

CT012014063
20/06/2014
Direction de la Surveillance
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
Dr. Patrick Maison

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012014063

Séance du 17 juin 2014 de 09h30 à 13h00 en salles 1 et 2 (par conférence téléphonique)

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Michel ANDREJAK	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kamel MASMOUDI	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laurence LAGARCE	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Siamak DAVANI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Blanche VALNET-RABIER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise HARAMBURU	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hélène GENIAUX	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christian RICHE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antoine COQUEREL	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sophie FEDRIZZI	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alain ESCHALIER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie ZENUT	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine SGRO	Membre/Suppléante du président	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Aurélie GRANDVUILLEMIN	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Michel MALLARET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Céline VILLIER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jacques CARON	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sophie GAUTIER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Laure LAROCHE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aurélie REY	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thierry VIAL	Membre/Président	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Josèphe JEAN-PASTOR	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dominique HILLAIRE-BUYS	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Véronique PINZANI	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pierre GILLET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nadine PETITPAIN	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale JOLLIET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Caroline JOYAU	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Milou-Daniel DRICI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Anne SPREUX	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie FAVRELIERE	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thierry TRENQUE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malak ABOU TAAM	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eric BELLISSANT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elisabeth POLARD	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patrick MISMETTI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Noëlle BEYENS	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Martine TEBACHER-ALT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Aude LAMBERT	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Geneviève DURRIEU	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frédérique BEAU-SALINAS	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hervé LE LOUET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Laure THOMAS	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Agnès LILLO LE LOUET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Christine LE BELLER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pirayah DUFOUR-LAMARTINIE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sixtine GINISTY	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
François CARTIER	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Michel BIOUR	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Joëlle MICHOT	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise BAVOUX	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Laurence MOACHON	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caroline PECRIAUX	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance			
Florence CARDONA-GIORDANO	Chef de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Myriam MALOTAUX	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rym YOUNDARENE	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux			
Irène BIDAULT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annabelle LECOMPTE-PAGE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Agathe FALLET	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Julia PORTEBOIS	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE			
Céline DRUET	Directrice Adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme			
Lofti BOUDALI	Chef d'équipe Produits	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mouna ABANE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie			
Camille SCHURTZ	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS			
Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie			
Marie PAREL	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DE L'EVALUATION			
Accès à l'innovation développement			
Annie LORENCE	Référent RTU	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Gestion des conflits d'intérêt

Madame LEBELLER n'a pas participé à la présentation ni aux délibérations relatives à l'enquête de pharmacovigilance sur l'évaluation de l'incidence des effets indésirables non hémorragiques graves des spécialités à base de fluindione, acénocoumarol et warfarine : propositions de lettre aux professionnels de santé suite à la présentation en comité technique de pharmacovigilance du 20 mai 2014, en raison de l'existence d'un lien de type 2.

Aucune autre situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance du Comité technique de Pharmacovigilance du 17 juin 2014.

Points	Sujets abordés	Action :	Avis EU nécessaire avant publication
1.	Introduction Adoption du compte-rendu du 20 mai 2014 – CT012014053		
2.	Dossiers Produits – Substances (National)		
2.1	Point sur l'utilisation du méthotrexate dans les grossesses extra-utérines	Pour avis	
2.2	Suivi national de pharmacovigilance du Valdoxan (agomélatine)	Pour avis	Non
2.3	Enquête de pharmacovigilance concernant l'évaluation de l'incidence des effets indésirables non hémorragiques graves des spécialités à base de fluindione, acénocoumarol et warfarine : propositions de lettre aux professionnels de santé suite à la présentation en comité technique de pharmacovigilance du 20 mai 2014	Pour avis	

Déroulement de la séance

Nom du dossier	Point sur l'utilisation du méthotrexate dans les grossesses extra-utérines
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie
CRPV en charge du dossier	CRPV de Clermont-Ferrand et d'Angers

