

CT012017023
21/02/2017
Direction de la Surveillance
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
Dr. Patrick Maison

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT01201702

Séance du 21 Février 2017 de 09h30 à 18h00 en salle 1, 2 & 3

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Membre		X
Valérie GRAS CHAMPEL	Suppléante	X	
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	X	
Siamak DAVANI	Membre	X	
M-Blanche VALNET-RABIER	Suppléante		X
Antoine PARIENTE	Membre		X
Ghada MIREMONT-SALAME	Suppléante	X	
Dominique KOWALSKI	Membre		X
Loyal EL ARIDI	Suppléante	X	
Antoine COQUEREL	Membre		X
Virginie PHILIPPE	Membre	X	
Marie ZENUT	Membre	X	
Anne DAUTRICHE	Membre		X
Aurélie GRANDVUILLEMIN	Membre/suppléante de la présidente	X	
Michel MALLARET	Membre	X	
Marion LEPELLEY	Suppléante	X	
Régis BORDET	Membre		X
Marine AUFFRET	Suppléante	X	
Marie-Laure LAROCHE	Membre		X
Hélène GENIAUX	Suppléante	X	
Thierry VIAL	Membre	X	
Aurore GOURAUD	Suppléante		X
Joëlle MICALLEF	Membre		X
Anne DEFAULT	Suppléante	X	
Dominique HILLAIRE-BUYS	Membre		X
Véronique PINZANI	Suppléante	X	
Pierre GILLET	Membre		X
Melissa-Jenner YELEHE OKOUMA	Suppléante	X	
Pascale JOLLIET	Membre		X
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	X	
Caroline JOYAU	Suppléante	X	
Milou-Daniel DRICI	Membre	X	
Fanny ROCHER	Suppléante		X
Agnès LILLO LE LOUET	Membre		X
Christine le BELLER	Suppléante		X

Copyright et clause de confidentialité

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Hervé LE LOUET	Membre		X
Samy BABAI	Suppléant	X	
Pirayeh EFTKHARI	Membre	X	
Sixtine GINISTY	Suppléante	X	
Bénédicte LEBRUN VIGNES	Membre	X	
Michel BIOUR	Membre	X (après midi)	
Joëlle MICHOT	Suppléante	X (matin)	
Jean-Marc TRELUYER	Membre		X
Laurent CHOUCHANA	Suppléant	X	
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre/Présidente	X	
Marion ALLOUCHERY	Suppléante	X	
Sylvie FAVRELIERE	Suppléante	X	
Thierry TRENQUE	Membre		X
Brahim AZZOUZ	Suppléant	X	
Eric BELLISSANT	Membre		X
Elisabeth POLARD	Suppléante	X	
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre		X
Marine AROUX	Suppléante	X	
Marie-Noëlle BEYENS	Membre	X	
Florelle BELLET	Suppléante		X
Martine TEBACHER-ALT	Membre	X	
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre	X	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	X	

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
ANSM				
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE				
Patrick MAISON	Directeur		X	
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique		X	
Christiane ANGOT			X	
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance				
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance		X	
Dorothee DURAND	Evaluateur		X	
Nathalie GRENE-LEROUGE	Evaluateur		X	
Laure DAVAL	Stagiaire		X	
Anne TALLANDIER	Stagiaire		X	
Marie CABAGNOLS	Interne		X	
Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux				
Irène BIDAULT	Evaluateur		X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, NEPHROLOGIE				
Alexandre MOREAU	Directeur		X	
Lotfi BOUDALI	Directeur Adjoint		X	
Produits en Hématologie, Immunologie, Néphrologie				
Marc MARTIN	Chef d'équipe Produits		X	
Marie GADEYNE	Evaluateur		X	
Nadia ACHAB	Stagiaire		X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE				
Céline DRUET	Directeur adjoint		X	
Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme				
Gwennaëlle EVEN	Chef de pôle		X	
Mouna ABANE	Evaluateur		X	
Françoise GOEBEL	Evaluateur		X	
Alice HARIBAUD	Evaluateur		X	
Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie				
Muriel ECHEMANN	Evaluateur		X	
Pauline DAYANI	Evaluateur		X	
Aude LEMONNIER	Evaluateur		X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS				
Philippe VELA	Directeur		X	
Nathalie RICHARD	Directeur adjoint		X	
Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie				
Catherine DEGUINES	Chef d'équipe Produits		X	
Laura ANDREOLI	Evaluateur		X	
Claire FERARD	Evaluateur		X	
Caroline LABORDE	Evaluateur		X	
Marie PAREL	Evaluateur		X	
Julie PRINCE	Evaluateur		X	
Produits Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Stomatologie et Ophtalmologie				
Marie-Caroline PESQUIDOUS	Evaluateur		X	

