



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

**Direction de l'Évaluation  
des Médicaments et des Produits Biologiques  
Département de Pharmacovigilance**

Saint-Denis, le 27 Mars 2012

**COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE**

**Compte rendu de la réunion du mardi 24 janvier 2012**

**Étaient présents :**

**Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :**

M. CARON (président)  
M. VIAL (vice-président)  
Mme ANGLADE (représentant de la Direction Générale de la Santé)  
Mme FALIP (représentante de la Direction Générale de l'Afssaps)  
M. ANDREJAK (suppléant de M. ESCHALIER)  
M. BERNARD  
M. CARLIER  
M. CHENIQUE  
Mme DUGAST  
M. GALEZOWSKI  
M. GIROUD  
Mme GUY  
M. HAZEBROUCQ  
Mme HILL (suppléante de M. LIEVRE)  
M. JACQUES  
M. JAVAUDIN  
Mme JEAN-PASTOR  
Mme JONVILLE-BERA  
Mme LAINE-CESSAC  
Mme LAROCHE  
Mme LEMER  
M. MEILLIER (suppléant de Mme PAULMIER-BIGOT)  
M. MERLE  
M. MONTASTRUC  
Mme PERAULT-POCHAT  
M. SAILLER  
M. SAVIUC  
Mme SGRO  
M. TESTE

**Membre suppléant présent :**  
M. WESTPHAL

**CRPV :**  
Mme DURRIEU  
Mme PETITPAIN

**EXPERT :**  
M. ROBLIN

## DOSSIERS TRAITES PAR LABORATOIRES

SERVIER : Stablon® (Tianeptine) : Bilan des données de pharmacovigilance dans le cadre de la réévaluation du rapport bénéfice/ risque

PFIZER : Suivi national de Zyvoxid® (linezolid)

BIOGARAN : Enquête officielle de pharmacovigilance concernant Nicorandil et le risque d'ulcérations

MERCK SANTE: Enquête officielle de pharmacovigilance concernant Nicorandil et le risque d'ulcérations

SANOFI AVENTIS : Enquête officielle de pharmacovigilance concernant Nicorandil et le risque d'ulcérations

## **GESTION DES CONFLITS D'INTERETS**

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance de la commission nationale de pharmacovigilance du 24 janvier 2012.

## TABLE DES MATIERES

I - INTRODUCTION ET ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA CNPV DU 22/11/2011 .....	6
II - SUIVI DU RISQUE DE CANCER A LONG TERME SOUS PROTOPIC® 0,03% ET 0,1% POMMADE (TACROLIMUS).....	7
III - REEVALUATION DU BENEFICE/RISQUE DE STABLON® (TIANEPTINE) : BILAN DES DONNEES DE SECURITE D'EMPLOI (1989-2011) .....	9
IV - SUIVI NATIONAL DE ZYVOXID® (LINÉZOLIDE) : .....	13
V - ENQUETE OFFICIELLE SUR NICORANDIL ET RISQUE D'ULCERATIONS .....	17
VI - QUESTIONS DIVERSES : LEVOTHYROXINE ET METHADONE .....	20

## I - INTRODUCTION ET ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA CNPV DU 22/11/2011

Le compte-rendu de la CNPV du 22 novembre 2011 a été adopté avec les modifications suivantes :

- **Dans** « *Enquête officielle de pharmacovigilance relative aux dérivés ergotés et risque de fibrose et de valvulopathies cardiaques* » :

- **Intégrer, dans les tableaux récapitulatifs, une ligne concernant l'action sur les récepteurs 5 HT<sub>2B</sub>.**
- **Joindre, en annexe, le résumé des caractéristiques pharmacodynamiques communes à certains dérivés de l'ergot de seigle préparé par le CRPV de Grenoble.**

- **Page 42, ligne 44, remplacer** « *afin de rappeler les conditions de prescription, de délivrance et d'utilisation du méthylphénidate, ainsi que les recommandations de surveillance de ses effets indésirables* » **par** « *afin de rappeler les conditions de prescription, de délivrance et d'utilisation du méthylphénidate, ainsi que ses effets indésirables et les recommandations de surveillance de ses effets indésirables* »

## II - SUIVI DU RISQUE DE CANCER A LONG TERME SOUS PROTOPIC® 0,03% ET 0,1% POMMADE (TACROLIMUS)

Nom du rapporteur : CRPV Centre Midi-Pyrénées

### 1 - Introduction

<b>Nom commercial</b>	PROTOPIC®
<b>DCI</b>	Tacrolimus
<b>Forme pharmaceutique</b>	0,03% et 0,1% pommade
<b>Classe pharmacologique</b>	Immunosuppresseur topique
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Européenne centralisée (Irlande comme pays rapporteur)
<b>ASMR/SMR</b>	<u>Traitement de la poussée de dermatite atopique</u> - Dermatite atopique modérée chez l'adulte et l'enfant : SMR insuffisant - Dermatite atopique sévère chez l'adulte : SMR modéré - Dermatite atopique sévère chez l'enfant : SMR faible - ASMR: Niveau IV dans la prise en charge des adultes atteints de dermatite atopique sévère du visage et du cou <u>Traitement d'entretien de la dermatite atopique</u> - Dermatite atopique modérée chez l'adulte et l'enfant : SMR insuffisant. - Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Astellas Pharma

Protopic® (tacrolimus) est un immunosuppresseur topique indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère :

- chez l'adulte et l'adolescent de plus de 16 ans (pommade 0,1% et 0,03%), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels (dermocorticoïdes) ;
- chez l'enfant à partir de 2 ans (pommade 0,03%) en cas de réponse inadéquate aux traitements conventionnels (dermocorticoïdes) ;
- chez l'adulte et l'adolescent de plus de 16 ans (pommade 0,1% et 0,03%) et l'enfant (pommade 0,03%) pour un traitement d'entretien en vue de prévenir les poussées et de prolonger les intervalles sans poussées chez les patients avec des exacerbations très fréquentes de la maladie (au moins 4 fois par an) qui ont eu une réponse initiale à un traitement par tacrolimus pommade 2 fois par jour pendant 6 semaines maximum (disparition ou quasi-disparition des lésions ou lésions légères).

Le dossier a été présenté et discuté à la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 22 novembre 2011. Le quorum n'ayant été réuni pour le vote, le dossier a été reprogrammé à la séance du 24 janvier 2012.

En complément des éléments présentés le 22 novembre 2011, les résultats d'une analyse comparant, sur la période du 01/01/2006 au 31/12/2010, le nombre de cas de lymphomes T cutanés observés chez les patients exposés au Protopic® par rapport au nombre de cas attendus ont été exposés (travail collaboratif Afssaps/CRPV Centre Midi-Pyrénées).

L'analyse a été réalisée en prenant en compte différentes hypothèses, d'une part, quant aux taux de notification des cas (variation du nombre de cas observés) et d'autre part, quant au taux d'incidence des lymphomes T cutanés chez le patient atteint de dermatite atopique (variation du nombre de cas attendus).

Dans ce suivi réalisé en collaboration avec le Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés, 4 cas de lymphomes cutanés ont été notifiés. Seuls les cas pour lesquels le diagnostic de lymphome cutané a été confirmé et l'exposition au Protopic® a précédé l'apparition du cancer ont été retenus pour l'analyse, soit 2 cas.

