

5

**COMITE TECHNIQUE DE PHARMACOVIGILANCE
COMPTE RENDU DE LA REUNION DU MARDI 6 NOVEMBRE 2012**

10

15 **Etaient présents :**

Membres du Comité Technique de pharmacovigilance :

M. CARON (président)
M. VIAL (vice-président)
M. MALLARET (président de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes)
M. ANDREJAK
Mme BAVOUX
M. BIOUR
M. DAVANI
Mme FEDRIZZI (suppléante de M. COQUEREL)
Mme FULDA (suppléante de Mme LILLO LE LOUET)
Mme GUY (suppléante de M. MISMETTI)
Mme HARAMBURU
Mme HILLAIRE-BUYS
Mme HOROWICZ (suppléante de Mme EFTEKHARI)
Mme JEAN-PASTOR
Mme JONVILLE-BERA
Mme LAINE-CESSAC
M. MERLE
M. MONTASTRUC
Mme PERAULT-POCHAT
Mme PETITPAIN (suppléante de M. GILET)
Mme POLARD (suppléante de M. BELLISSANT)
M. RICHE
Mme RUELLAN (suppléante de Mme JOLLINET)
Mme SGRO
Mme SPREUX (suppléante de M. DRICI)
Mme TEBACHER-ALT
M. TRENQUE
Mme ZENUT (suppléante de M. ESCHALIER)

Direction de la Surveillance :

Plateforme de réception et d'orientation des signaux:

Pôle Pharmacovigilance et Addictovigilance :

Pôle Epidémiologie

Stagiaire :

DP1 Oncologie, radiopharmaceutiques, Hématologie, Immunologie, Néphrologie :

DP2 Cardiologie, Endocrinologie, Gynécologie, Urologie :

DP3 Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie, Rhumatologie, Pneumologie, Stomacologie, ORL, Allergologie, HTAP, Ophtalmologie :

DP4 Anti-Infectieux, Hépatogastroentérologie, Dermatologie, Réanimation, Maladies Métaboliques rares :

DP6 Thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins :

CRPV :

Membres à excuser :

5

GESTION DES CONFLITS D'INTERETS

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 06 novembre 2012.

TABLE DES MATIERES

5	I - ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA SEANCE DU MARDI 09 OCTOBRE 2012	4
	II- ENQUETE OFFICIELLE ISOTRETINOINE PER OS ET GROSSESSES : RESULTATS DU CINQUIEME BILAN	5
10	III-SUIVI NATIONAL DE LA FLUORESCEINE SODIQUE.....	11
	IV- BILAN DES DONNEES DE SECURITE D'EMPLOI DES ANTIHISTAMINIQUES H1 DE 1 ^{ERE} GENERATION : ALIMEMAZINE, PROMETHAZINE, BROMPHENIRAMINE, TRITOQUALINE	13
15	V- REEVALUTION DU BENEFICE / RISQUE DE PRAZINIL®	25
	VI- ENQUETE OFFICIELLE SUR LES EFFETS INDESIRABLES DU TETRAZEPAM	27
	VII- QUESTIONS DIVERSES/PHARMACOVIGILANCE EUROPEENNE	27
20	VIII- TOUR DE TABLE DES CAS MARQUANTS	28

**IV – BILAN DES DONNEES DE SECURITE D'EMPLOI DES ANTIHISTAMINIQUES H1 DE 1^{ERE} GENERATION :
ALIMEMAZINE, PROMETHAZINE, BROMPHENIRAMINE, TRITOQUALINE**

Rapporteur : CRPV Saint Vincent de Paul (Dr. Françoise Bavoux, Dr. Laurence Moachon)

Dossier suivi : Benjamin Burrus

5

Tableau I – Tableau récapitulatif des spécialités analysées

Nom commercial / Titulaire de l'AMM Exploitant	DCI <i>Excipients à effet notoire</i>	Indications Age minimal	Date d'AMM / Date de 1 ^{ère} autorisation / Date de ccl	SMR Avis de la CT

