

CT012013013
18/03/2013
Direction de la Surveillance
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
Dr. Evelyne Falip , Directrice de la Direction de la Surveillance

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012013013

Séance du 18 mars 2013 de 09h30 à 17h00 en salle 1 & 2

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé	Copie
Michel ANDREJAK	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Siamak DAVANI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Françoise HARAMBURU	Membre	<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 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marie-Laure LAROCHE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Louis MERLE	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Thierry VIAL	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"/>	
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Milou-Daniel DRICI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Thierry TRENQUE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eric BELLISSANT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Emmanuel OGER	Suppléant	<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"/>	
Claire GUY	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Martine TEBACHER-ALT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé	Copie
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Haleh BAGHERI	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hervé LE LOUET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Samy BABAI	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>	
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE (EFTEKHARI)	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sixtine GINISTY	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Michel BLOUR	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Françoise BAVOUX	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Frédérique BEAU-SALINAS	Expert invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Charlotte MULLER	Expert invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Michèle BOISDRON-CELLE	Expert invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE				
Patrick MAISON	Directeur Adjoint/Représentant de la vice-présidence	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Isabelle ROBINE	Chargé de mission au PRAC	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance				
Florence CARDONA	Chef du pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Christelle DESITTER	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Emilie VITTAZ	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dorothee DURAND	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nathalie GRENE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nicolas MARTIN-BRISAC	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Catherine PAUL	Stagiaire	<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"/>	
Carole FOSSET	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sylvie LERBOURS	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Véronique PIZZOGLIO	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Charlène BERTHET	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pôle Epidémiologie des produits de santé				
Christel SAUSSIER	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cédric COLLIN	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, NEPHROLOGIE.				
Emilie BRETON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Philippe FARFOUR	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Geneviève LEBBE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE.				
Françoise GOEBEL	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Luis MENDOZA	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé	Copie
Martin TRIBOUT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Solène VILLANOVA	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS				
Nathalie RICHARD	Directrice Adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sylvain GUEHO	Chef de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Catherine DEGUINES	Chef de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Laura ANDREOLI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Carine CONDY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mélanie LEPLAY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Arnaud BATZ	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Benjamin BURRUS	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES				
Dina SANCTUSSY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Violaine VERMILLARD	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Action	Avis EU nécessaire avant publication
1.	Introduction		
1.1	Adoption de l'ordre du jour	Pour adoption	
1.2	Adoption du compte-rendu du Comité technique de pharmacovigilance du 12/02/2013	Pour adoption	
2.	Dossiers Produits – Substances (National)		
2.1	Poudre d'opium, paracétamol, caféine	Pour avis	Non
2.2	Prasugrel	Pour avis	
2.3	Phosphate monosodique monohydrate, phosphate disodique anhydre	Pour avis	
3.	Tour de Table Point sur le déficit en dihydropyridine deshydrogénase et toxicité sévère du 5-Fluorouracile et de la capécitabine	Pour information	

Déroulement de la séance

Nom du dossier	Suivi national : paracétamol, Poudre d'opium et caféine			
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 NEURHO			
CRPV en charge du dossier	CRPV de Strasbourg			
Critères de passage				
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques				
<i>Retour du réseau de pharmacovigilance</i>				
Références documentaires				
Rapport d'expertise du CRPV de Strasbourg				
Suivi national de pharmacovigilance				
1. Introduction				
Noms commerciaux	LAMALINE, gélule	LAMALINE, suppositoire	LAMALINE 500mg/25mg, gélule	
DCI	Paracétamol (300mg) Poudre d'opium (10mg) Caféine (30mg)	Paracétamol (500mg) Extrait sec d'opium (15mg) Caféine (50mg)	Paracétamol (500mg) Poudre d'opium (25mg)	
ATC	N02BE51	N02BE51	N02BE51	
Forme pharmaceutique	Gélule	Suppositoire	Gélule	
Classe pharmacologique	Agonistes morphiniques	Agonistes morphiniques	Agonistes morphiniques	
Procédures d'enregistrement	Nationale	Nationale	Nationale	
Date de l'AMM	20/09/1999	20/09/1999	12/10/2010	
Titulaires de l'AMM	Abbott Products SAS	Abbott Products SAS	Abbott Products SAS	
Dates de commercialisation en France	17/01/2000	17/01/2000	Non commercialisé	
Condition de prescription et de délivrance	Liste II	Liste II	Liste II	
Posologies maximales	Nombres de prises quotidiennes maximales	10 gélules par jour	6 suppositoires par jour	4 gélules par jour
	Quantité de morphine quotidienne maximale	10mg	18mg	10mg
Indications	Traitement symptomatique des douleurs d'intensité	Traitement symptomatique des douleurs d'intensité	Traitement symptomatique de la douleur aiguë	

	modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls.	modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls.	d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques de palier 1 utilisés seuls.
--	--	--	--