En considérant que le risque de survenue d'un lymphome cutané chez les patients atteints de dermatite atopique est le même que celui de la population générale (0,5 pour 100.000 habitants)<sup>1</sup> (hypothèse 1), le nombre de cas attendus a été estimé à 1,90. Sous l'hypothèse que le risque de survenue d'un lymphome cutané chez les patients

1 Grob JJ. Épidémiologie des lymphomes T cutanés. Ann Dermatol Venerol 2005;132:5S11-2

atteints de dermatite atopique est 2 fois supérieur à celui de la population générale<sup>1</sup> (hypothèse 2), le nombre de cas attendus serait de 3,90.

Au final :

En considérant un taux de notification de 100% et de 50% et quelle que soit l'hypothèse, l'analyse ne montre pas de différence significative entre le nombre de cas observés et le nombre de cas attendus.

Sous l'hypothèse 1, si l'on considère que seul un tiers des cas a été rapporté (taux de notification de 33,3%), le nombre de cas observés est statistiquement supérieur au nombre de cas attendus.

Sous l'hypothèse 2, le seuil de significativité est observé à partir d'un taux de notification 10%, soit un seul cas notifié pour 10 cas réellement observés.

Au vu des limites de l'analyse effectuée (peu de données sur l'incidence des lymphomes cutanés chez les patients atteints de dermatite atopique, pourcentage de sous-notification indéterminé, non standardisation sur l'âge), les résultats ne permettent pas de conclure.

### **Conclusion de la Commission Nationale de Pharmacovigilance**

Les membres de la CNPV ont voté :

1. A l'unanimité pour la poursuite du suivi national et la collaboration avec le Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés (GFELC) ainsi que l'amélioration de la fiche de recueil des données concernant les cas de lymphome cutané
2. A l'unanimité la restructuration du Résumé des Caractéristiques du Produit afin de :
  - réunir toutes les informations portant sur les risques de cancer dans la rubrique « Mises en garde »
  - d'intégrer les lymphomes et cancers cutanés rapportés après la mise sur le marché dans les troubles cutanés de la rubrique « Effets indésirables ».
3. A l'unanimité la diffusion d'une information auprès des professionnels de santé (prescripteurs et pharmaciens) sur les risques, le bon usage et les conditions de prescription et de délivrance de Protopic<sup>®</sup>.
4. A la majorité (26 voix pour, 1 abstention) la réévaluation du bénéfice/risque du Protopic<sup>®</sup> en fonction de l'âge et du degré de sévérité de l'indication (le bénéfice/risque pourrait être remis en cause en particulier dans l'indication dermatite atopique modérée et chez l'enfant).
5. A l'unanimité la nécessité d'un suivi des données de prescriptions à partir de l'Echantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB), sur un rythme annuel.

Les points 2 et 4 seront transmis au niveau européen. Le point 3 sera envisagé dans le cadre d'une communication européenne.

---

1 Arellano FM et al. Lymphoma among patients with atopic dermatitis and/or treated with topical immunosuppressants in the United Kingdom. J Allergy Clin Immunol 2009; 1111-1116

Arana A et al. Incidence of cancer in the general population and in patients with or without atopic dermatitis in the UK. Br J Dermatol 2010 a; 163: 1036-1043

Tennis P et al. Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors. Br J Dermatol 2011; 165: 465-473



### III - REEVALUATION DU BENEFICE/RISQUE DE STABLON® (TIANEPTINE) : BILAN DES DONNEES DE SECURITE D'EMPLOI (1989-2011)

CRPV rapporteur : CRPV de Nancy

<b>Nom commercial</b>	STABLON®
<b>DCI</b>	Tianeptine
<b>Forme pharmaceutique</b>	Comprimés enrobés 12.5 mg
<b>Classe pharmacologique</b>	Antidépresseur
<b>Procédure d'enregistrement</b>	AMM nationale dans 78 pays (dont 15 pays de l'Union Européenne) Date AMM = 06/02/1987 Date de commercialisation (France) = janvier 1989
<b>Avis de la Transparence / date de l'avis</b>	SMR important (avis HAS juillet 2006)
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Laboratoire Servier
<b>Génériques</b>	Non commercialisés Tianeptine ARDIX (non commercialisé) Tianeptine BIOGARAN (non commercialisé)

#### **1. Introduction**

La tianeptine est un antidépresseur, dont le mécanisme d'action exact n'est pas connu. Il est chimiquement proche des antidépresseurs tricycliques et de l'amineptine qui fut retirée du marché en France en 1999 en raison du nombre élevé d'abus médicamenteux aboutissant à une pharmacodépendance, et de ses effets indésirables hépatiques (atteintes cholestatiques) et cutanés (acné).

Le STABLON® dispose d'une AMM nationale dans 78 pays (dont 15 pays de l'Union Européenne) et est commercialisé en France depuis janvier 1989. Ce produit est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte. La posologie recommandée est de 3 comprimés par jour (37,5 mg/j), limitée à 2 comprimés par jour (25 mg/j) chez les sujets de plus de 70 ans, et en cas d'insuffisance rénale. Stablon® a été retiré du marché en Géorgie en juin 2010 en raison de détournements et de cas de pharmacodépendance.

Le 21 avril 2011, la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes (CNSP) a voté à l'unanimité la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la tianeptine au regard des nouvelles données concernant le risque de pharmacodépendance (*compte rendu de la CNSP du 21 avril 2011* [http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/2525f278e4e34c4ee1f3f153dae2a524.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/2525f278e4e34c4ee1f3f153dae2a524.pdf)), qui mettent en évidence une population déviante parmi les patients traités par la tianeptine, dans une proportion estimée de 1/1000 prescriptions (données EGB).

En parallèle, en juillet 2011, le laboratoire Servier a soumis une demande de modification de l'information afin d'ajouter dans la rubrique effets indésirables du RCP : «augmentation des enzymes hépatiques, hépatites, confusion»

Dans le cadre de la réévaluation du bénéfice/risque de ce produit, le CRPV de Nancy a présenté le bilan des effets indésirables notifiés depuis le début de sa commercialisation (en dehors des cas avérés d'abus et de pharmacodépendance), précédemment présenté et discuté au comité technique de pharmacovigilance du 8 novembre 2011.