Références documentaires

Rapport et présentation des CRPV de Clermont-Ferrand et d'Angers

Point sur l'utilisation du méthotrexate dans les grossesses extra-utérines

Nom commercial	Metoject®	Methotrexate Teva®
DCI		
Forme pharmaceutique et dosage	Solution injectable en seringue pré-remplie 10mg/0,2mL, 15mg/0,3mL, 20mg/0,4mL, 25mg/0,5mL, 7,5mg/0,15mL	Solution injectable 1g/10mL, 5g/50mL, 50mg/2mL, 500mg/20mL
Procédure d'enregistrement	Procédure nationale	Procédure nationale
Titulaire d'AMM / Exploitant	MEDAC / NORDIC PHARMA	TEVA SANTE
Date d'obtention de l'AMM	<u>Solution injectable 10mg/0,2mL, 20mg/0,4mL, 25mg/0,5mL, 7,5mg/0,15mL</u> : 25/01/2013 <u>Solution injectable 15mg/0,3mL</u> : 21/12/2012	<u>Solution injectable 1g/10mL</u> : 21/07/1998 <u>Solution injectable 5g/50mL, 50mg/2mL, 500mg/20mL</u> : 27/12/1996
Date de commercialisation en France	<u>Solution injectable 10mg/0,2mL</u> : 07/06/2013 <u>Solution injectable 15mg/0,3mL</u> : 03/07/2013 <u>Solution injectable 20mg/0,4mL, 25mg/0,5mL</u> : 12/07/2013 <u>Solution injectable 7,5mg/0,15mL</u> : 18/06/2013	<u>Solution injectable 1g/10mL</u> : 25/01/1999 <u>Solution injectable 5g/50mL, 50mg/2mL, 500mg/20mL</u> : 19/01/1998

Nom commercial	Méthotrexate Biodim®	Méthotrexate Mylan®	Ledertrexate®
DCI	méthotrexate		méthotrexate
Forme pharmaceutique et dosage	Solution injectable 25mg/1mL et 5mg/2mL	Solution injectable 100mg/mL, 2,5mg/mL, 25mg/1mL et 50mg/2mL	Solution injectable 50mg/2mL
Procédure d'enregistrement	Procédure nationale	Procédure nationale	Procédure nationale
Titulaire d'AMM / Exploitant	BIODIM	MYLAN SAS	BIODIM
Date d'obtention de l'AMM	<u>Solution injectable 25mg/1mL</u> : 15/11/1973 <u>Solution injectable 5mg/2mL</u> : 25/07/1977	<u>Solution injectable 100mg/mL</u> : 01/01/2001 <u>Solution injectable 2,5mg/mL, 25mg/1mL, 50mg/2mL</u> : 10/10/2001	25/07/1977
Date de commercialisation en France	<u>Solution injectable 25mg/1mL</u> : 19/06/1974 <u>Solution injectable 5mg/2mL</u> : 19/01/1973	01/01/2002	19/01/1973

1 – Introduction

Le méthotrexate (MTX) est un agent cytostatique utilisé à forte dose en oncologie ou à faible dose hebdomadaire en rhumatologie et en dermatologie. Son utilisation hors AMM dans les grossesses extra-utérines (GEU) s'est développée en France depuis les années 1980. En 2003, le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) a émis des recommandations proposant l'utilisation du MTX dans la GEU dans certaines conditions obstétricales.

La grossesse extra-utérine :

La localisation des GEU est principalement tubaire (95% des cas) mais peut également être ovarienne (2%), abdominale, cervicale...

L'incidence des GEU est de 12 à 14/1000 grossesses.

Les facteurs de risque sont notamment les infections pelviennes, la consommation de tabac, des antécédents de chirurgie tubaire, la stimulation de l'ovulation, une contraception par dispositif intra-utérin ou par traitement microprogestatif.

Le traitement des GEU reposait auparavant sur une salpingectomie en cas de grossesse tubaire. Par la suite des techniques chirurgicales de conservation tubaire ont été développées puis la notion de possibilité de traitement médical a été proposée et étudiée par plusieurs équipes au niveau international avec différents protocoles d'utilisation. L'utilisation du MTX hors AMM dans la GEU s'est alors développée en France sans réel consensus sur les conditions d'utilisation.