Suite à la décision de la Commission européenne du 14 juin 2010, faisant suite à la réévaluation du rapport bénéfice- risque des spécialités contenant du dextropropoxyphène (DXP), l'ANSM a procédé le 1^{er} mars 2011, au retrait de ces spécialités en France. Dans ce contexte, afin d'estimer la sécurité d'emploi et les conséquences d'un report de prescription et à la suite de l'obtention de l'AMM d'une nouvelle spécialité LAMALINE® 500 mg/25mg, l'ANSM a décidé de mettre en place, le 8 Mars 2011, un suivi national de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance des spécialités LAMALINE®.

La LAMALINE® est disponible en France depuis 1953 mais sa composition a évolué. Les deux spécialités de LAMALINE® actuellement disponibles sont des associations de paracétamol, de poudre ou d'extrait d'opium et de caféine; elles sont commercialisées en France par les laboratoires ABBOTT. Ces spécialités ne sont commercialisées dans aucun autre pays de la communauté européenne.

En octobre 2010, une AMM nationale a été accordée à LAMALINE® 500mg/25mg gélule, association de 500 mg de paracétamol et de 25 mg de poudre d'opium, non commercialisée à la date de ce rapport.

Les spécialités LAMALINE® sont des médicaments inscrits sur la liste II.

Lors de la réévaluation du SMR le 23 mai 2012, la commission de Transparence a constaté qu'aucune nouvelle donnée clinique portant sur les formulations de LAMALINE®, gélule et suppositoire n'a été déposée alors que le titulaire de l'AMM s'était engagé à les fournir dans les 2 ans après l'obtention de l'AMM, en 1999.

Cependant, dans le même temps, les solutions alternatives étant réduites suite à l'arrêt de commercialisation du dextropropoxyphène (DXP), le SMR de ces spécialités est passé d'insuffisant à important le 23 Mai 2012.

Une analyse des chiffres de vente, exprimés en nombre de boîtes délivrées, a montré que les ventes de LAMALINE® suppositoire sont relativement stables durant toute la période du suivi, allant du 1^{er} janvier 2000 jusqu'au 31 décembre 2012. En revanche, les ventes de LAMALINE® gélule, stables jusqu'en 2008, augmentent nettement depuis 2009. Toutes spécialités confondues, les ventes ont été multipliées par 2 entre 2000 et 2009.

2. Méthodes

L'analyse a porté sur l'ensemble des cas graves enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) et ceux transmis par le laboratoire exploitant les AMM de LAMALINE®, sur la période allant du 1^{er} janvier 2000 jusqu'au 31 décembre 2012.

3. Résultats et discussion

Au total, 249 observations d'effets indésirables graves ont été évaluées (218 des CRPV, 31 du laboratoire), soit 416 effets indésirables. Dans les cas rapportés, l'âge moyen est de 64,2 +/- 22,7 ans (exclusion de 3 nouveau-nés et 1 fœtus) et 136 patients sont âgés de plus de 65 ans. Les patients sont de sexe féminin dans 75,5% des cas. Dans 193 cas (75 % des cas), l'hospitalisation est le critère de gravité. Les 15 cas de décès rapportés sont survenus chez des patients ayant des pathologies multiples et souvent polymédiqués. Dans les autres cas, l'évolution s'est faite vers la guérison sans séquelles dans 192 cas (80%). Dans 200 cas, l'administration est orale. La posologie quotidienne est respectée dans 90 % des cas pour les gélules et 88 % des cas pour les suppositoires. Les effets indésirables psychiatriques et neurologiques (souvent intriqués et difficiles à dissocier) ainsi que gastro-intestinaux sont les plus fréquents, suivis des effets indésirables cutanés et hépatobiliaires.

Affections gastro-intestinales

Sur les 56 cas (22,5% des observations) rapportés, on retrouve notamment 26 cas de pancréatites aiguës dont 11 où la LAMALINE® est le seul médicament imputé, 6 cas de douleurs abdominales et/ou de spasmes biliaires, 8 cas de vomissements, et 9 cas de constipation/syndrome occlusif.

Un dysfonctionnement du sphincter d'Oddi, connu avec les opioïdes, pourrait expliquer les tableaux de pancréatite aiguë et de spasmes biliaires. Le rôle d'un surdosage en paracétamol dans la survenue de pancréatite aiguë est également soupçonné dans 3 cas.