PHENERGAN 0,1 POUR CENT , sirop Famel (Exploitant : DB Pharma)	Prométhazine (chlorhydrate de) Alcool : 0.9%v/v 37.5 mg/ 5ml= 7.5 mg/ml Teneur en saccharose : 4.2 g/5 ml = 0.84 g/mL	- <i>Traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses : rhinite (saisonnière ou perannuelle), conjonctivite, urticaire.</i> <i>Age minimal : 1 an</i>	04-12-97 / 02-07-73 / 19-11-49	-
PHENERGAN 25 mg, comprimé enrobé Famel (id)	Prométhazine (chlorhydrate de) Bleu patenté V (E131) Lactose	- <i>Traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses : rhinite (saisonnière ou perannuelle), conjonctivite, urticaire.</i> <i>-Insomnie occasionnelle/ transitoire</i> <i>Age minimal : 15 ans</i>	21-11-97 / 02-07-73 / 19-03-48	04-10-2006 : SMR faible (pour allergie)
PHENERGAN 2,5 POUR CENT, solution injectable Famel (id)	Prométhazine (chlorhydrate de)	<i>Traitement symptomatique de l'urticaire aiguë.</i> <i>Age minimal : 15 ans</i>	1948	
PHENERGAN 2 POUR CENT, crème Famel (id)	Prométhazine (chlorhydrate de)	<i>Traitement symptomatique local du prurit, en particulier piqûres d'insectes.</i>	1950	

Ccl : commercialisation ; SMR : Service Médical Rendu ; CT : Commission de la Transparence

1- Introduction

5 En 2010, une première enquête de pharmacovigilance avait conduit à la contre-indication chez le nourrisson de moins de 2 ans de plusieurs antihistaminiques H1 de 1^{ère} génération (mars 2011) dans l'indication du traitement de la toux et du rhume, dont 2 dérivés phénothiaziniques : alimémazine (Théralène®) et prométhazine (Fluisédal® et Rhinathiol prométhazine®). L'étude concernait la population pédiatrique de 0 à 15 ans et l'analyse avait porté sur les effets indésirables neuropsychiatriques.

10 Un bilan des données de sécurité d'emploi des antihistaminiques H1 de 1^{ère} génération, concernant les spécialités à base d'alimémazine, de prométhazine, de bromphéniramine, de tritoqualine, de cyproheptadine et de dexchlorphéniramine, dans leurs indications « traitement des manifestations allergiques diverses (urticaire, rhinite, conjonctivite) », a été présenté lors du comité technique de pharmacovigilance du 12 juin 2012. Ces données de sécurité ont été revues et complétées pour la prométhazine, l'alimémazine, la bromphéniramine et la tritoqualine, par le CRPV de Paris Cochin, et présentées au comité technique du 6 novembre 2012.

2- Méthodologie

20 Les observations de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) depuis la commercialisation de ces spécialités jusqu'au 28-02-12 et celles fournies par les laboratoires concernés sur des périodes variables, ont été analysées.

3- Résultats et discussion

3.2. Prométhazine:

Phénergan® crème

35 Vingt quatre observations ont été retenues (8 graves et 16 non graves), dont 4 enfants âgés de 4 à 16 ans et 20 adultes. Tous les effets indésirables sont inattendus, puisque la rubrique 4.8 mentionne uniquement le « risque de sensibilisation à différents constituants : prométhazine, lanoline, parabens ». Le Phénergan® est seul suspect dans 23/24 cas.

40 Les effets indésirables observés sont en grande majorité cutanés : eczéma (13), photosensibilité (7), généralisation d'une éruption locale (6), syndrome de Stevens Johnson (1). Un cas d'effets systémiques avec propos délirants, hallucinations visuelles et agitation a été observé chez un enfant de 5 ans, après une application de Phénergan® crème sur l'ensemble du corps.

Phénergan® oral comprimé

45 Sur les 28 cas retenus (8 graves et 20 non grave), la phénothiazine est seule suspecte dans 17 cas. Le profil des effets indésirables est proche de celui observé avec l'alimémazine : sédation/somnolence (3), troubles moteurs (4), troubles psychiatriques (3), éruption cutanée (4).

Phénergan® oral sirop

50 Aucune observation n'a été retrouvée avec cette spécialité très peu utilisée en pédiatrie. Les ventes de *Phénergan®* sirop sont en constante diminution (507 375 boîtes vendues en 1983 vs.18 423 en 2010).
(A noter : des observations pédiatriques avaient été retrouvées pour les spécialités Rhinathiol prométhazine® et Fluisédal® (contenant de la prométhazine) lors de l'enquête de 2010 sur les antitussifs)

Phénergan® injectable

60 Un total de 52 cas a été retenu. Parmi eux, 43 cas sont survenus en 2010-2011, correspondant à une augmentation de son administration du fait d'une rupture de stock de la Polaramine® et du Primpéran® IV. L'analyse principale a porté sur ces 43 cas dont 36 graves (dont 5 avec mise en jeu du pronostic vital). Tous les patients sont adultes, et 22/43 cas ont présenté au moins un effet indésirable inattendu.