#### **2. Méthodologie**

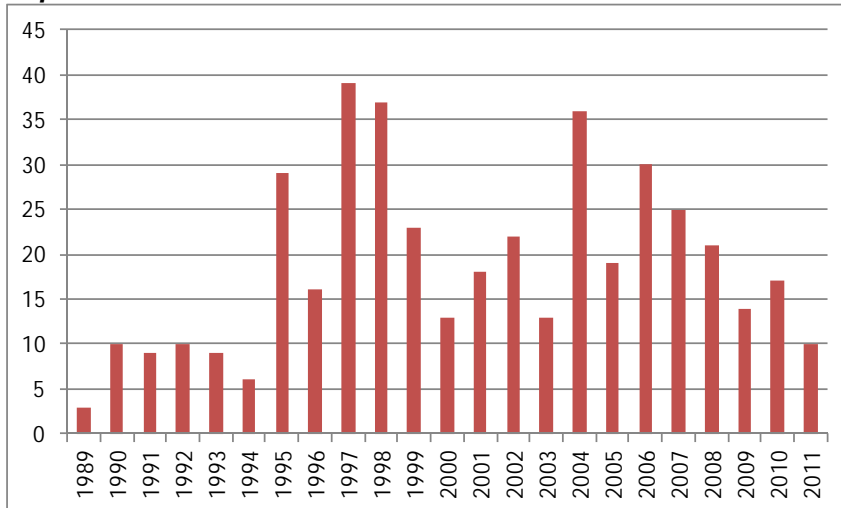
L'analyse a été faite à partir des données communiquées par le laboratoire (listing de l'ensemble des notifications d'effet indésirables, graves et non graves, survenus en France et autres pays ; données bibliographiques précliniques et cliniques ; synthèses des données précliniques et cliniques), et de l'ensemble des notifications de la base nationale de pharmacovigilance depuis le début de la commercialisation de STABLON®. Le CRPV rapporteur a effectué en complément une revue de la littérature, pris en compte les résultats des enquêtes

nationales de 1994 et 1995 et les données de vente et de prescription communiquées par l'Afssaps. Ont été exclus les cas pour lesquels l'imputabilité de STABLON® était inférieure à celle des autres médicaments associés.

### 3. Résultats

L'analyse du profil de pharmacovigilance de la tianeptine met en évidence un nombre limité de notifications depuis le début de la commercialisation (426 cas graves et 501 cas non graves, sur 22 ans de commercialisation), avec une fréquence de notification en légère diminution depuis 2004 en ce qui concerne les effets indésirables graves (EIG).

#### Répartition annuelle des notifications d'EIG.



Les EIG les plus fréquemment rapportés sont hépatobiliaires (augmentation des transaminases, hépatites), neurologiques (convulsions, somnolence, tremblements, mouvements involontaires, symptômes extrapyramidaux), psychiatriques (confusion, hallucinations), cutanés (érythème, éruptions bulleuses), hématologiques (thrombopénie, agranulocytose), cardiaques (hypotension, tachycardie) et métaboliques (hyponatrémies).

Les 501 effets indésirables non graves de la BNPV ont une répartition similaire à celle des EIG, les effets indésirables gastro-intestinaux étant toutefois les plus fréquents et représentés majoritairement par des nausées et des vomissements.

#### ◇ Affections hépatobiliaires

Les atteintes hépatiques ont fait l'objet d'enquêtes de pharmacovigilance en 1994 et 1995, à la suite de notifications d'atteintes hépatiques graves dans les premières années de commercialisation (3 cas d'hépatites sévères d'évolution favorable et 3 cas d'hépatites fulminantes dont 2 cas ayant nécessité une greffe et un cas d'évolution fatale). Il avait été conclu que l'analyse des informations disponibles, et les facteurs confondants, notamment les coprescriptions avec l'Anaxyl® ou l'Atrium®, ne permettaient pas d'affirmer ou d'infirmer la relation de causalité entre la prise de tianeptine et la survenue d'une atteinte hépatique.

Au total entre 1990 et 2011, 82 cas graves d'atteinte hépatique ont été notifiés, comprenant 21 cas d'atteinte cytolytique, 11 cas d'atteinte cholestatique, 23 cas d'atteinte mixte, 25 cas d'atteinte non précisée, un cas de défaillance hépatique et un cas d'ictère. Au vu de ces cas, comme proposé par le laboratoire Servier dans la demande de modification de l'information soumise en juillet 2011, le CRPV rapporteur considère que l'ajout des effets indésirables « augmentation des enzymes hépatiques, hépatites » est justifié, et souhaite pour les hépatites ajouter la mention « exceptionnellement sévères ».

#### ◇ Affections neurologiques

Parmi les effets neurologiques les plus fréquemment notifiés, le CRPV rapporteur note une proportion importante d'effets non listés dans le RCP actuel, à type de convulsions ou d'épilepsie (17 cas), ainsi que plusieurs cas de mouvements involontaires (3), et de troubles extrapyramidaux (3). Le CRPV rapporteur propose, à la suite de l'analyse des cas de la notification spontanée et de la littérature, d'ajouter les EI « symptômes extrapyramidaux » et « mouvements involontaires » à la rubrique 4.8 du RCP des spécialités à base de tianeptine.

#### ◇ Affections psychiatriques

Parmi les effets psychiatriques les plus fréquemment notifiés, le CRPV rapporteur note une proportion importante d'effets à type de confusion (15 cas), d'hallucination (9 cas) et d'agitation (5 cas), non listés dans le RCP actuel ainsi que des suicides et tentatives de suicide (14 cas). En juillet 2011, le laboratoire Servier a soumis une demande de modification de l'information afin d'ajouter « confusion » dans la rubrique effets indésirables du RCP.

Au vu des données de la notification, le rapporteur est en accord avec cette proposition, et propose que le terme « hallucinations » soit également ajouté en rubrique 4.8.

◇ **Hyponatrémie**

Au vu des données de la notification (42 cas graves), le CRPV rapporteur propose de d'ajouter le terme « hyponatrémie » dans la rubrique 4.8 du RCP des spécialités à base de tianeptine. Par ailleurs, il suggère que le risque de survenue d'une hyponatrémie soit mentionné dans la rubrique « précautions d'emploi » de ces spécialités lors de leur association à un médicament également responsable d'hyponatrémie.

◇ **Atteintes cutanées**

Au vu des données de la notification (40 cas graves, comprenant 11 cas d'éruption bulleuse, dont 5 évoluant vers le décès), le CRPV rapporteur propose d'ajouter le terme « réactions bulleuses exceptionnelles » dans la rubrique 4.8 des spécialités contenant de la tianeptine.

◇ **Atteintes cardiologiques**

Au vu des données de la notification (30 cas graves, comprenant 8 cas d'hypotension ou hypotension orthostatique), le rapporteur propose d'ajouter les termes « hypotension » et « hypotension orthostatique » dans la rubrique 4.8 des spécialités contenant de la tianeptine.

◇ **Atteintes hématologiques**

Au vu des données de la notification (39 cas graves, comprenant 14 cas de thrombopénie, 8 cas d'agranulocytose et 2 cas de neutropénie), le rapporteur propose d'ajouter les termes « neutropénie », « agranulocytose » et « thrombopénie » dans la rubrique 4.8 des spécialités contenant de la tianeptine.

◇ **Pancréatites**

Au vu des données de la notification (9 cas graves), le CRPV rapporteur propose d'ajouter le terme « pancréatite » dans la rubrique 4.8 des spécialités contenant de la tianeptine.

#### **4. Données d'utilisation**

Les données IMS entre 2008 et 2011 indiquent une légère diminution des ventes et des prescriptions de STABLON<sup>®</sup> au cours du 1<sup>er</sup> semestre 2011 (382 842 prescriptions vs 469 119 prescriptions entre juin et novembre 2009). Sur cette période, les prescriptions de STABLON<sup>®</sup> étaient réalisées par des généralistes (82%) et des psychiatres (18%). La répartition des prescriptions est de 67,4% chez la femme et 30,3% chez l'homme (2,3% non renseigné). La répartition des prescriptions selon l'âge est similaire chez les femmes et les hommes, avec 36% de prescriptions chez les patients de plus de 75 ans.