Les effets indésirables (EI) engendrés par le MTX dans le cadre de ses indications sont bien connus contrairement à ceux rencontrés dans le traitement des GEU. Le MTX est par ailleurs un agent tératogène reconnu. Suite au signalement de cas d'effets indésirables graves lors de son utilisation dans la GEU, la Direction de la Surveillance de l'ANSM a demandé la réalisation d'un point. Une réflexion sur la pertinence de l'encadrement de cette pratique par une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) a également été initiée au sein de la direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, urologie, gynécologie.

5 – Discussion et conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance

Les membres du comité technique remarquent que l'utilisation du MTX dans les GEU semble fréquente et qu'il y a peu de cas d'effets indésirables maternels rapportés.

Suite à une question des membres du CTPV concernant les conséquences à long-terme sur la fertilité, les CRPV rapporteurs précisent que les données de la littérature sont en faveur d'un risque identique entre un traitement chirurgical conservateur et un traitement médical de la GEU par du MTX.

Les membres du CTPV s'interrogent sur l'absence d'utilisation d'acide folinique dans les protocoles monodoses qui pourrait éviter la survenue de certains effets indésirables. Les CRPV rapporteurs expliquent que les recommandations émises par les sociétés savantes de gynécologie obstétrique jugent son utilisation non-utile au vu des doses administrées.

Les membres du CTPV s'interrogent également sur le délai acceptable entre l'administration du MTX pour GEU et une nouvelle conception car les données disponibles (RCP français, RCP européen, avis du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) ne sont pas homogènes. En 2010, le groupe de travail Grossesse s'était positionné dans le cadre de l'utilisation du MTX dans les indications en rhumatologie et avait estimé qu'un intervalle de 3 mois était suffisant entre sa dernière administration et une nouvelle conception. Depuis, d'autres études ont été publiées et au vu de ces nouvelles données, le comité technique souhaite que cette question soit réévaluée par groupe de travail Grossesse.

La question de la reconstitution du MTX a été évoquée. Le point « 4.2 Posologie et mode d'administration » des RCP des spécialités de MTX injectable à reconstituer répond à cette interrogation en précisant que la préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être réalisée dans un local de préparation réservé à cet usage par un personnel spécialisé et entraîné. Certains membres font remarquer que toutes les maternités ne possèdent pas de PUI permettant la reconstitution. Les rapporteurs précisent que dans ce cas, les pharmacies peuvent organiser la sous-traitance de ces préparations et que certains services utilisent des seringues pré-remplies (Metoject®).

Les membres du CTPV approuvent la proposition d'élaboration d'une RTU et souhaitent que les rapporteurs participent à son élaboration. Les autres propositions des rapporteurs sont également approuvées.

L'avis du comité technique de pharmacovigilance a été rendu à l'unanimité.

Nom du dossier		Suivi national de pharmacovigilance du Valdoxan (agomélatine)
Dossier thématique		<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)		<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)		<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants	
CRPV en charge du dossier	CRPV de Dijon	

Références documentaires

Présentation et rapport d'expertise du CRPV de Dijon

Suivi national de pharmacovigilance du Valdoxan (agomélatine)

Nom commercial	Valdoxan®
DCI	Agomélatine
Formes pharmaceutiques	Comprimé pelliculé 25 mg
Classe pharmacologique	Autres antidépresseur
Procédure d'enregistrement	Centralisée (Rapporteur : Norvège / Co-rapporteur : Suède)
Date d'obtention de l'AMM	19 février 2009
Date de commercialisation en France	28 mai 2010
Titulaire de l'AMM	Les Laboratoires Servier
Avis de la transparence	SMR important ASMR IV

1-Introduction

L'agomélatine est le premier représentant de la classe des antidépresseurs agonistes mélatoninergique (récepteurs MT₁ et MT₂) et antagonistes du sous type 5HT_{2c} des récepteurs de la sérotonine

Valdoxan® a obtenu une AMM européenne (procédure centralisée) le 19 février 2009 et a été commercialisé en France le 28 mai 2010. Il est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte. Il fait l'objet d'un plan de gestion de risques (PGR) européen. Le principal risque identifié est la toxicité hépatique. Les risques potentiels sont les réactions cutanées et les comportements suicidaires. Dans le prolongement du PGR européen, l'ANSM a mis en place une surveillance de pharmacovigilance renforcée avec un suivi national de pharmacovigilance en juin 2009.

Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Bourgogne, en charge de ce suivi, a présenté lors du Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) du 27 juin 2011 un point intermédiaire portant spécifiquement sur les événements suicidaires. Une seconde présentation faite le 8 novembre 2011 a porté sur l'ensemble des effets indésirables (EI) notifiés en France depuis le début de sa

commercialisation. Une troisième présentation le 21 mai 2013 portait sur l'ensemble des EI notifiés en France jusqu'au 1^{er} avril 2013. Le 14 octobre 2013, un point spécifique sur les atteintes hépatiques a été présenté. Cette cinquième présentation porte sur l'ensemble des EI graves notifiés en France entre le 1^{er} avril 2013 et le 1^{er} mai 2014.

2-Méthodes

L'analyse a été faite à partir :

- des cas graves enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance entre le 01/04/2013 et le 01/05/2014,
- de tous les cas graves français et des cas étrangers ciblés dans le PGR, notifiés aux Laboratoires Servier du 01/04/2013 au 01/05/2014.

3-Résultats et discussion

Au total, 102 cas graves ont été analysés, répartis comme suit :

	EI hépatiques	EI suicidaires	EI cutanés	Autres EI	TOTAL
Laboratoire	22	18	3	42	85
CRPV	7	4	1	5	17
TOTAL	29 (28.4%)	22 (21.6%)	4 (3.9%)	47 (46.1%)	102

Depuis le début du suivi, 362 cas graves français ont été analysés. Un quart des toxicités sont hépatiques (toxicité attendue et ciblée dans le PGR) et les autres toxicités les plus fréquemment rencontrées sont les troubles neuro-psychiatriques (52% des effets graves « divers »). Au total depuis le début du suivi national, 25 décès ont été rapportés en France: 20 suicides, deux dans les suites d'une toxicité hépatique, un dans les suites d'une hyponatrémie, une mort subite et un dans les suites d'une broncho-pneumopathie.

Affections hépatiques

La proportion de cas graves de toxicité hépatique rapportée au cours de la période couverte par ce rapport est comparable à celle des premiers rapports avec toutefois une tendance à la hausse (24% pour le premier rapport vs 27% pour le second et 28% pour le présent rapport). La description de ces cas reste en accord avec celle des précédents rapports et déjà établie pour l'agomélatine. D'après le dernier PSUR, l'incidence du nombre de cas (grave et non grave) notifié sur la période est supérieure à l'incidence cumulée. Depuis le point spécifique d'octobre 2013, aucun cas d'hépatite d'évolution fatale ou d'hépatite fulminante reliée à l'agomélatine n'a été rapporté en France, ou dans le monde. Les données de ce rapport ne modifient pas les conclusions des précédents rapports.

Affections suicidaires

Les événements suicidaires représentent environ 21% des cas graves rapportés, ce qui correspond à la proportion des rapports précédents (24% pour le premier rapport, 17% pour le second). Aucun cas de suicide par intoxication médicamenteuse volontaire avec prise d'agomélatine n'a été retrouvé. D'après le dernier PSUR, l'incidence du nombre de cas (grave et non grave) notifié est en baisse constante depuis la commercialisation du produit. A ce jour, aucune nouvelle donnée n'est apportée par ce rapport.

Affections cutanées

Les EI cutanés représentent moins de 5% des cas graves rapportés. Bien que rares, ils méritent de poursuivre le suivi.

Autres

Les EI graves les plus fréquemment rapportés sont les affections psychiatriques (26,8% des effets graves) et du système nerveux (25% des effets graves).

Les **convulsions** (8 cas français au total) doivent continuer à être surveillés.

