryonnaire et fœtale est observée avec le létrozole à des doses inférieures aux doses humaines.
- Données de pharmacovigilance du laboratoire

Les cas notifiés pendant la période de ce PSUR (novembre 2011 à octobre 2014) ont été revus. Sur les 11 cas, l'exposition embryonnaire au létrozole est très improbable pour 10 cas. En tenant compte de sa demi-vie de deux jours et de son utilisation dans l'induction de l'ovulation, l'embryon n'a pas été exposé au létrozole. Pour le cas restant, l'exposition est possible mais aucune conclusion ne peut être faite sur la base de cet unique cas.

- Données de la littérature

La littérature décrit principalement des études sur de petits effectifs lors de l'utilisation de létrozole en tant qu'inducteur de l'ovulation. Si l'utilisation dans l'induction de l'ovulation est de courte durée, sans prise en cours de grossesse, le risque malformatif ne paraît pas significativement accentué par rapport à celui de la population générale et surtout comparable à ce qui est vu avec les autres inducteurs et en particulier le clomiphène. Les données de la littérature ne permettent pas de mettre en évidence un risque de malformation lors de l'utilisation du létrozole en tant qu'inducteur de l'ovulation.

Avis du Groupe de Travail (GT)

Dans les cas présentés dans le PSUR, le lien entre les malformations et la prise de létrozole paraît improbable et les données de la littérature ne semblent pas montrer un excès de malformations par rapport à la population générale lors de l'utilisation du létrozole comme inducteur de l'ovulation. Cependant au vu du profil d'effet décrit chez l'animal (effets hormonaux directs ou effets malformatifs plus généraux chez plusieurs espèces), le létrozole doit être réservé au traitement du cancer du sein, exclusivement chez les femmes ménopausées.

Références documentaires citées

Biljan MM, Hemmings R., Brassard N The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole or letrozole and gonadotropins *Fertil Steril* 2005 ; 84 (suppl 1) ; 0-231, Abstract 1033

Fontana PG, Leclerc JM. Contraindication of Femara® (letrozole) in premenopausal women http://www.ca.novartis.com/download/en/letters/femara_hcp_e17_11_05.pdf

Tiboni GM, Marotta F, Rossi C et al Effects of the aromatase inhibitor letrozole in utero development in rats *Hum Reprod* 2008, Aug ; 23 (8) : 1719-23

Tiboni GM, Marotta F, Castigliero AP et al Impact of estrogen replacement on letrozole – induced embryopathic effects *Hum. Reprod* 2009 ; 24 (11) : 2688-92

Albrecht ED, Aberdeen GW, Pepe GJ The role of estrogen in the maintenance of primate pregnancy *AM J Obstet Gynecol* 2000 ; 182 : 432-8

Albrecht ED, Robb VA, Pepe GJ Regulation of placental vascular endothelial growth/permeability factor expression and angiogenesis by estrogen during early baboon pregnancy *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 5803-9

Rosenthal MD, Albrecht ED, Pepe GJ Developmental maturation of primate placental trophoblast : placental cytosolic and secretory phospholipase A2 expression after estrogen suppression of baboons *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2001; 66 : 155-66

Babischkin JS, Burleigh DW, Mayhew TM et al Developmental regulation of morphological differentiation of placental villous trophoblast in the baboon *Placenta* 2001 ; 22 : 276-83

Albrecht ED, Aberdeen GW, Pepe GJ Estrogen-elicits cortical zone specific effects on development of the primate fetal adrenal gland *J Soc Gynecol Investig* 2005 ; 12 (2 suppl) : 238A-239A

Albrecht ED, Aberdeen GW, Pepe GJ Estrogen-elicits cortical zone specific effects on development of the primate fetal adrenal gland *Endocrinology* 2005 ; 146 : 1737-44

Pepe GJ, Ballard PL, Albrecht ED Fetal lung maturation in estrogen – deprived baboons *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 : 471-7