#### **5. Discussion et conclusions de la Commission nationale**

Les effets indésirables rapportés avec la tianeptine depuis le début de sa commercialisation sont peu fréquents et d'une gravité relative, à mettre en perspective avec un volume des ventes et des prescriptions important, le recul par rapport à la mise sur le marché et le profil de sécurité très défavorable de l'amineptine qui a été retirée du marché. Certains membres de la CNPV ont souligné que la tianeptine, très prescrite chez le sujet âgé, semble être plutôt bien tolérée dans cette population au vu des données de la notification spontanée et de l'expérience clinique au regard des autres antidépresseurs. Par ailleurs la Commission nationale a pris note de l'avis du groupe de travail en charge de la psychiatrie, qui a évalué l'efficacité de la tianeptine comme « modeste » sur la base des études disponibles.

La CNPV a considéré à la majorité que les données de pharmacovigilance, en dehors des cas avérés d'abus et de pharmacodépendance, ne justifiaient pas, à elles-seules, une réévaluation du bénéfice risque de la tianeptine (22 contre, 3 abstentions, 4 pour). Cependant, elle a considéré à l'unanimité que la décision de la CNSP de voter pour une réévaluation du bénéfice risque de la tianeptine, sur la base des données d'abus et de pharmacodépendance, était justifiée. Elle a donc souhaité appuyer cette démarche.

Par ailleurs, dans l'attente des résultats de la réévaluation du rapport bénéfice risque de ce produit, les membres de la CNPV se sont prononcés sur l'amélioration de l'information du RCP actuel.

Le bilan de pharmacovigilance confirme ou met en évidence, dans le cadre d'une utilisation thérapeutique, des effets indésirables graves dont plusieurs ne figurent pas dans le RCP des spécialités contenant de la tianeptine, et qui nécessitent une modification de l'information. Suite aux propositions du CRPV rapporteur, la CNPV a adopté les propositions suivantes de modification de l'information de la tianeptine :

- ◇ Ajout de « augmentation des enzymes hépatiques, hépatites pouvant être exceptionnellement sévères » (1 abstention, 28 pour)

- ◇ Ajout de «symptômes extrapyramidaux et mouvements involontaires » (17 pour, 11 abstentions, 1 contre)
- ◇ Ajout de « confusion, hallucinations » (unanimité)
- ◇ Ajout de « hyponatrémie » (unanimité)
- ◇ Ajout de « réactions bulleuses, exceptionnelles » (17 pour, 10 abstentions, 2 contre)

Ces effets indésirables nécessitent d'être ajoutés dans le RCP des spécialités à base de tianeptine, dans le cadre de la demande de modification de l'information déposée par les laboratoires en juillet 2011, et feront par ailleurs l'objet d'une communication vers les médecins prescripteurs.

La CNPV n'a pas adopté les propositions suivantes de modifications de l'information de la tianeptine proposées par le CRPV rapporteur (en raison du faible nombre d'effets rapportés et des facteurs intercurrents qui ne permettent de rattacher la survenue de ces effets à la prise du médicament) :

- ◇ Ajout de « hypotension » et « hypotension orthostatique » (3 pour, 11 abstentions, 15 contre)
- ◇ Ajout de « pancréatite » (7 pour, 11 abstentions, 11 contre, dont le vote du président de la CNPV)

Concernant l'ajout de « neutropénie, agranulocytose » (7 pour, 18 abstentions, 4 contre), la décision appartiendra à la direction générale de l'Afssaps.

La commission d'AMM doit statuer le 2 février 2012 sur le rapport bénéfice risque de la tianeptine, au vu de l'ensemble des données d'efficacité et de sécurité d'emploi (efficacité, pharmacovigilance et pharmacodépendance).

**NOTE POST-CN :**

***Ce dossier a fait l'objet d'un passage en commission d'AMM le 2 février 2012 qui a considéré que le rapport bénéfice/risque favorable sous réserve de la mise en place d'actions de minimisation du risque afin de limiter le risque d'abus et de pharmacodépendance. L'impact de ces mesures devra être évalué un an après leur mise en œuvre.***

#### IV - SUIVI NATIONAL DE ZYVOXID® (LINÉZOLIDE) :

##### 1. Introduction

<b>Nom commercial</b>	ZYVOXID®
<b>DCI</b>	Linézolide
<b>Forme pharmaceutique</b>	100 mg/5 ml suspension buvable 2 mg/ml solution pour perfusion IV 400 mg comprimé pelliculé 600 mg comprimé pelliculé
<b>Classe pharmacologique</b>	Antibiotique de synthèse de la classe des oxazolidinones
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Reconnaissance mutuelle (Royaume-Uni comme pays membre de référence)
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Laboratoires Pfizer

Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) d'Amiens a présenté les données actualisées du suivi national de pharmacovigilance de ZYVOXID® (linézolide). Ce suivi national a été mis en place en 2003 à la suite de la notification d'un cas d'acidose lactique d'évolution fatale et de cas d'anémies sévères survenues dans un contexte de mésusage (durée d'utilisation prolongée, indications hors AMM).

Le linézolide est un antibiotique de synthèse appartenant à la classe des oxazolidinones. ZYVOXID® est autorisé en France, depuis août 2001, selon une procédure de reconnaissance mutuelle (Royaume-Uni, état membre de référence) et est commercialisé en France depuis décembre 2001.

ZYVOXID® (100 mg/5 ml suspension buvable, 2 mg/ml solution pour perfusion IV, 400 mg comprimé pelliculé et 600 mg comprimé pelliculé) est indiqué dans le traitement des pneumonies nosocomiales, des pneumonies communautaires et des infections compliquées de la peau et des tissus mous lorsqu'elles sont documentées ou suspectées à bactéries Gram positif sensibles. En cas d'infection bactérienne à Gram positif compliquée de la peau et des tissus mous, associée à une infection à bactéries Gram négatif documentée ou suspectée, le linézolide ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique. Dans de telles circonstances, un traitement couvrant les germes à Gram négatif doit être initié de façon concomitante. Un traitement par linézolide ne doit être débuté qu'en milieu hospitalier et après avis d'un spécialiste tel qu'un microbiologiste ou un infectiologue. La durée maximale du traitement, recommandée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), est de 28 jours.

Des lettres aux professionnels de santé ont été adressées en mars 2006 et mars 2007 concernant respectivement les risques liés à une utilisation prolongée du linézolide (neuropathie périphérique, neuropathie optique, anémie et acidose lactique), et les nouvelles modalités de prescription définies à la suite des résultats d'une étude réalisée sur des infections de cathéter endovasculaire.

##### 2. Données françaises

Ce point sur les données du suivi national de pharmacovigilance de ZYVOXID® vise à présenter une mise à jour des données de pharmacovigilance.

Le tableau suivant rassemble les principaux effets indésirables observés en association à la prise de linézolide depuis sa commercialisation en France.