Un seul nouveau cas d'**hyponatrémie** a été notifié. Cette toxicité, ciblée dans précédent rapport, mérite d'être suivi.

Un cas marquant de **thrombopénie** avait été présenté au CTPV de mai 2014. Un seul autre cas français avait été signalé dans le précédent rapport (purpura thrombopénique). Cet effet ne constitue pas un signal.

4-Conclusions

Les données analysées dans le cadre du suivi national au 01/05/2014 n'ont pas mis en évidence de nouvelles données de sécurité modifiant le profil de sécurité connu pour Valdoxan®.

Parmi les EI non listés, les hyponatrémies et les effets épileptogènes représentent un signal certain avec un potentiel de gravité à surveiller étroitement.

Propositions du CRPV Rapporteur :

Poursuite du suivi des EI graves français (focus sur les atteintes hépatiques, suicidaires, cutanées, hyponatrémies, effets épileptogènes) et des EIG étrangers (hépatiques, suicidaires et cutanés).

5-Discussion et conclusion du Comité Technique

Au vu des données présentées, le CTPV souhaite la poursuite du suivi national de Valdoxan® focalisé sur les EI graves ciblés dans le PGR ainsi que l'hyponatrémie et l'effet épileptogène. Le prochain rapport d'expertise du CRPV Rapporteur sera versé dans un an et uniquement présenté en CTPV si le Rapporteur estime que des données de sécurité ou des modifications du RCP nécessitent d'être discutées en séance.

L'avis du comité technique de pharmacovigilance a été rendu à l'unanimité.

Nom du dossier	Enquête de pharmacovigilance concernant l'évaluation de l'incidence des effets indésirables non hémorragiques graves des spécialités à base de fluindione, acénocoumarol et warfarine : propositions de lettre aux professionnels de santé suite à la présentation en comité technique de pharmacovigilance du 20 mai 2014
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie
CRPV en charge du dossier	CRPV de Lyon
Références documentaires	
Proposition de communication (ANSM)	
Enquête de pharmacovigilance concernant l'évaluation de l'incidence des effets indésirables non hémorragiques graves des spécialités à base de fluindione, acénocoumarol et warfarine : propositions de lettre aux professionnels de santé suite à la présentation en comité technique de pharmacovigilance du 20 mai 2014	
<p>Des éléments d'information ont été présentés aux membres du comité technique de pharmacovigilance (CTPV) concernant une future communication sur les risques d'atteinte immuno-allergique associés à l'utilisation de la fluindione (Préviscan®).</p> <p>Le CTPV a souhaité que ce document soit mis à disposition des CRPV pour commentaires et modifications. La version modifiée sera proposée à la Direction Produit.</p> <p>Les éléments clés de cette communication sont les suivants</p> <ul style="list-style-type: none"> • mise en garde sur le risque rare mais grave d'effet indésirable immuno-allergique retardé associé à l'utilisation de fluindione (Préviscan® 20 mg, comprimé quadrisécable), notamment à type de néphropathie tubulo-interstitielle aiguë et de DRESS syndrome (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques), manifestations survenant habituellement au cours des 3 premiers mois de traitement • recommandation aux professionnels de santé de privilégier la prescription de warfarine (Coumadine®) en première intention en cas de nouvelle indication d'un traitement anti-vitamine K (AVK) ou en cas de relais d'un traitement anticoagulant autre vers un AVK • recommandation sur le fait qu'il n'y a en revanche pas lieu de changer le traitement chez les patients recevant de la fluindione depuis plus de 3 mois et avec un INR bien équilibré, mais nécessité de prendre en compte ce risque dans la surveillance des patients <p>La communication précisera l'importance :</p> <ul style="list-style-type: none"> • d'évoquer le rôle potentiel de la fluindione en cas d'altération de la fonction rénale et/ou de manifestations immuno-allergiques, surtout dans les mois qui suivent l'initiation du traitement, • d'arrêter rapidement le traitement par fluindione dans ces circonstances et de le relayer par une autre AVK, de préférence la warfarine 	