Zachos NC, Billiar RB, Albrecht ED et al Developmental regulation of baboon fetal ovarian maturation by estrogen *Biol Reprod* 2002 ; 67 : 1148-56

Shi L, Shi SQ, Given RL et al Synergistic effects of antiprogesterins and INOS or aromatase inhibitors on establishment and maintenance of pregnancy *Steroids* 2003 ; 68 : 1077-84

Luthra R, Kirma N, Jones J et al Use of letrozole as a chemopreventive agent in aromatase overexpressing transgenic mice *J steroid Biochem Mol Biol* 2003 ; 6 : 461-7

Gerardin DC, Pereira OC Reproductive changes in male rats treated perinatally with an aromatase inhibitor *Pharmacol Biochem Behav* 2002 ; 71 : 301-5

Legros RS, Brzyzky RG, Diamond MD et al Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome *N Engl J Med* 2014 ; 371(2) : 119-129

Tulandi T, Martin J, Al Fadhbi R et al Congenital malformations among 911 newborns conceived after treatment with letrozole or clomiphene citrate *Fertil Steril* 2006 ; 88 : 1761-65

Tulandi T, De Chesnay AH. Limiting access to letrozole is it justified ? *Fertil Steril* 2007 ; 88 : 779-80

Gill S, Moretti M, Foreman R et al Comparing the incidence of letrozole – induced congenital malformations to age and disease – matched controls. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007 May ; 79 (5) : 445 and *J Obstet Gynecol Can.* 2007 ; 29 : 668-71

Eftekhar M, Mohammadian F, Davar R et al Comparison of pregnancy outcome after letrozole versus clomiphene treatment for mild ovarian stimulation protocol in poor responders *Iran J Reprod Med* 2014 ; 12(11) : 725-30

Yarali H, Esinler I, Polar M et al Antagonist/Letrozole protocol in poor ovarian responders for intracytoplasmic sperm injection – a comparative study with the microdose flare-up protocols *Fertil Steril* 2009 ; 92 : 231-5

Sharma S, Gosh S, Singh S et al Congenital malformations among babies born following letrozole or clomiphene for infertility treatment *PLoS ONE* 9 (10) : e 108219. doi : 10.1371/journal.pone.0108219 (Oct 2014 (9) : issue 10 : 1-7)

Badawy A, Shokeir T, Allam AF et al Pregnancy outcome after ovulation induction with aromatase inhibitors or clomiphene citrate in unexplained infertility *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009 ; 88 : 187-91

2. Dossiers Thématiques :

2.1 Alcool benzylique

Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	
Lien(s) d'intérêt	Aucun lien ne nécessitant une restriction de participation

Présentation de la problématique

Le guideline européen sur les excipients à effet notoire est actuellement en cours de révision. Dans ce contexte, le libellé proposé pour l'alcool benzylique inclut désormais une mention sur la grossesse et l'allaitement pour les voies parentérale et rectale (« Mise en garde en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, de grossesse ou d'allaitement, car l'administration de volumes importants peut entraîner une toxicité à type d'acidose métabolique »).

De plus, les RCP des différentes spécialités contenant de l'alcool benzylique comportent actuellement des mentions différentes pour la rubrique grossesse et allaitement.

L'objectif est donc de proposer des mentions harmonisées pour la rubrique grossesse et allaitement concernant l'alcool benzylique.

Le guideline européen de 2003 sur les excipients à effet notoire recommande les libellés suivants pour l'alcool benzylique par voie parentérale :

- quelle que soit la dose : contre-indiqué chez les prématurés et les nouveau-nés à terme.
- dose < 90 mg/kg/jour : mise en garde sur le risque de réactions toxiques et anaphylactoïdes chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.
- dose > 90 mg/kg/j : contre-indiqué chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

Ce guideline ne comporte aucune mention sur la grossesse et l'allaitement. Il ne traite pas non plus des autres voies d'administration.