	2001 – 2002	2003 – 2004	2005 – 2006	2007 – 2008	2009 – 2010	2011	TOTAL
Anémie isolée	13	23	10	12	7	3	<b>68</b>
Atteinte de 2 lignées sanguines + leucopénie isolée	13	20	34	52	18	14	<b>151</b>
Thrombopénie isolée				41	43	36	<b>120</b>
Pancytopénie	2	10	7	16	20	9	<b>64</b>
Hyperéosinophilie				2	2	2	<b>6</b>
Thrombocytose					2		<b>2</b>
<b>TOTAL des EI hématologiques</b>	<b>28</b>	<b>53</b>	<b>51</b>	<b>123</b>	<b>92</b>	<b>64</b>	<b>411</b>
Neuropathie périphérique	2	12	11	3	4	1	<b>33</b>
Neuropathie optique		1	2	2	1		<b>6</b>
Atteinte hépatique	1	4	6	13	15	5	<b>44</b>
Acidose métabolique (lactique sauf 2 cas antérieurs à 2007 – 2008)		4	7	5	3	6*	<b>25*</b>

\* dont 3 hyperlactacémies sans acidose

L'actualisation du bilan des notifications d'effets indésirables (EI) associés à l'administration de linézolide pour la période 2011 porte sur 127 cas dont 87 graves et 40 non graves. Lorsque la posologie est connue, celle-ci est conforme aux recommandations du RCP (600 mg 2 fois par jour, par voie orale ou IV).

Un total de 64 cas d'atteintes hématologiques a été rapporté en 2011, principalement des thrombopénies isolées (36, dont 25 graves). Par comparaison aux années antérieures, les anémies isolées ont été notifiées moins fréquemment et sont proportionnellement moins fréquentes que les thrombopénies. Les anémies isolées surviennent dans la majorité des cas après une durée prolongée de traitement. À l'opposé, le délai de survenue des thrombopénies isolées est de quelques jours dans la majorité des cas. Sur 52 notifications analysées comportant au moins une thrombopénie, une insuffisance rénale est présente dans 8 cas, la fonction rénale est normale dans 2 cas et aucune information n'est disponible pour les 42 autres notifications.

Les atteintes neurologiques sont dominées par les neuropathies périphériques, portant le nombre total de cas à 33 depuis le début du suivi. Néanmoins, le nombre de notifications est en diminution depuis 2007 – 2008. On retrouve par ailleurs, depuis le début du suivi, 6 observations compatibles avec une neuropathie optique.

Au cours de l'année 2011, les autres EI rapportés sont principalement des éruptions cutanées sans caractère de gravité (13) et des atteintes hépatiques (5), elles aussi sans caractère clinique de gravité et correspondant le plus souvent à une cholestase.

Trois syndromes sérotoninergiques ont été signalés en 2011, dont un seul correspondant à une interaction avec un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (paroxétine). Trois notifications d'un effet indésirable pouvant correspondre à une manifestation d'un syndrome sérotoninergique lors d'une association avec le tramadol ont par ailleurs été faites en 2011.

Le tableau suivant fait état du nombre d'unités de traitement vendues par an (toutes formes confondues).

2005	122 963
2006	152 733
2007	195 203
2008	237 434
2009	295 371
2010	384 184
2011*	327 195

\* 9 premiers mois

La part liée à la voie intraveineuse continue à augmenter, comme lors des bilans précédents (23 % pour la voie IV en 2005 *versus* 41 % en 2011), ce qui suggère une utilisation plus conforme au RCP par rapport aux phases initiales de la commercialisation.

Un 3<sup>e</sup> bilan des prescriptions en France a été réalisé par les laboratoires Pfizer fin 2009 auprès de 27 pharmacies hospitalières et de 51 prescripteurs de ZYVOXID®. Les résultats, présentés au comité technique de mars 2011 (cf. procès-verbal du 8 mars 2011), révèlent principalement que :

- la répartition des formes IV/formes orales tend à se rééquilibrer ;
- la durée moyenne des traitements est relativement stable ;
- à l'hôpital, la prescription est majoritairement faite par des réanimateurs et des infectiologues. En rétrocession, la majorité des prescriptions est le fait d'infectiologues puis de pneumologues et d'oncologues ;
- les arguments qui poussent le prescripteur à choisir le linézolide sont notamment la possibilité du recours à la voie orale (à la différence des glycopeptides), l'existence d'un spectre intéressant et d'une activité sur des germes résistants aux glycopeptides, la possibilité de prescription sans adaptation posologique avec un suivi thérapeutique possible chez l'insuffisant rénal, et enfin une bonne efficacité clinique ;
- les durées de traitement sont désormais un peu plus courtes pour les infections ostéo-articulaires mais elles se sont allongées dans les endocardites à germes Gram positif (utilisation hors AMM).

Les données de prescription issues de l'enquête de 2009 sont d'interprétation délicate car elles reposent sur une enquête déclarative et prennent en compte des situations cliniques très diverses, d'où une variabilité marquée dans les réponses selon le type d'indication, le type de prescripteurs et la nature de la structure (avec des différences nettes entre les CHU et CHG – CH).

### **3. Discussion et conclusion du rapporteur**

À la lumière des données françaises disponibles, aucun nouveau signal relatif à la sécurité n'a été identifié par ce point sur les données du suivi national de pharmacovigilance de ZYVOXID®. Les résultats du suivi national confirment le risque majoré d'EI à type d'anémie, de neuropathie périphérique et optique et d'acidose lactique lors

de traitements prolongés. Il est difficile, à partir des cas de pharmacovigilance de préciser les indications ; cependant, parmi les cas notifiés en 2011 et mentionnant l'indication thérapeutique, environ la moitié ne correspond pas aux indications de l'AMM. En dehors de l'exposition prolongée, aucun facteur favorisant la survenue des EI neurologiques, hématologiques et des acidoses lactiques n'a été identifié à ce jour.

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez l'insuffisant rénal. Cependant, le RCP de ZYVOXID® mentionne que les patients insuffisants rénaux ont des taux sanguins des deux principaux métabolites du linézolide plus élevés, et que les thrombopénies surviennent plus fréquemment chez les insuffisants rénaux. Des publications japonaises récentes (1-3) rapportent des taux sanguins élevés et des aires sous la courbe (AUC) augmentées du linézolide chez des patients ayant présentés une thrombopénie et/ou une anémie, suggérant que l'insuffisance rénale, par le biais d'une exposition plus importante au linézolide ou à ses métabolites, pourrait favoriser les troubles hématologiques. Sasaki et al suggèrent de diviser par deux la dose de linézolide pour une clairance de la créatinine < 30 ml/min (3). Les thrombopénies sont habituellement progressives, réversibles mais peuvent être profondes. Le mécanisme de la toxicité hématologique du linézolide n'est pas clairement élucidé et la(es) substance(s) responsable(s) (molécule mère et/ou métabolites) n'a (ont) pas été identifiée(s).

Par ailleurs, concernant le risque de syndrome sérotoninergique lors d'interactions médicamenteuses avec le linézolide (inhibiteur réversible non sélectif de la monoamine oxydase), deux remarques ont été faites par le rapporteur concernant :

- l'intérêt éventuel de faire figurer dans le RCP le risque de syndrome sérotoninergique lié à l'interaction entre le linézolide et le tramadol, les prescripteurs n'étant pas nécessairement conscients du fait que le tramadol possède des effets inhibiteurs de la recapture de la sérotonine
- l'imprécision de la formulation d'une interaction avec les « agents sérotoninergiques » dans le paragraphe « interactions médicamenteuses » du RCP.