Ces différents effets indésirables, pourtant bien connus des opioïdes, et en particulier les spasmes biliaires ne figurent pas dans le RCP des spécialités commercialisées, mis à part la mention « majoration d'une tendance à la constipation ».

Affections psychiatriques

Quarante cinq cas (15,6% des observations) ont été rapportés, dont 41 cas de confusions et/ou d'hallucinations (dans 10 cas LAMALINE® est le seul médicament suspect), essentiellement chez des sujets âgés (âge médian = 85 ans). Une polymédication, en particulier la coprescription de psychotropes, apparaissant comme un facteur de risque. Les confusions et/ou hallucinations ne sont pas mentionnées dans le RCP des spécialités commercialisées.

Affections du système nerveux central

Les 33 cas observés (13,3% des observations) comportaient notamment 8 cas de chute, malaise ou perte de connaissance présumés d'origine neurologique, 8 cas de somnolence et 8 cas de coma. Comme pour les effets psychiatriques, une prédominance des sujets âgés, souvent polymédiqués est observée. Ces manifestations ne sont pas décrites dans le RCP des spécialités commercialisées

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Parmi les 29 cas rapportés (11,6% des observations), 13 cas rapportent des effets indésirables listés dans les RCP (érythème, rash cutané, éruption et urticaire). Les 16 cas d'effets indésirables non listés comportent 3 cas de DRESS, 6 cas de toxidermie bulleuse dont 1 décès, 2 cas d'éruptions pustuleuses, 3 cas de vascularites et 2 cas de purpura. Parmi ces 16 cas, on retrouve un autre médicament suspect d'imputabilité bibliographie supérieure dans 15 cas et un cas est mal documenté. Ces cas ne permettent pas de faire ressortir le rôle de la LAMALINE®.

Affections hépatobiliaires

Sur les 25 observations (10% des observations) d'affections hépatobiliaires rapportées, on retrouve 16 cas d'atteinte hépatique aiguë cytolytique, 3 cas d'hépatite fulminante (19/25 soit 76% des cas rapportés dans ce SOC), 3 cas d'augmentation des enzymes hépatiques et 1 cas de cirrhose. Dans 50% des cas rapportés, le traitement associé comportait un ou plusieurs autres médicaments contenant du paracétamol. Un contexte de surdosage en paracétamol est retrouvé dans 7 cas. Les RCP des spécialités Lamaline® font mention des symptômes liés au surdosage en paracétamol mais aucune mention ne figure concernant le risque lié à l'association avec d'autres spécialités contenant du paracétamol dans la rubrique 4.4.

Affections du rein et des voies urinaires

Parmi les 12 cas rapportés, on retrouve 5 cas d'insuffisance rénale aiguë, mais toujours en association à un AINS et 6 cas de rétention urinaire. Ce dernier effet indésirable n'est pas mentionné dans le RCP alors qu'il s'agit d'un effet prévisible des opiacés.

Affections hématologiques

Pour les effets indésirables hématologiques, on retiendra 6 cas de neutropénie avec des médicaments associés suspects. Le RCP actuel des spécialités commercialisées fait apparaître le risque de thrombopénie, mais ne mentionne pas celui de leucopénie ou neutropénie listé dans les spécialités à base de paracétamol.

4. Conclusions et propositions du Rapporteur

L'augmentation des notifications d'effets indésirables graves sous LAMALINE® est plus particulièrement observée entre 2008 et 2011 (+66%), parallèlement à l'augmentation des ventes pour la même période. Cette augmentation des ventes est plus prononcée de 2010 à 2011 (+25%), et s'accompagne d'une augmentation de notification de cas graves (+45%).

Le suivi national de pharmacovigilance de la Lamaline® confirme globalement les effets indésirables graves attendus avec ses principes actifs.

Néanmoins, la rubrique 4.8. "effets indésirables" est extrêmement succincte et ne comporte ni les pancréatites, ni les douleurs abdominales évoquant un spasme du sphincter d'Oddi, ni les nausées et vomissements, ni les effets indésirables psychiatriques et neurologiques, des voies urinaires et hématologiques. De plus, aucune mention ne figure dans les mises en garde concernant les risques liés en cas d'association à d'autres spécialités contenant du paracétamol et/ou des morphiniques.

Propositions du rapporteur :

- Mise à jour des rubriques 4.2 à 4.9 des RCP des spécialités Lamaline®.
- Inscription sur la liste I comme les analgésiques morphiniques de palier II.
- Envoi d'un courrier d'information destiné aux professionnels de santé rappelant le bon usage des analgésiques.
- Entamer une réflexion sur la prise en charge de la douleur et tout particulièrement chez la personne âgée.