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
ANSM				
DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES				
Aurélié VITORES	Evaluateur		X	
Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares				
Nathalie DUMARCET	Chef d'équipe Produits		X	
Alexandre STOEHR	Evaluateur		X	
Violaine VERMILLARD	Evaluateur		X	
Thérés BARJON	Interne		X	
Produits Vaccins, Antifongiques et Antiparasitaire				
Isabelle PARENT	Chef d'équipe Produits		X	
Pole Epidémiologie DSSE				
Magalie LEMAITRE	Evaluateur		X	

Gestion des conflits d'intérêt

Madame Marine AUFFRET n'a pas participé à la présentation ni aux délibérations relatives au suivi national de pharmacovigilance de SELINCRO®, en raison de l'existence d'un conflit d'intérêt.

Aucune autre situation de conflit d'intérêt majeur n'a été déclarée ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 21 février 2017.

Sujets abordés		Avis EU nécessaire avant publication
<u>1. Introduction</u>		
Erreur ! Source du renvoi introuvable.170103	Pour adoption	
<u>2. Dossiers Produits – Substances (National)</u>		
2.1 Cyclophosphamide (ENDOXAN® et génériques)	Pour avis	
2.2 Sous citrate de bismuth potassique, métronidazole, chlorhydrate de tétracycline (PYLERA®)	Pour avis	
2.3 Acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (DIANE 35® et génériques)	Pour avis	Non
2.4 MEOPA (KALINOX®, ENTONOX®, OXYNOX®, ANTASOL®)	Pour avis	
2.5 Nalméfène (SELINCRO®)	Pour avis	
<u>3. Tour de Table</u>		
3.1 Docétaxel (TAXOTERE® et génériques)	Pour information	
3.2 Pharmacovigilance européenne	Pour information	

Nom du dossier	Enquête de pharmacovigilance sur la cardiotoxicité du cyclophosphamide		
Direction en charge du dossier	Direction ONCOH		
CRPV en charge du dossier	CRPV de Poitiers		
Rapport et présentation du CRPV de Poitiers			
Enquête de pharmacovigilance sur la cardiotoxicité du cyclophosphamide			
1. <u>Introduction</u>			
Devant un cluster de cas de toxicité cardiaque lors de conditionnements de greffe par le protocole BEAC (associant carmustine, étoposide, doxorubicine et cyclophosphamide à hautes doses) en hématologie, il a été demandé au CRPV de Poitiers de mener un état des lieux de l'utilisation du cyclophosphamide toutes indications confondues.			
Nom commercial	ENDOXAN®		CYCLOPHOSPHAMIDE SANDOZ®
Voie d'administration	Voie Injectable	Voie orale	Voie injectable
DCI	Cyclophosphamide anhydre		
Dosage(s)	500mg	1000mg	50mg 500mg/1000mg
Classe pharmacologique	Antinéoplasique et immunomodulateur (ATC L01AA01)		
Indication(s)	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement adjuvant et en situation métastatique des adénocarcinomes mammaires. - Traitement des cancers ovariens, des cancers bronchiques notamment à petites cellules, des séminomes et carcinomes embryonnaires testiculaires, des cancers de la vessie, des sarcomes, des neuroblastomes, des lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens, des myélomes multiples, des leucémies aiguës notamment lymphoïdes - A faible dose, traitement des polyarthrites rhumatoïdes, granulomatose de Wegener, de certaines formes sévères de lupus érythémateux aigus disséminés, de néphropathies auto-immunes cortico-résistantes 		
Titulaire d'AMM / Exploitant	BAXTER		SANDOZ
2. <u>Méthode</u>			
L'ensemble des cas concernant le SOC (System Organ Class du dictionnaire MedDRA) « Affections cardiaques » issus de la notification spontanée aux CRPV jusqu'au 2 janvier 2017 et ceux transmis par les laboratoires BAXTER et SANDOZ ont été évalués. Au total, 282 cas ont été analysés. Une requête complémentaire au sein des Standardised MedDRA Queries (SMQ) « cardiomyopathies » et « défaillances cardiaques » a également été réalisée.			
3. <u>Résultats</u>			
Parmi les 282 cas, l'analyse des effets indésirables du SOC « Affections cardiaques » retrouve 262 cas graves dont 50 décès. 348 effets indésirables sont rapportés, les insuffisances cardiaques (n=110) et les troubles du myocarde sont les plus retrouvés (n=84). Le cyclophosphamide est seul suspect dans 37 cas (13,1%), il est associé aux anthracyclines dans 179 cas (63,5%) et à la cytarabine dans 19 cas (6,7%). Cent-dix patients relèvent de l'hématologie, 107 de l'oncologie médicale. Compte-tenu du risque de cardiotoxicité aiguë d'un traitement par cyclophosphamide à hautes doses, son utilisation dans l'allogreffe et l'autogreffe a fait l'objet d'une attention particulière.			