Quant à l'augmentation régulière des ventes de ZYVOXID®, selon le laboratoire Pfizer, elle pourrait s'expliquer notamment par :

- l'augmentation régulière de la CMI de la vancomycine du fait d'une utilisation plus large qui conduit à l'augmentation des doses de vancomycine et par conséquent à un risque accru de toxicité rénale ;
- les résultats de l'étude ZEPHYR (A5951001), publiés récemment (4), qui montrent une supériorité du linézolide dans le traitement des pneumonies nosocomiales à SARM par rapport à la vancomycine ;
- le coût global d'une prise en charge avec le linézolide, présenté comme étant moins élevé qu'avec la vancomycine du fait d'un relais possible vers la voie orale (sortie d'hôpital plus précoce),
- certaines recommandations (Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire) qui visent à limiter l'utilisation des glycopeptides dans les infections à *Enterobacter* résistantes à la vancomycine.

L'utilisation hors AMM reste fréquente dans des situations où les cliniciens n'ont pas d'autres alternatives thérapeutiques. Dans ce contexte d'utilisation hors AMM, il a été rappelé que le laboratoire ne souhaitait pas développer ZYVOXID® dans des indications nécessitant un traitement prolongé.

Par conséquent, le rapporteur propose :

- l'arrêt du suivi de pharmacovigilance de ZYVOXID® dans sa forme actuelle, mais avec la poursuite du suivi des modalités d'utilisation de ces spécialités, notamment des prescriptions hors AMM et/ou pour des durées de traitement prolongées ;
- au niveau européen :
  - o de demander des informations complémentaires sur la pharmacocinétique du linézolide chez le patient insuffisant rénal ;
  - o de modifier les RCP de ZYVOXID® afin de préciser le terme « agents sérotoninergiques ».

#### **4. Discussion et conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance**

Aucun nouveau signal relatif à la sécurité d'emploi du linézolide n'a été identifié. Les notifications d'effets indésirables à type d'anémie, de neuropathie périphérique et optique, plus particulièrement rapportés lors de traitements prolongés sont en diminution pour l'année 2011.

Les données d'utilisation de ZYVOXID® en France montrent que le linézolide demeure fréquemment utilisé dans des indications hors AMM ou pour des traitements prolongés. Cette problématique est également retrouvée au

1 Matsumoto K et al. Higher linezolid exposure and higher frequency of thrombocytopenia in patients with renal dysfunction. Int J Antimicrob Agents 2010; 36: 179-81.

2 Tsuji et al. Thrombocytopenia and anemia caused by persistent high linezolid concentration with renal dysfunction. J Infect Chemother 2011; 17: 70-75

3 Sasaki et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of linezolid and a hematologic side effect, thrombocytopenia, in Japanese patients. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 1867-73.

4 Kunkel M, Chastre JE, Kollef M et al. Linezolid vs vancomycin in the treatment of nosocomial pneumonia proven due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus (oral Abstr). Presented at the 48<sup>th</sup> Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA)

niveau européen. Il s'agit vraisemblablement d'indications pour lesquelles peu d'alternatives thérapeutiques sont disponibles (par exemple tuberculose multirésistante ou infection à mycobactéries atypiques) et certaines utilisations s'appuient sur des recommandations scientifiques.

▪ Au niveau européen, l'AMM de ZYVOXID® a été renouvelée en 2011. Bien qu'abordés lors de l'évaluation du renouvellement quinquennal et du dernier rapport actualisé de pharmacovigilance (PSUR), les points suivants seront de nouveau portés au niveau européen (vote « Pour » à l'unanimité) :

- revoir le libellé des RCP au niveau des interactions médicamenteuses concernant les « agents sérotoninergiques », terme jugé trop général pour être informatif,
- nécessité de revoir les données de pharmacocinétique disponibles en cas d'insuffisance rénale, de discuter leur signification clinique et la mise à jour des RCP au vu des publications japonaises récentes qui corrélaient une plus grande fréquence de thrombopénies à des taux plus élevés de linézolide chez les patients insuffisants rénaux, et ce afin d'envisager une éventuelle adaptation posologique,
- nécessité d'inclure, dans le plan de gestion des risques européen, le suivi de l'utilisation du linézolide dans les tuberculoses multirésistantes.

▪ Au niveau national, il est probable que les limites de la notification spontanée ont été atteintes. L'arrêt du suivi des données de pharmacovigilance a été voté à 23 voix « Pour » et 2 absentions. Néanmoins, les données de prescriptions de ZYVOXID® (durées et indications) doivent continuer à faire l'objet d'un suivi attentif et régulier. Les modalités de ce suivi des prescriptions seront définies ultérieurement (le suivi des indications par le biais du recueil des données effectué par les OMEDIT dans le cadre des contrats de bon usage des médicaments et un suivi particulier des prescriptions dans le cadre des tuberculoses multirésistantes sont envisagés).



## V - ENQUETE OFFICIELLE SUR NICORANDIL ET RISQUE D'ULCERATIONS

CRPV rapporteur: CRPV de Saint-Etienne

### 1. Introduction

<b>Nom commercial</b>	IKOREL®, ADANCOR®, NICORANDIL ZENTIVA®, NICORANDIL BIOGARAN®, NICORANDIL ALMUS®, NICORANDIL NOR®, NICORANDIL SET®
<b>DCI</b>	Nicorandil
<b>Forme pharmaceutique</b>	Comprimé (10 et 20 mg)
<b>Classe pharmacologique</b>	Vasodilatateur en cardiologie
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Nationale
<b>Avis de la Transparence</b>	Service médical rendu (SMR): important
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Sanofi Aventis France, Merck Sérono, Biogaran

ADANCOR® (laboratoire Merck Sérono) et IKOREL® (Sanofi-Aventis France) sont commercialisées en France depuis 1994 dans l'indication du traitement prophylactique de la crise d'angor d'effort en monothérapie ou en association à d'autres traitements antiangineux, à la posologie initiale de 5 mg, 2 fois par jour, avant de passer à la posologie usuelle de 10 mg 2 fois par jour et, si nécessaire, de 20 mg 2 fois par jour. La Commission de la Transparence a attribué un SMR important au nicorandil, mais l'a situé comme un médicament de deuxième intention dans son avis de 2001.

A la suite de la notification d'un cas d'ulcération génitale grave, signalée au CTPV du 28/06/11, il a été demandé au CRPV de Saint-Etienne d'effectuer une mise au point sur le risque d'ulcérations lié à l'utilisation du nicorandil. Cette mise au point a été présentée au CTPV du 07 octobre 2011, où il avait été décidé de mettre en place une enquête officielle de pharmacovigilance sur le risque d'ulcération sous nicorandil.