Dans le cadre de la révision du guideline européen sur les excipients à effet notoire, le libellé proposé prévoit une **suppression de la dose seuil** pour l'administration aux nourrissons et aux enfants et inclut désormais une mention sur la grossesse et l'allaitement :

Tableau 1. Proposition de libellé issue du projet de guideline européen pour les spécialités contenant de l'alcool benzylique comme excipient

Voie d'adm.	Recommandation (issues des propositions pour les notices)	Commentaires
Orale	Précision de la quantité d'alcool benzylique dans la spécialité.	
	Mise en garde sur le risque de réaction anaphylactoïde.	
Parent érale Rectale	Précision de la quantité d'alcool benzylique dans la spécialité.	
	Mise en garde sur le risque de réaction anaphylactoïde.	
	Ne pas utiliser chez le nouveau-né prématuré ou à terme, sauf en cas d'absolue nécessité, en raison du risque d'effets indésirables graves (« gasping syndrome »).	L'administration IV d'alcool benzylique a été associée à la survenue d'événements indésirables graves et de décès chez des nouveau-nés, caractérisés par une dépression du SNC, une acidose métabolique, une respiration haletante, une défaillance cardiovasculaire et des anomalies hématologiques (« gasping

	Mise en garde en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, de grossesse ou d'allaitement, car l'administration de volumes importants peut entraîner une toxicité à type d'acidose métabolique.	Le seuil de toxicité n'est pas connu. À n'utiliser que si nécessaire et s'il n'existe pas d'alternative. Si des volumes importants sont administrés, à utiliser avec prudence et sur une courte durée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, en raison du risque d'accumulation et de toxicité à type d'acidose métabolique).
Topique	Précision de la quantité d'alcool benzylique dans la spécialité.	
	Mise en garde sur le risque de réaction anaphylactoïde.	
	Ne pas utiliser chez le nouveau-né, prématuré ou à terme, sauf en cas d'absolue nécessité, en raison du risque d'effets indésirables graves (« gasping syndrome »).	Bien qu'aucune observation d'intoxication n'ait été rapportée par cette voie d'administration, il faut rappeler que l'absorption cutanée de l'alcool benzylique est significative et que l'administration IV d'alcool benzylique a été associée à la survenue d'événements indésirables graves et de décès chez des nouveau-nés, caractérisés par une dépression du SNC, une acidose métabolique, une respiration haletante, une défaillance cardiovasculaire et des anomalies hématologiques (« gasping syndrome »).
	À utiliser avec prudence et de préférence sur une durée de moins d'une semaine chez les enfants (plus de 4 ans), les adolescents et les adultes.	
	Légèrement irritant pour la peau, les yeux et les muqueuses.	L'absorption cutanée de l'alcool benzylique est significative

Analyse des données fertilité, grossesse et allaitement disponibles

Fertilité :

Aucune donnée publiée sur l'impact de l'alcool benzylique sur la fertilité n'a pu être retrouvée.

Grossesse :

Les données sur l'alcool benzylique pendant la grossesse sont limitées.

- Pas d'effet tératogène chez le rat et le lapin après administration SC de doses entre 100 et 500 mg/kg, les doses les plus élevées étant maternotoxiques (Briggs). Pas d'effet tératogène après administration chez le rat par voie intrapéritonéale (Nair).
- Pas de données sur le passage placentaire chez l'homme mais l'alcool benzylique est une molécule assez petite (environ 108 Da) pour permettre un passage (Briggs).
- On retrouve un seul cas publié d'une patiente traitée jusqu'à 5 mois de grossesse par une spécialité de daltéparine contenant de l'alcool benzylique comme excipient (concentration d'alcool benzylique non précisée), sans conséquence pour le nouveau-né (Moll 2001).

Par ailleurs, l'alcool benzylique est rapidement métabolisé en acide benzoïque, pour lequel il n'existe aucune donnée de reprotoxicité. Seule une étude portant sur l'un de ses sels, le benzoate de sodium, aurait évoqué un effet tératogène chez le rat, non évaluable car sans information complémentaire (Reprotox).

Allaitement :

Il n'existe aucune donnée sur le passage dans le lait, ni sur les suivis de enfants allaités par des mères exposées à l'alcool benzylique comme principe actif ou comme excipient.