L'indication en hématologie représente 56% des décès (n=28) dont 46,4% (n=13) dans le cadre d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Cinquante cas (17,7%) ont un tableau évocateur d'une cardiotoxicité du cyclophosphamide. Parmi les facteurs de risque de cardiotoxicité (en dehors d'un traitement antérieur par anthracyclines), une radiothérapie est retrouvée dans 40 cas. Neuf patients présentaient une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) inférieure à 55% avant la chimiothérapie. Trente-deux pour cent des décès (n=16) surviennent dans le cadre d'une allogreffe ou d'une autogreffe (13 en hématologie, 1 en oncologie médicale et 2 en médecine interne). Parmi les 13 patients ayant bénéficié d'un conditionnement avec du cyclophosphamide à plus de 100mg/kg au cours de la cure, 10 patients sont décédés. La requête complémentaire au sein des SMQ « cardiomyopathies » et « défaillances cardiaques » retrouve 102 cas supplémentaires (50 cas de toxicité cardiaque) et n'apporte pas de signal supplémentaire par rapport à la requête précédente. L'analyse des 282 cas d'effets indésirables pour lesquels le cyclophosphamide est suspect est conforme avec les données de la littérature. L'association à d'autres chimiothérapies cardiotoxiques rend l'interprétation difficile. En médecine interne, où le cyclophosphamide est prescrit souvent seul, il est difficile d'exclure le rôle de la pathologie auto-immune sous-jacente.

4. Conclusion et propositions du rapporteur

L'analyse des cas issus du SOC « Affections cardiaques » n'apporte aucun signal nouveau quant à la cardiotoxicité aiguë du cyclophosphamide déjà bien connue. Une harmonisation des RCP des deux spécialités sur le marché est nécessaire. Une discussion avec les hématologues est indispensable afin de standardiser les protocoles de chimiothérapie à hautes doses (allogreffe, autogreffe) au niveau national.

5. Discussion du Comité technique de pharmacovigilance (CTPV)

Suite à la présentation des résultats de l'enquête de pharmacovigilance, le CTPV a confirmé la proposition du CRPV rapporteur visant à harmoniser les RCP des deux spécialités. La discussion a également souligné la nécessité d'harmonisation des protocoles de chimiothérapie dans l'allo- et l'autogreffe en collaboration avec les sociétés savantes. Les conclusions du groupe de travail réunissant l'Institut National du Cancer (INCa) et l'ANSM ont été partagées : suspension temporaire du protocole BEAC, projet de registre exhaustif pour renforcer le suivi des autogreffes, identification des situations à risque de décompensation cardiaque (comorbidités cardiovasculaires, signes fonctionnels, prise de poids) et avis d'experts cardiologues sur l'intérêt du dosage du peptide natriurétique NT-proBNP. Les résultats du recensement des conditionnements au niveau français dans la prise en charge des lymphomes en 2016 ont également été partagés. Les CRPV ont souligné qu'il était nécessaire de considérer également les consensus d'experts (ESC, Position Paper, août 2016) relatifs à la prévention de la cardiotoxicité des chimiothérapies.