### 2. Méthodologie

Cette enquête a été réalisée à partir des données suivantes :

- Rapport de la Demande de Modification de l'Information (DMI) du 12 mars 2009 (CRPV de Strasbourg)
- Cas notifiés en France et extraits de la Base Nationale de Pharmacovigilance ou issus des laboratoires (de juillet 2008 à novembre 2011)
- Données de la littérature (période 2006-2011)
- Données du PSUR Work Sharing européen datant du 01/10/2010
- Données des PSURs n°12, 13, 14 et 15 du 01 avril 2007 au 28 février 2011
- Données de la Haute Autorité de Santé (HAS)

### 3. Résultats

#### a. Analyse des notifications spontanées

Entre le 22 juillet 2008 et le 30 novembre 2011, 45 observations d'ulcérations ont été notifiées en France (26 femmes et 19 hommes), le plus souvent chez des personnes âgées (âge moyen de 80,3 ans). Ces observations sont graves dans 57% des cas, en raison d'hospitalisations pour prise en charge des ulcérations cutanées, buccales, anales, intestinales (douleurs, non cicatrisation, difficulté à l'alimentation, perte de poids, état dépressif, hémorragies) ou de la survenue de complications (abcès, fistules, interventions chirurgicales).

La dose journalière de nicorandil varie entre 10 et 40 mg/ jour, avec une prédominance des fortes doses (57% des patients recevaient une dose supérieure à 20 mg/ jour).

Le délai de survenue peut être long, allant de plusieurs mois à plusieurs années après le début du traitement, avec un délai supérieur à 1 an dans 59% des cas.

Le délai entre l'apparition de ces ulcérations et leur rattachement à la prise de nicorandil est souvent retardé de plusieurs mois, contribuant à la survenue des complications : délai inférieur à 3 mois dans 45% des cas ; délai allant de 4 à 6 mois dans 21% des cas et délai supérieur à 6 mois dans 21% des cas. Ce retard peut faire évoquer

une méconnaissance des prescripteurs et des patients sur le lien entre la prise de ces spécialités et la survenue d'ulcérations.

Ces atteintes peuvent avoir une ou plusieurs localisations pour un même patient, et survenir de manière conjointe ou séquentielle. La répartition par type d'ulcération est la suivante : ulcérations buccales à type d'aphtes, d'ulcérations buccales, linguales et pharyngées (23), cutanées (14), anales (8); ulcérations gastro-bulbaires (4), intestinales (4), génitales (2), nasale (1) et péristomiale (1).

L'exposition au nicorandil a été estimée à 184 000 patients- années en France (données de la base Afssaps/ IMS/ EPPM de 2008-2011). Soixante douze pour cent des patients sont traités avec une posologie  $\leq$  20 mg/j et 28 % par une posologie  $>$  20mg/j.

Le taux de notification a été estimé à 1 cas pour 13 806 patients-année en moyenne, mais l'incidence des cas en fonction de la dose est supérieure pour les patients traités à des doses journalières supérieures à 20 mg/ jour.

#### **b. Analyse de la littérature**

L'analyse de la littérature (2006 à 2011) met en évidence 56 publications de cas isolés ou de séries de cas d'ulcérations diverses pour un total de 122 patients. On note par ordre de fréquence (en nombre de publications) : les ulcérations anales et périanales (24), cutanées (18), orales avec aphtes et ulcérations (9), intestinales pouvant toucher le grêle, le colon, le sigmoïde et le rectum (8), vaginales ou vulvaires (8), péristomiales (8), péniennes ou prépucciales (7) et cornéennes ou conjonctivales (3).

Ces ulcérations peuvent se compliquer d'abcès, d'hémorragies, de perforations, ou de fistules.

L'évolution dépend du type et de la gravité de l'ulcération, mais elle est généralement favorable en quelques semaines à quelques mois après l'arrêt du nicorandil.

La littérature médicale comporte deux études pharmaco épidémiologiques d'intérêt :

- Une étude prospective<sup>1</sup> sur les ulcérations buccales (*Marquart-Elbaz C, 1999*), portant sur 100 patients hospitalisés et traités par nicorandil versus 100 patients témoins appariés non traités par nicorandil, retrouve une incidence de 5% dans le groupe traité versus 0 % dans le groupe témoin ( $p = 0.03$ ).
- Une étude cas-témoin<sup>2</sup> chez des patients atteints de diverticulose colique (*McDaid J, 2010*) montre, après exclusion des pathologies néoplasiques et de la maladie de Crohn, un risque plus important de fistule chez les patients sous nicorandil : 16% versus 2% dans le bras témoin (OR = 7,8 [IC95 :1,5-39,1]  $p = 0,008$ ).

#### **c. Analyse des PSUR**

L'analyse des données issues des PSUR a identifié 533 cas d'effets indésirables, dont 170 cas d'ulcérations graves (32% des cas).

Par ailleurs, le PSUR Work Sharing européen du 01/10/2010 cite un article de la littérature<sup>3</sup> rapportant une augmentation du risque d'hémorragie gastroduodénale induite par l'aspirine à faible dose dans une étude rétrospective portant réalisées chez des patients présentant une pathologie cardiovasculaire et traités par nicorandil. (*Yasuhiro Takahashi et al., 2009*).

#### **4. Propositions du rapporteur**

- Une information très large et très complète sur le risque d'ulcération sous nicorandil, ciblant les prescripteurs (médecins généralistes et cardiologues) et l'ensemble des praticiens susceptibles de prendre en charge ces ulcérations et leurs complications (éventuellement par l'intermédiaire de société savantes) est nécessaire. Cette information doit porter sur tous les types d'ulcérations, sur la majoration du risque aux doses élevées, sur les complications et sur la nécessité absolue d'arrêter le nicorandil en cas d'ulcération.
- Une mise à jour du RCP, visant à apporter une information plus complète et plus précise sur ce risque, a été proposée par le rapporteur, et doit être discutée. A noter qu'en France, seules les ulcérations buccales et anales sont actuellement mentionnées dans le RCP.
- Une réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de nicorandil, compte tenu des alternatives thérapeutiques existantes, est nécessaire. Cette réévaluation devra notamment repositionner le nicorandil dans la stratégie thérapeutique de l'angine de poitrine, en tenant compte de la dose journalière.

#### **5. Discussion**

Le Professeur Xavier ROBLIN, expert gastro-entérologue accompagnant le rapporteur, a souligné la nécessité de communiquer auprès des gastroentérologues, face à leur méconnaissance de cet EI générant une sous-notification probable et au risque potentiellement dangereux de prescrire des glucocorticoïdes en raison du risque de perforation, ces ulcérations pouvant faussement conduire au diagnostic de maladie de Crohn.

Les membres de la CNPV ont discuté de la nécessité de communiquer d'une façon plus générale auprès des prescripteurs et de l'ensemble des praticiens susceptibles de prendre en charge ces ulcérations y compris les pharmaciens, et auprès des associations de patients atteints de la maladie de Crohn

Le problème de la dose et de la posologie journalière, du nicorandil a été discuté. Il semble en effet exister une dose unitaire moins importante dans certains pays (2.5 et 5 mg) et une posologie journalière plus faible à 15 mg). Il a d'autre part été souligné que le nombre de notifications plus élevés chez les femmes, alors que prescriptions sont plus importantes chez l'homme, pouvait évoquer la responsabilité de la dose rapportée au poids corporel et donc un risque de surdosage relatif.

Enfin, la problématique de la population âgée a été évoquée en raison du risque de retard au diagnostic lié aux troubles cognitifs de nombreux patients âgés.