5. Discussion et conclusions du Comité technique

Le report des prescriptions de dextropropoxyphène sur les spécialités de même classe pharmacothérapeutique comme la LAMALINE® s'est accompagné d'une augmentation des ventes et des notifications d'effets indésirables graves de celle-ci. L'ANSM a rappelé les conclusions du suivi d'addictovigilance de la LAMALINE® présenté au comité des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) le 22 novembre 2012. Ce comité a conclu à l'absence de signal de pharmacodépendance, les abus/addiction semblaient majoritairement dus à une prise en charge insuffisante ou inadaptée de la douleur. Une réflexion sur la prise en charge de la douleur doit être entamée, tout particulièrement chez le sujet âgé. Le pôle épidémiologie de l'ANSM a présenté au comité des données issues de la base EGB, montrant que les prescriptions de LAMALINE® pour un traitement à long terme (prescrite plus de 3 fois) représentaient moins de 10% du total des prescriptions en ville.

Lors de l'octroi de l'AMM, le laboratoire s'était engagé à retirer du marché la forme LAMALINE® gélule actuelle lors de la commercialisation de la nouvelle forme LAMALINE (contenant 500 mg de paracétamol, et 25 mg de poudre d'opium) afin d'éviter toute confusion et tout risque d'erreur médicamenteuse, lié à la présence conjointe sur le marché de 2 spécialités sous forme de gélule aux dosages et compositions différents. L'ANSM a informé les membres du comité technique que le laboratoire ABBOTT ne souhaitait plus retirer du marché l'ancienne formulation de Lamaline® gélule contenant de la caféine :

- du fait de l'attribution récente d'un SMR « important » à cette spécialité,
- du fait que la nouvelle spécialité Lamaline® (500 mg/ 25 mg) non encore commercialisée possède une indication limitée à la douleur aiguë.

Les membres du comité technique ont manifesté leur grande inquiétude quant au risque de confusion qu'engendrerait la commercialisation conjointe de 2 formulations différentes de Lamaline® gélule.

Les éventuelles modifications des conditions de prescription et dispensation de ces spécialités (passage sur liste I) ont été discutées. Ce listage ne pouvant être établi qu'à partir d'arguments justifiant cette décision, l'ANSM doit étudier les critères selon lesquels la LAMALINE® pourrait être inscrite sur la liste I.

Les membres du Comité Technique ont proposé une mise à jour des RCP des spécialités Lamaline® selon les propositions du CRPV rapporteur. Ces propositions de modification devront être harmonisées aux autres spécialités associant du paracétamol et un opioïde, et présentées sous forme d'un tableau. Ils proposent ensuite de transmettre ce dossier à la Commission Bénéfice/Risque.

L'ANSM a prévu d'organiser rapidement une réunion de travail avec le CRPV de Strasbourg afin de faire un point sur les interrogations et inquiétudes soulevées lors du comité technique de pharmacovigilance. Le dossier Lamaline® sera rediscuté lors du comité technique d'avril au cours duquel sera faite une présentation globale portant sur l'évolution des ventes des antalgiques de palier II.

L'avis du Comité technique a été rendu à l'unanimité.

Note Post Comité technique :

A la date de publication de ce compte-rendu, les discussions entre l'ANSM et le laboratoire ABBOTT sont toujours en cours concernant les modalités de commercialisation de la nouvelle formulation de Lamaline® (500mg/25mg) et d'arrêt de la commercialisation de la formulation actuelle.

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance Prasugrel (EFIENT®)
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Direction Produit en charge du dossier	Direction CARDIO
CRPV Rapporteur	CRPV de Poitiers

Critères de passage

Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques

Retour du réseau de pharmacovigilance

Références documentaires

Rapport d'expertise du CRPV de Poitiers

Suivi national de pharmacovigilance

Nom commercial	EFIENT 10mg®
DCI	Prasugrel
Forme pharmaceutique	Comprimés pelliculés
Classe pharmacologique	Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue (B01AC22)
Procédure d'enregistrement	Centralisée (Danemark rapporteur)
Date d'AMM	25/02/2009
Date de commercialisation	06/01/2010
Titulaire de l'AMM	Laboratoire Lilly
SMR	Le service médical rendu est important. L'association prasugrel / acide acétylsalicylique n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association clopidogrel / acide acétylsalicylique pour le traitement des patients ayant un syndrome coronaire aigu devant être traités par intervention coronaire percutanée.

1- Introduction

Le prasugrel appartient à la famille des thiénopyridines. C'est un inhibiteur de l'activation et de l'agrégation plaquettaire par l'intermédiaire de la liaison irréversible de son métabolite actif aux récepteurs à l'ADP de type PY12 sur les plaquettes.