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance de PYLERA® (sous citrate de bismuth potassique, métronidazole, chlorhydrate de tétracycline)
Direction en charge du dossier	Direction INFHEP
CRPV en charge du dossier	CRPV d'Angers
Rapport et présentation du CRPV d'Angers	
Suivi national de pharmacovigilance de PYLERA® (sous citrate de bismuth potassique, métronidazole, chlorhydrate de tétracycline)	

Nom commercial	PYLERA 140 mg/125 mg/125 mg, gélule
DCI	Sous citrate de bismuth potassique, métronidazole, chlorhydrate de tétracycline
Formes pharmaceutiques	Gélule
Classe pharmacologique	Associations pour l'éradication de <i>Helicobacter pylori</i> , Code ATC: A02BD08
Procédure d'enregistrement	Procédure Décentralisée (DE/H/2467/01) - Allemagne Etat membre de référence
Date d'obtention de l'AMM	16 janvier 2012
Date de commercialisation en France	10 avril 2013
Titulaire de l'AMM	Allergan Pharmaceuticals International Limited
Avis de la transparence	Service médical rendu : important [avis du 03/10/2012] Amélioration du service médical rendu : mineure (niveau IV) [avis du 03/10/2012]

1. Introduction

La spécialité PYLERA® contient une triple association de substances actives à visée antibiotique dirigée contre *Helicobacter pylori* : tétracycline, métronidazole et sous citrate de bismuth potassique. Elle est indiquée en association avec l'oméprazole dans l'éradication de *H. pylori* et la prévention des récurrences d'ulcères gastro-duodénaux chez les patients ayant un ulcère actif ou un antécédent d'ulcère associé à *H. pylori*.

En raison du retrait en France en 1975 des sels de bismuth motivé par la survenue d'encéphalopathie bismuthique, la commercialisation de PYLERA® s'accompagne d'un plan de gestion des risques (PGR) assorti d'un suivi national de Pharmacovigilance confié au CRPV d'Angers.

Les risques importants identifiés dans le PGR sont les candidoses et autres surinfections, les neuropathies périphériques ainsi que les effets cutanés sévères. Les risques potentiels importants sont les encéphalopathies, le manque d'efficacité, l'utilisation dans certaines populations (notamment celles à risque de neuropathie périphérique ou d'encéphalopathie), ainsi que l'hépatotoxicité.

Ce PGR comprend les mesures suivantes :

- Programme de surveillance renforcée avec notamment mise en place d'un formulaire de déclaration spécifique pour notifier les événements indésirables neurologiques et le dosage centralisé du bismuth en cas de suspicion d'encéphalopathie.
- Etude d'utilisation pour décrire le profil d'utilisation de PYLERA® en pratique réelle en France.
- Etude de pharmacocinétique en vie réelle afin de vérifier le profil pharmacocinétique du bismuth et l'absence d'accumulation de bismuth chez les patients traités par PYLERA® en France (étude SAPHARY).
- Etude de surveillance de la résistance bactérienne en France (étude PHARE).

A l'issue du deuxième bilan de sécurité, le Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) a décidé de limiter le suivi national aux seuls cas graves. Le CRPV d'Angers a présenté le troisième bilan du suivi

de pharmacovigilance.

2. Méthode

Le suivi a consisté à analyser tous les cas graves français d'effets indésirables (EI) notifiés au laboratoire et ceux enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) du 01/07/2015 au 30/11/2016.

Les données d'exposition fournies par la firme ont été utilisées pour estimer le taux de notification spontanée.