## **6. Conclusions**

Les membres de la CNPV ont voté à l'unanimité en faveur de :

- La réévaluation du bénéfice/risque du nicorandil, qui devra tenir compte de la posologie journalière et du positionnement du nicorandil dans le traitement prophylactique de la crise d'angor d'effort.
- La modification du RCP relative aux ulcérations, telle qu'elle est proposée par le rapporteur, en ajoutant que l'arrêt du nicorandil devait être « définitif ». Cette modification porte à la fois sur la rubrique « mise en garde et précaution d'emploi » (rubrique 4.4) et sur la rubrique « effets indésirables (rubrique 4.8).
- La diffusion d'une information large sur le risque d'ulcération sous nicorandil.

## **VI - QUESTIONS DIVERSES**

1- Lors de cette réunion, l'Afssaps a présenté un récapitulatif des procédures d'arbitrage européen menées en 2011.

### **2- Fingolimod (GILENYA) et cas de morts subites/décès inexpliqués.**

A la suite d'une alerte européenne, un point d'information a été présenté par l'Afssaps.

Fingolimod, commercialisé par les laboratoires Novartis sous le nom de Gilenya®, est le premier médicament autorisé par voie orale dans le traitement de la sclérose en plaques (dans ses formes rémittente/récurrente sévères d'évolution rapide). Il a obtenu en mars 2011 une autorisation de mise sur le marché via la procédure centralisée (avec la France comme état membre rapporteur).

En raison d'un risque de bradycardie et de bloc auriculoventriculaire associé au traitement par Gilenya®, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) recommande une surveillance de tous les patients durant les 6 heures suivant la première administration.

La notification aux Etats-Unis d'un cas de mort subite, survenu dans les 24 heures suivant la première administration, a entraîné une revue des cas de décès inexpliqués, de morts subites, d'arythmie et de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire avec mise en jeu du pronostic vital.

A la suite de cette revue, une surveillance renforcée comportant un monitoring cardiovasculaire (ECG en continu et mesure de la pression artérielle) pendant les 6 heures suivant la première administration, a été décidée par l'Agence Européenne du Médicament, et une réévaluation du rapport bénéfice/risques au titre de l'article 20 du règlement 726/2004 a été déclenchée.

Le 20 janvier 2012, l'Afssaps a publié un point d'information recommandant, par précaution, dans l'attente de la réévaluation européenne et en raison de l'arrivée récente de ce médicament sur le marché français, une surveillance renforcée (avec ECG en continu et mesure de la pression artérielle) durant les 24 premières heures qui suivent la première administration de Gilenya®.

### **3- Enquête officielle relative aux risques liés à la substitution entre deux spécialités à base de lévothyroxine**

<b>Nom commercial</b>	LEVOTHYROX®	LEVOTHYROXINE BIOGARAN®	LEVOTHYROXINE RATIOPHARM®/TEVA
<b>DCI</b>	LEVOTHYROXINE	LEVOTHYROXINE	LEVOTHYROXINE
<b>Forme pharmaceutique</b>	Comprimé	Comprimé	Comprimé
<b>Classe pharmacologique</b>	Médicaments de la thyroïde	Médicaments de la thyroïde	Médicaments de la thyroïde
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Nationale	Nationale	Nationale
<b>Avis de la Transparence</b>	Service médical rendu : important	Service médical rendu : important	Service médical rendu : important
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Merck Santé	Biogaran	Ratiopharm

Dans le cadre de l'enquête de pharmacovigilance confiée au CRPV de Rennes sur les déséquilibres thyroïdiens lors d'une substitution d'une spécialité à base de lévothyroxine par une autre, l'avis du département de la qualité pharmaceutique de l'Afssaps a été sollicité.

L'analyse des spécifications des produits à base de lévothyroxine (princeps et génériques) confirme qu'il existe une différence de teneur en lévothyroxine entre le princeps et les génériques et qu'il peut exister une différence significative entre les lots à libération et les lots à péremption. Ces différences pourraient alors expliquer la survenue de certains cas de déséquilibres thyroïdiens, comme l'a déjà pris en compte la FDA. Par conséquent, il va être demandé à tous les laboratoires titulaires d'une spécialité à base de lévothyroxine, de resserrer les valeurs de spécifications en principe actif à 95 - 105% de la teneur théorique et ce pendant toute la durée de vie du produit, même s'il n'est pas exclu que cela puisse entraîner une réduction de la durée de conservation de ces spécialités.

#### **4- Suivi national de méthadone (gélule et sirop)**

Rapporteur : Centre Régional de Pharmacovigilance de Marseille

<b>Nom commercial</b>	CHLORHYDRATE DE METHADONE APHP Sirop® METHADONE APHP Gélule®
<b>DCI</b>	Chlorhydrate de méthadone
<b>Formes pharmaceutiques</b>	Gélules dosées à 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg Sirop dosé à 5, 10, 20,40 et 60 mg
<b>Classe pharmacologique</b>	Traitement de substitution aux opiacés
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Procédure nationale
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Assistance Publique des hôpitaux de Paris
<b>Exploitant</b>	Bouchara Recordati

Lors du Comité Technique de Pharmacovigilance du 6 décembre 2011, le CRPV de Marseille, en charge du suivi national de Pharmacovigilance, a présenté le bilan des données de pharmacovigilance 3 ans après le début de la commercialisation de la forme gélule de Méthadone. En conclusion, le rapporteur signalait que :

- La crainte initiale de syndrome de sevrage/signe de manque lors du relais de la forme sirop par la forme gélule n'était pas confirmée ;
- Les cas d'interaction impliquant la naltrexone avaient déjà fait l'objet de mesures correctrices : modification du RCP et envoi d'un courrier d'information aux professionnels de santé en septembre 2011. Il a été rappelé l'importance pour les patients de signaler aux autres professionnels de santé leur traitement substitutif ;
- La nécessité d'une prise en charge adaptée des nouveau-nés de mères traitées par méthadone devait être également rappelée ;
- Les cas d'allongement du QT avec torsades de pointes (3 cas signalés et 2 cas publiés) et les cas de pancréatites (3 cas de pancréatites, effet non listé) étaient à surveiller.

La présentation en Comité Technique de Pharmacovigilance avait été complétée par :

- Une synthèse des données du réseau de toxicovigilance sur les intoxications accidentelles pédiatriques d'avril 2008 à octobre 2011,
- La présentation des données du suivi national d'Addictovigilance.

Au vu des données présentées, le Comité Technique de pharmacovigilance s'était montré favorable à l'arrêt du suivi national de Pharmacovigilance de la méthadone sous forme gélule et sirop, et au retour à un suivi classique de Pharmacovigilance.

Le rapport du CRPV de Marseille et le procès verbal du Comité Technique de Pharmacovigilance ont été adressés aux membres de la Commission Nationale de Pharmacovigilance en amont de la séance du 24 janvier. Une synthèse des données du bilan de pharmacovigilance a été présentée en séance.

Les membres de la Commission Nationale de Pharmacovigilance ont voté, à l'unanimité, en faveur de l'arrêt du suivi national de Pharmacovigilance de la méthadone sous forme gélule et sirop, et d'un retour à un suivi classique de Pharmacovigilance. Les suivis nationaux de toxicovigilance et addictovigilance sont par contre maintenus.