EFIENT®, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients avec un syndrome coronaire aigu (c'est-à-dire angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]) traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire ou retardée.

Le prasugrel (EFIENT® 10 mg) a initialement bénéficié d'une ATU puis a été commercialisé sur le marché français le 6 janvier 2010.

Ce premier point de pharmacovigilance analyse les données françaises depuis le début de la commercialisation de cette spécialité en France (06 Janvier 2010) jusqu'au 19 février 2013 et les données de pharmacovigilance européennes depuis l'autorisation européenne de mise sur le marché de cette spécialité (25 février 2009) jusqu'au 25 Aout 2012 (dernier PSUR soumis).

2- Méthode

Ont été analysés :

- les chiffres de vente fournis par le laboratoire,
- les observations issues de la notification spontanée, des essais cliniques et les publications en rapport avec les effets indésirables et provenant soit de la requête faite le 19 février 2013 dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), soit des requêtes propres au laboratoire,
- les articles récents issus de l'interrogation Medline.

3- Résultats

I/ Analyse des données françaises de pharmacovigilance

Sur les 37 mois de ce suivi, 114 cas d'effets indésirables graves ont été notifiés aux centres régionaux de pharmacovigilance (n=64) et au laboratoire (n=113 dont 63 doublons) par les professionnels de santé :

Sur ces 114 cas analysés, 108 ont été retenus pour l'analyse globale des effets indésirables.

Tableau 1 : synthèse des données de pharmacovigilance

Nature des cas	Décès	Mise en jeu du pronostic vital	Autres cas graves
Total	13	16	79
Age moyen	56	59	62
Nbre de femmes	3	3	15
Nbre d'hommes	10	13	64
Patients > à 75 ans	0	2	8
Patients < 60kg	0	1	3
Patients ayant une insuffisance rénale chronique	1	0	5
Délai de survenue de l'EI Minimum Maximum	26j 10h 4mois	30j 1jour 6mois	62j 12heures -
Type d'effets prédominants	Hémorragies gastro-intestinales et cérébrales	Hémorragies gastro-intestinales et cérébrales	Hémorragies
Co-morbidités Facteurs de risques	1 ou plusieurs	1 ou plusieurs	1 ou plusieurs

Les saignements rapportés sont essentiellement d'origine digestive ou intracrânienne. Les phénomènes allergiques ont déjà fait l'objet d'une modification du RCP. Les autres effets notifiés ne constituent pas un signal.

Les conditions de prescription restreintes chez les personnes de plus de 75 ans ou celles ayant un poids inférieur à 60 kg ont été confortées par deux études cliniques. Cependant, la prescription chez la personne de plus de 75 ans demeure, et est responsable d'effets indésirables de nature hémorragique principalement.

L'expérience clinique avec le prasugrel est limitée chez les patients avec une insuffisance rénale chez qui il est recommandé d'utiliser le prasugrel avec précaution en raison d'un risque accru de saignement. Ceci fait l'objet d'une mise en garde dans le RCP qui semble insuffisante. Dans le paragraphe « risque de saignement » des mises en garde de la rubrique 4.4 du RCP, les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère devraient être listés parmi les patients à risque hémorragique.

Les résultats de l'étude FAST MI sont rassurants et complètent le profil de sécurité du prasugrel. Les données françaises sont comparables aux données mondiales.

II/ Analyse des données de pharmacovigilance internationale

Sur la période allant du 25 février 2009 au 25 Aout 2012 (dernier PSUR soumis), 5142 cas ont été rapportés, dont 3055 sont issus de la notification spontanée. Un décès est rapporté dans 5.4% des cas (277 décès).

Population à risque	Nbre de patients ayant eu au moins un effet indésirable	Nbre d'effets indésirables	Nature de l'effet prédominant
Patients de plus de 75 ans	392* 75 à 93 ans	659	Hémorragies
Patients de moins de 60kg	156*	241**	Hémorragies
Patients ayant une insuffisance rénale préexistante	170	-	Hémorragies
Patients ayant une insuffisance hépatocellulaire préexistante	16	20	Hémorragies

* non précisé sur la période couverte par le PSUR 7

** non précisé sur la période couverte par les PSURs 1 (25.02.2009 – 25.08.2009) et 7 (26.02.2012 – 25.08.2012)

Au cours du suivi, les effets indésirables « réactions d'hypersensibilité incluant angioedème », « thrombocytopenie » et « purpura thrombocytopenique thrombotique » ont été ajoutés en rubrique 4.4 et 4.8 du RCP d'Efient®.