3. Résultats

a. Données de la notification spontanée en France

L'analyse a porté sur 48 cas graves touchant des patients âgés de 52 ± 17 ans, majoritairement de sexe féminin (69%). Aucun cas de décès n'a été rapporté. Ces 48 cas totalisent 152 EI dont 43% sont inattendus pour Pylera® mais pas nécessairement inattendus pour l'un ou l'autre des composants pris isolément. Les effets neuropsychiatriques (n=55) et gastro-intestinaux (n=25) totalisent à eux seuls 53% des EI. Par dénombrement décroissant, viennent ensuite les troubles généraux (n=23) dominés par l'asthénie (n=9) et les œdèmes localisés (n=4) ; les effets cutanéomuqueux (n=15) dont une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) et un érythème pigmenté fixe.

- Effets neuropsychiatriques

Vingt-cinq patients ont présenté 55 effets neuropsychiatriques qui sont majoritairement attendus dominés par les céphalées (5 cas), les troubles du goût (4 cas), les vertiges ou sensations vertigineuses (6 cas), les paresthésies (4 cas).

Dix-neuf EI d'intérêt au regard du risque d'encéphalopathie, tels que définis dans la fiche de recueil spécifique des effets neurologiques, ont été observés chez 16 patients (sommolence, insomnie, état confusionnel, hallucination, troubles de la marche, troubles de la mémoire...). Ces symptômes étaient le plus souvent rapidement réversibles ou améliorés à l'arrêt du traitement. La procédure mise en place pour assurer le dosage de bismuthémie n'a été appliquée que chez 3 patients. Dans ces 3 cas, la bismuthémie était inférieure à 50 µg/l, valeur seuil en dessous de laquelle un risque d'encéphalopathie n'est pas attendu.

Il faut signaler également deux cas de méningite aseptique diagnostiquée respectivement au 9^{ème} et 10^{ème} jour de traitement par PYLERA®.

Au total, les EI neuropsychiatriques sont nombreux, pour autant, aucun diagnostic d'encéphalopathie induite par le bismuth ou le métronidazole n'a été posé.

- Autres effets identifiés ou potentiels surveillés par le PGR :

- aucun cas de neuropathie périphérique notifiée, mais cependant 4 cas de paresthésies ;
- aucun cas de candidose ou autre surinfection ;
- un cas d'hépatite cytolytique sans critère de sévérité.

- Conformité d'utilisation

La conformité de l'utilisation n'est pas évaluable du fait des données manquantes chez 46% des patients. Lorsque les données sont disponibles (n=26), l'utilisation est conforme chez 38% et non conforme chez 62%. L'association de PYLERA® à un inhibiteur de la pompe à proton autre que l'oméprazole est le mésusage le plus fréquent.

b. Autres données

Le profil de sécurité d'emploi issu des données internationales apparaît similaire à celui qui ressort du bilan français.

Parmi les données bibliographiques, il est à noter 2 cas publiés de méningite aseptique associés au métronidazole ainsi que des cas d'encéphalopathie associés au métronidazole.

4. Conclusion et propositions du Rapporteur

Cette troisième analyse des données françaises de sécurité de PYLERA® montre des EI superposables à ceux décrits dans les périodes précédentes. Les symptômes neuropsychiatriques notifiés traduisent la toxicité neurologique de l'association de trois substances potentiellement neurotoxiques. La durée du traitement, limitée à 10 jours, met vraisemblablement à l'abri d'une toxicité plus sévère que celle observée. En effet, aucune encéphalopathie n'a été authentifiée qu'elle soit bismuthique ou induite par le métronidazole faute d'éléments diagnostiques objectifs cliniques ou paracliniques (bismuthémie élevée, imagerie cérébrale). En l'état actuel des données, le risque d'encéphalopathie bismuthique, particulièrement surveillé en France en raison des antécédents historiques, reste théorique et potentiel, aucun cas ne permettant de le confirmer.

Ce bilan met en évidence deux faits nouveaux représentés par les méningites aseptiques et la PEAG qu'il serait logique de signaler à la rubrique 4.8 de PYLERA® dans la mesure où cet EI est signalé dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des spécialités contenant du métronidazole.