5 L'utilisation à visée antiallergique, en accord avec l'AMM, est constatée 14 fois. Dans 27 autres cas, le Phénergan a été utilisé hors AMM en prémédication avant une chimiothérapie anticancéreuse ou l'administration de biothérapie ou d'immunoglobulines IV. Dans 2 cas les indications ne sont pas connues. Les troubles neuropsychiatriques prédominent : confusion ou syndrome confusionnel (14), hallucinations / agitation / nervosité / propos incohérents (16), troubles de l'élocution et/ou dysarthrie ou aphasie (14), tremblements (1), myoclonies (3), syndrome extrapyramidal ou troubles moteurs apparentés (6), hémiparésie (1), tétraparésie (1), troubles sensitifs / paresthésie (4).
10 Le délai de survenue est court, inférieur à 2h en général.

40

4- Discussion et conclusion du rapporteur

55

10

—

15

■

■

■

20

■

25

■

■

30

35

40

4. 2. Prométhazine :

Les cas observés avec le Phénergan® crème confirment son potentiel allergisant et photosensibilisant. Le risque de réaction cutanée généralisée et le non respect de son indication, limitée au « traitement symptomatique local du prurit, en particulier piqûres d'insectes », ainsi que les similitudes sémiologiques entre l'indication, les effets indésirables et les contre-indications, incitent à considérer que le risque d'effets indésirables de cette forme pharmaceutique est disproportionné par rapport à son intérêt thérapeutique.

Dans son rapport sur les formes orales de Phénergan® de mai 2011, le laboratoire Famel considérant que i) le profil de sécurité des antihistaminiques de 2^{nde} génération est plus compatible avec le traitement de patients ambulatoires et actifs ; ii) des formes locales mieux adaptées (collyre, solution nasale) existent ; iii) et que les anti-H1 sédatifs ne sont plus recommandés par aucune société savante, propose de renoncer à l'indications « traitement des manifestations allergiques » pour les formes sirop et comprimé. Cela reviendrait à ne conserver que la forme comprimé dans l'indication « insomnies transitoires ou occasionnelles chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans » et à abroger l'AMM du Phénergan® sirop.

Le rapporteur propose d'adapter le nombre de comprimés par boîte à l'indication restante dans l'insomnie. Une mise à jour du RCP s'avèrerait également nécessaire.

Concernant la forme injectable du Phénergan®, et si cette spécialité restait commercialisée, le rapporteur propose de rappeler aux prescripteurs que le Phénergan® ne dispose pas d'AMM dans le traitement préventif de l'allergie et dans le traitement antiémétique, en thérapeutique ou en préventif.