Les données disponibles sur la molécule sont théoriquement favorables à une exposition potentielle d'un enfant allaité :

- un faible poids moléculaire (108 Da) en faveur d'un passage dans le lait,
- un caractère à la fois hydrophile et lipophile favorisant le passage des membranes et potentiellement son passage dans le lait,
- une importante absorption par voie orale favorisant l'exposition du bébé allaité.

Une recherche dans la base nationale de pharmacovigilance des cas d'allaitement avec la substance alcool benzylique a été réalisée le 06/07/2015. Seuls deux cas ont été exploitables et étaient soit peu imputables à l'alcool benzylique soit ne décrivaient pas d'effet.

Les voies parentérales exposent les patients traités à des quantités d'alcool benzylique pouvant aller jusqu'à 600 mg/jour. Ainsi, en cas de passage important dans le lait, un enfant allaité peut être exposé par voie orale à des concentrations similaires à celles qui ont entraîné les « gasping syndrome » par voie IV, ce qui devrait inciter à la prudence.

L'alcool benzylique est très rapidement métabolisé en acide benzoïque. Néanmoins, pour l'acide benzoïque, il n'existe aucune donnée par rapport à l'allaitement.

Avis du Groupe de Travail (GT)

Les données actuelles sur le risque de l'alcool benzylique pendant la grossesse et l'allaitement ne permettent pas de faire de recommandations de libellé.

Les données sur le métabolisme de l'alcool benzylique chez la femme enceinte seront investiguées. Une quantification plus précise de l'exposition à l'alcool benzylique sera faite en étudiant les quantités contenues dans les spécialités et en tenant compte des posologies et/ou des durées de traitement.

Sur la base de ces données, un nouveau point sera fait lors d'un prochain groupe grossesse.

Références documentaires citées

Briggs GG, Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk. Drugs in pregnancy and lactation, 10th edition. Wolters Kluwer Health, Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo 2015, 1579 p.

Nair B. Final report on the safety assessment of Benzyl Alcohol, Benzoic Acid, and Sodium Benzoate. Int J Toxicol 2001;20 Suppl 3:23-50.

Afssaps. Liste des Excipients à Effet Notoire. Mise à Jour de la liste et des libellés selon le Guideline européen 2003. Deuxième révision du 3 mars 2009

Moll S. A low-molecular-weight heparin preparation contraindicated during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2001;184(5):1046.

2. Dossiers Thématiques :

2.2 Messages courts Grossesse – Pictogramme et grossesse

Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	
Lien(s) d'intérêt	Aucun lien ne nécessitant une restriction de participation

Présentation de la problématique

Pour les médicaments connus pour être tératogène dans l'espèce humaine, des mesures additionnelles de minimisation du risque peuvent être mises en place (comme la diffusion d'un guide prescripteur, brochure patients, accord de soins, lettre aux professionnels de santé).

Une réflexion est en cours concernant l'ajout d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur des médicaments hautement tératogènes pour alerter les patients et les professionnels de santé sur ce risque.

L'avis du groupe a été demandé sur la pertinence d'un pictogramme, sur son aspect et sur la présence et le contenu d'une phrase d'alerte accompagnant le pictogramme. Il est rappelé que ce type de mesure a été précédemment envisagé, mais que le retour d'expérience des Etats Unis (Daniel *et al.* 2001), mettant en évidence que le pictogramme n'était pas correctement compris pour une majorité de femmes, avait conduit à ne pas donner suite.

Avis du Groupe de Travail (GT)

Les membres du GT sont favorables à ce type de mesure permettant d'alerter la femme en âge de procréer ou enceinte. Ils proposent que le message soit délivré sous 2 formes :

- un pictogramme (pour attirer l'attention des patientes et pour être compréhensible par des personnes ne sachant pas lire) et

- un message écrit. Le groupe étant en faveur d'une phrase attirant l'attention sur l'enfant à naître « Danger pour l'enfant à naître » plutôt que sur la femme.