Les risques potentiels de cancer colorectal, d'hémorragie intraoculaire, de phototoxicité, d'insuffisance hépatocellulaire et de neutropénie ainsi que l'utilisation hors AMM d'Efient® font l'objet d'une surveillance particulière, au niveau européen.

4- Conclusion du rapporteur

La connaissance du profil de tolérance du prasugrel et sa place dans la stratégie thérapeutique progressent. Les effets indésirables décrits sont ceux attendus en raison des propriétés pharmacologiques.

Le rapporteur propose :

- une actualisation de la fiche du PGR sur le site de l'ANSM,
- la poursuite du suivi national jusqu'à la publication des différentes études du PGR, plus particulièrement les études à partir des registres hospitaliers et des bases de données.
- que la rubrique « mise en garde et précautions d'emploi » du RCP soit plus précise concernant les patients ayant une insuffisance rénale.

Par ailleurs, le CRPV souhaite désormais, pour faciliter son travail d'analyse, que le laboratoire :

- envoie mensuellement les fiches CIOMS des cas graves et non graves accompagnées d'un tableau récapitulatif des cas selon un modèle défini par le CRPV ;
- envoie les résultats des études PASS dans leur intégralité dès que disponibles et accompagnés d'un tableau récapitulatif synthétique ;
- justifie le mode de calcul des patients exposés.

5- Discussion et conclusion du comité technique

Efient® (prasugrel) est une spécialité enregistrée en procédure centralisée. Le comité technique souhaite qu'au cours de l'évaluation européenne du prochain PSUR, la France propose de renforcer la rubrique 4.4 « mise en garde » pour les patients ayant une insuffisance rénale. D'autre part, le comité technique souhaite qu'un courrier soit envoyé au Laboratoire Lilly afin de formaliser avec lui les conditions de la poursuite du suivi (tableaux récapitulatifs, synthèses) qui permettront de faciliter le

travail d'analyse du CRPV.

La spécialité Efient 5mg a une AMM centralisée mais n'est pas commercialisée en France.

Par ailleurs, il a été signalé par l'ANSM que l'ensemble des fiches PGR étaient en cours d'actualisation et que ces actualisations seraient très prochainement diffusées sur le site Internet de l'ANSM.

Le Comité Technique est favorable à la poursuite du suivi selon les nouvelles conditions précédemment définies.

L'avis du Comité technique a été rendu à l'unanimité.

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance COLOKIT® (Phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique anhydre)
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Direction Produit en charge du dossier	Direction INFHEP
CRPV Rapporteur	CRPV de Tours

Critères de passage

Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques

Retour du réseau de pharmacovigilance

Références documentaires

Rapport d'expertise du CRPV de Tours

Suivi national de pharmacovigilance

Nom commercial	COLOKIT®
DCI	Phosphate monosodique monohydraté et phosphate disodique anhydre
Forme pharmaceutique	Comprimé
Classe pharmacologique	Laxatif osmotique (code ATC: A06AD)
Procédure d'enregistrement	Nationale
Date d'AMM	18/03/2010
Date de commercialisation	15/09/2010
Titulaire de l'AMM	Laboratoires Mayoly-Spindler
SMR/ASMR	SMR: important, ASMR V

1- Introduction

Colokit® (phosphate monosodique monohydraté et phosphate disodique anhydre) est un laxatif osmotique indiqué chez l'adulte en lavage colique avant chirurgie ou explorations endoscopiques ou radiologiques coliques. Il est commercialisé en France depuis le 15 septembre 2010. Un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place et confié au CRPV de Tours le 16 décembre 2010.

Les risques importants identifiés dans le plan de gestion des risques (PGR) sont les troubles hydro-électrolytiques, les atteintes rénales à type d'insuffisance rénale aiguë et de néphrocalcinose, les lésions superficielles de la muqueuse gastrique, les réactions d'hypersensibilité et les troubles cardiaques (allongement du QT, arythmies). Les risques potentiels importants sont le mésusage portant sur l'indication, le non-respect d'une contre-indication, ou le non respect du schéma d'administration (quantité minimale de boissons claires à absorber et intervalle entre les prises de comprimés).

Le PGR comprend, outre le suivi national de pharmacovigilance :

- une lettre d'information adressée en septembre 2010 aux gastroentérologues les informant des conditions de bon usage et des risques liés à l'utilisation du médicament,
- une fiche remise par le gastroentérologue au patient le jour de la prescription de Colokit® (pour y noter l'heure et la quantité de liquide ingérée),
- une étude d'évaluation des conditions d'utilisation et de sécurité d'emploi de Colokit® en vie réelle en France (étude USCOL).