5 *Propositions du rapporteur pour la prométhazine :*

- Suppression du Phénergan® crème ;
- Suppression de l'indication « traitement des manifestations allergiques » pour les formes comprimé et sirop, en accord avec la proposition de 2011 du laboratoire ;
- réduction du nombre de comprimés de 20 à 10 par boîte, en accord avec la posologie de l'indication restante (« troubles du sommeil ») ;
- listage (liste I) du Phénergan® comprimé ;
- Mise à jour du RCP de la forme comprimé en complétant les rubriques suivantes :
 - EI : ajoute des troubles parkinsoniens et troubles digestifs sévères ;
 - Interactions : avec d'autres phénothiazines et neuroleptiques, d'autres anticholinergiques, d'autres sédatifs, antagonistes/agonistes dopaminergiques, et les médicaments allongeant le QT ;
 - Propriétés pharmacodynamiques: ajouter les propriétés antagonistes dopaminergiques et antagoniste alpha1adrénergique ;
 - Contre-indication : remplacer « hypersensibilité aux antihistaminiques » par « l'hypersensibilité aux phénothiazines, antihistaminiques ou non ».
- Suppression de la forme IV dans le traitement de l'urticaire aiguë ou, si l'intérêt thérapeutique restait démontré, maintien de la spécialité avec listage (liste 1) et mise à jour du RCP , notamment au niveau des paragraphes « Précaution d' emploi et mise en garde » et « modalités d' administration », en raison des données disponibles dans la littérature, avec les informations suivantes :
 - le Phénergan doit être dilué 10 fois, à la concentration finale de 2,5 mg/ml, avant d'être administré en perfusion (durée 20 mn à discuter avec les spécialistes) ;
 - La solution ne doit jamais être administrée dans une tubulure commune à d'autres médicaments, ni à une nutrition parentérale ;
 - Les tubulures doivent être rincées, avant et après l'administration ;
 - La perfusion ne doit jamais se faire dans une veine périphérique de la main ou du poignet : choisir une veine de moyen calibre ou de préférence une administration centrale ;
 - L'administration intra-artérielle est contre-indiquée de façon absolue ;
 - Arrêter la perfusion aussitôt qu'un patient ressent une douleur ou une brûlure autour du site d'injection ;
 - La corrosivité du produit et son danger notamment en cas d'extravasation devraient être précisées en rubrique 4.8. avec les risques attendants : douleur, réaction inflammatoire, atteinte des vaisseaux périphériques, phlébite, voire nécrose des extrémités.

5- Discussion et conclusion du Comité technique

La question de la place des antihistaminiques H1 sédatifs dans l'arsenal thérapeutique a été discutée.

55 Le comité technique s'est également interrogé sur le profil de sécurité du Donormyl® (commercialisé en vente libre) en vue d'un éventuel report si la spécialité Phénergan® comprimé était listée voire supprimée et souhaite que les profils de sécurité du Donormyl et Théralène comprimé soient pris en compte dans la mesure de listage du Phénergan® comprimé.

60 Le comité technique a été informé par le CRPV rapporteur que le laboratoire Famel, titulaire de l'AMM des spécialités Phénergan®, avait l'intention d'abandonner l'indication de ses spécialités par voie orale, dans le

traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses. L'ANSM a proposé de prendre contact avec le laboratoire pour faire un point sur sa décision de retrait d'engager un processus de réévaluation du bénéfice risque pour les autres spécialités.

5 L'ensemble des intervenants du comité technique s'est prononcé en faveur d'une suppression de l'indication « traitement des manifestations allergiques diverses » pour l'ensemble des antihistaminiques H1 de première génération revus dans cette analyse.

10 Le comité technique s'est interrogé sur les profils de sécurité de l'Atarax® (hydroxyzine) et de la Polaramine® (dexchlorphéniramine) injectable par rapport à celui du Phénergan® injectable. Les membres du comité ont également fait part de leur incompréhension quant au régime actuel non listé de cette spécialité injectable.

15

Tableau III – Bilan des conclusions du comité technique pour la prométhazine

Spécialité	Conclusion du comité technique
POUR TOUTES LES SPECIALITES PHENERGAN®	1- Réévaluation de la balance bénéfice-risque dans le « Traitement des manifestations allergiques diverses », le comité technique étant d'avis de supprimer cette indication. 2- Si bénéfice/risque positif (quelle que soit l'indication), passage en liste I et mise à jour des RCP (harmonisation des âges limites de traitement notamment).
Phénergan 0,1%, sirop	- Prendre contact avec le laboratoire quant à son intention d'abandonner son indication dans le traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses.
Phénergan 25 mg, comprimé enrobé	- Prendre contact avec le laboratoire quant à son intention d'abandonner son indication dans le traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses. - Dans l'indication insomnie occasionnelle/transitoire : envisager une mesure de listage en prenant en compte le profil de sécurité de Donormyl® et réduire le nombre de comprimés par boîte en fonction de la posologie.
Phénergan 2,5 %, solution injectable	- Réévaluer la balance bénéfice/risque dans l'indication du traitement symptomatique de l'urticaire aiguë en prenant en compte les profils de sécurité de Polaramine® inj et Atarax® inj. - Si la balance bénéfice/risque reste positive : lister la spécialité et mettre en place un plan de minimisation des risques avec mise à jour

	du RCP (rubriques précautions d'emploi et modalités d'administration).
Phénergan 2%, crème	- Réévaluation de la balance bénéfice-risque dans le « Traitement symptomatique local du prurit, en particulier piqûres d'insectes».

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50