Le CRPV de Tours en charge du suivi national de pharmacovigilance a présenté le bilan des données de pharmacovigilance 27 mois et demi après le début de la commercialisation en France. Cette présentation a été complétée par une présentation par l'ANSM des résultats de l'étude USCOL.

2. Données du suivi national de pharmacovigilance

2.1. Matériel et méthode

Tous les cas d'effets indésirables graves et non graves pour lesquels Colokit® était imputé suspect et saisis dans la base nationale de pharmacovigilance entre septembre 2010 et le 31 décembre 2012 ont été analysés. Les cas graves et gastro-intestinaux non graves (fiches CIOMS) ainsi que les autres cas non graves (line-listing) déclarés à la firme ont également été analysés.

2.2. Résultats

- Effets indésirables

Sur les 185 observations d'effets indésirables déclarées, 35 sont graves (19%) (15 aux CRPV, 14 à la firme, 6 doublons) et 150 non graves (81%) (139 à la firme, 11 aux CRPV). Une grossesse exposée au 1er trimestre et d'évolution inconnue a en outre été déclarée.

Les effets indésirables graves rapportés sont gastro-intestinaux n=15 (42% des EI graves), métaboliques n=9 (26%), cardiaques n=5 (14%), rénaux n=3 (9%), allergiques n=2 (6%) et neurologiques n=1 (3%). Les effets indésirables non graves sont très majoritairement gastro-intestinaux n=137 (90% des EI non graves), puis allergiques n=8 (5%), neurologiques n=3 (2%), cardiaque n=1 (<1%), métabolique n=1 (<1%).

Les troubles électrolytiques, de faible incidence (4/100 000) sont généralement graves (90%) avec le plus souvent une hyponatrémie majeure (113 à 127 mmol/l) fréquemment compliquée de troubles neurologiques.

Les troubles cardiaques sont surtout à type de fibrillation auriculaire (de novo ou aggravée), possiblement favorisée par l'hypervolémie et/ou une hypokaliémie modérée.

Les effets digestifs sont fréquents (70/100 000) mais rarement graves (10%), le plus souvent à type de gastrites antro-fundiques, souvent érosives ou nécrotiques, parfois ulcérées, symptomatiques ou non, d'évolution favorable spontanément ou après traitement. Parmi les cas graves, un facteur favorisant potentiel a été retrouvé chez 8 des 11 patients : gastrite, dyspepsie, épigastralgies chroniques (4 fois), antécédent d'ulcère gastro-duodéal (1 fois), prise concomitante d'AINS ou d'acide acétylsalicylique (2 fois), prise modérée d'alcool chez un patient qui s'était en outre allongé juste après la prise des comprimés (1 fois). Parmi les cas non graves, les patients avaient des antécédents ou des pathologies gastro-duodénales évolutives dans 31 cas (gastrite, gastrite chronique, reflux gastro-duodéal, endobrachyoesophage, ulcère gastroduodéal, kyste ou polype gastrique, gastrectomie pour cancer gastrique) et 7 fois d'autres facteurs de risque (tabac, alcool, acide acétylsalicylique). Des lésions recto-coliques, aphtoides, à type de colite érosive ou ulcérée, souvent non graves, sont également rapportés mais d'analyse délicate en l'absence de renseignement sur l'indication de la coloscopie.

Les effets indésirables de type allergique sont rares (3,6/100 000 pour les non graves, 0,9/100 000 pour les graves). Ils sont évocateurs le plus souvent d'une hypersensibilité immédiate, possiblement liée à un excipient, le macrogol.

2.3. Conclusion du rapporteur

Ce suivi a permis d'identifier 3 effets indésirables particuliers par leur gravité, leur fréquence ou leur caractère inattendu : les gastrites et ulcérations gastriques et les colites ; les hyponatrémies sévères compliquées de troubles neurologiques et les réactions aiguës d'hypersensibilité possiblement secondaires à la présence de macrogol dans les excipients.

Il est à noter que les conclusions de la demande de modification de l'information médicale (DMI) portant sur les effets gastriques, déposée par la firme à la demande de l'ANSM et également analysée par le CRPV de Tours, sont rendues en parallèle de ce rapport, à savoir un avis favorable à l'ajout dans la rubrique effets indésirables du RCP de la mention de lésions gastriques à type de gastrite érythémateuse et/ou d'ulcérations gastriques superficielles à fond nécrotique.

Au vu des données du suivi national de pharmacovigilance, le CRPV rapporteur propose de mettre à jour l'information contenue dans le RCP de Colokit®. Les modifications proposées sont les suivantes :

- Ajout à la rubrique « Effets indésirables » de :
 - « hyponatrémie éventuellement compliquée de troubles neurologiques à type de confusion ou de convulsions »
 - « gastrite, ulcération gastrique » (proposé dans la DMI)
 - « urticaire, œdème de Quincke et choc anaphylactique », le terme « réactions d'hypersensibilités » étant trop vague.

- Ajout à la rubrique « contre indications » de :
 - « allergie au macrogol plutôt que « allergie aux excipients » (l'autre excipient étant du stéarate de magnésium, non connu comme à l'origine d'allergie).

Par ailleurs, la poursuite de ce suivi national est nécessaire, axé en particulier sur les troubles métaboliques symptomatiques, les troubles du rythme, les colites avec des lésions différentes des lésions aphtoïdes déjà mentionnées dans le RCP.

3. Point sur les résultats de l'étude USCOL

L'étude USCOL est une étude observationnelle, prospective, longitudinale et nationale ayant pour objectif principal de décrire en situation réelle les modalités d'utilisation de Colokit® en France.

Note post Comité technique :

Dans la mesure où les résultats de l'étude USCOL ne sont que des résultats partiels, ils ne peuvent, pour l'instant, faire l'objet d'une publication.

4- Discussion et conclusion du Comité technique

Les effets indésirables gastriques représentent la majorité des effets indésirables graves et non graves rapportés avec Colokit®.

Les membres du comité technique ont particulièrement discuté les effets indésirables soulignés par le CRPV rapporteur à savoir les gastrites/ulcérations gastriques, les hyponatrémies et les réactions allergiques.

Parmi les cas rapportés de gastrites et/ou d'ulcérations gastriques, l'analyse du respect des modalités de prises n'a pas fait ressortir d'anomalies particulières. Un facteur de risque (antécédent de pathologie gastroduodénale, médicament gastrotoxique ou consommation d'alcool) est présent dans 3/4 des cas graves et 1/4 des cas non graves. Des pratiques différentes entre la France et les USA (certains cas français ayant été diagnostiqués lors d'une gastroscopie couplée à une coloscopie), pourraient expliquer l'absence d'effet indésirable gastrique rapporté avec Osmoprep®, spécialité identique à Colokit® commercialisée aux USA. Récemment, une étude in vivo non publiée des effets de Colokit® sur la muqueuse gastrique de porc a révélé qu'une application de 90 minutes de Colokit® induisait des lésions superficielles, sans modifications histologiques et d'évolution spontanément favorable en 3 jours.

Les résultats de l'étude d'utilisation présentée confirment le profil de sécurité de Colokit® souligné dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance.

Bien que des préoccupations existent quant au profil de sécurité d'emploi de ce médicament, Colokit® représente une alternative à la prise orale de la préparation à base de phosphate de sodium en solution ou de polyéthylène glycol, dont le recours n'est pas toujours envisageable en pratique clinique (volume de liquide pouvant être important et donc particulièrement difficile à ingérer).

Les membres du comité technique de pharmacovigilance sont d'accord avec les propositions du CRPV rapporteur concernant d'une part la poursuite du suivi national de pharmacovigilance suivant les modalités précisées par le CRPV et d'autre part la mise à jour du RCP de Colokit®.

Concernant les modifications à intégrer dans le RCP, les membres du comité technique:

- émettent un avis favorable pour l'ajout des libellés proposés par le rapporteur dans la rubrique « Effets indésirables »,
- proposent de modifier le libellé à ajouter dans la rubrique « Contre-indications » afin de mentionner les allergies « *aux excipients en particulier au macrogol* ».

Les modifications proposées par le comité technique de pharmacovigilance pourront être mises en œuvre dans le cadre de la DMI actuellement en cours d'évaluation.

L'avis du Comité technique a été rendu à l'unanimité.

Tour de table	Point sur déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD) et toxicité sévère du 5-fluorouracile et de la capécitabine
<p>Présentation de la problématique : Des cas fatals par surexposition en lien avec un défaut de métabolisation ont été notifiés chez des patients traités par 5-fluorouracile ou par capécitabine, et présentant un déficit en DPD. Ce profil est connu mais nécessite d'être mieux prévenu. Des tests géno/phénotypiques sont en cours de développement.</p> <p>Conclusions du Comité technique :</p> <p>Les RCPs des spécialités à base de 5-FU doivent être harmonisés et actualisés rapidement afin de mettre à jour la fréquence du déficit total en DPD dans la population générale (0,1% au lieu de 0,01% actuellement).</p> <p>Une communication sur le risque lié au déficit en DPD chez les patients candidats à un traitement à base de 5-FU ou de capécitabine, et sur l'existence de tests de dépistage est nécessaire. Un groupe de travail avec des représentants de l'ANSM, de l'INCA et des spécialistes des disciplines concernées (biologistes) sera mis en place.</p>	