Au total, les modifications à apporter au RCP et à la notice de PYLERA® et non encore validées au niveau européen sont d'inscrire dans le tableau des EI observés avec PYLERA® (première partie de la rubrique 4.8) les EI suivants avec une fréquence indéterminée :

- pancréatite (demande CTPV du 21 octobre 2014, en cours)
- infection ou colite à Clostridium difficile (demande CTPV du 21 octobre 2014, en cours)
- méningite aseptique (nouvelle demande)
- PEAG (nouvelle demande)

Le rapporteur propose de mettre fin au suivi national.

5. Discussion du Comité technique de Pharmacovigilance

Le CTPV a constaté que les effets neuropsychiatriques rapportés dans ce 3^{ème} bilan étaient nombreux comme pour les périodes précédentes.

Les membres du CTPV se sont interrogés sur la nécessité de maintenir ce suivi en l'état, de le restreindre aux effets neuropsychiatriques ou de le clôturer.

La question de survenue d'effets neuropsychiatriques lors de traitement prolongé au-delà des 10 jours recommandés a été soulevée. Le rapporteur a précisé que ces effets survenaient rapidement après le début du traitement sans contexte de prolongation de traitement et étaient le plus souvent régressifs après l'arrêt du traitement. Le respect de la non prolongation du traitement par PYLERA® est conforté par les résultats préliminaires de l'étude d'utilisation qui montre une délivrance très majoritaire d'une seule boîte de traitement par patient.

Il a été souligné, comme cela l'avait déjà été fait lors des présentations précédentes, que la procédure mise en place pour réaliser le dosage centralisé du bismuth tel qu'il est prévu dans le programme de surveillance renforcée était difficilement applicable, rendant son maintien en l'état questionnable.

Concernant les cas de méningites aseptiques, une relation fortuite et non médicamenteuse a été évoquée. Cependant, il a été souligné qu'une cause médicamenteuse ne pouvait être exclue. Par ailleurs, il a été précisé que des cas de méningite aseptique avec le métronidazole étaient rapportés dans la littérature avec une réintroduction positive au métronidazole.

6. Conclusion du Comité technique de Pharmacovigilance

Le Comité Technique de Pharmacovigilance a approuvé les propositions de l'expert rapporteur :

- Le Comité Technique de Pharmacovigilance a voté à la majorité moins une abstention la transmission par la Direction Produit dans le cadre de l'évaluation européenne du prochain rapport actualisé de sécurité (PSUR) (août 2017) des propositions d'ajout des effets

indésirables suivants en rubrique 4.8 du RCP :

- Méningite aseptique ;
- PEAG.

Le Comité Technique de Pharmacovigilance a voté à l'unanimité pour l'arrêt du suivi national de pharmacovigilance pour PYLERA® et le retour à un suivi de pharmacovigilance classique. Il est rappelé qu'en cas de survenue de cas marquants, notamment neuropsychiatriques, ce suivi pourra être ré-ouvert si nécessaire. La clôture de ce suivi national de pharmacovigilance n'empêche pas la poursuite de la surveillance de ce médicament dans le cadre de la pharmacovigilance classique basée sur la notification spontanée.

Nom du dossier	Présentation des études d'utilisation (DUS) et de sécurité après autorisation (PASS) de DIANE 35® et génériques (acétate de cyprotérone, éthinylestradiol) prévues dans le cadre de l'arbitrage européen de 2013
Direction en charge du dossier	Direction INFHEP
Présentation des études d'utilisation (DUS) et de sécurité après autorisation (PASS) de DIANE 35® et génériques prévues dans le cadre de l'arbitrage européen de 2013	
<p>Lors du Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) du 22 mars 2016, il avait été demandé que les études de sécurité post-autorisation (PASS), dont les résultats étaient attendus pour juin 2016, fassent l'objet d'une présentation.</p> <p>A ce titre, une présentation des données et des conclusions des trois PASS prévues dans le plan de gestion des risques (PGR) instauré à la suite de l'arbitrage de 2013 a été réalisée. Ce PGR comportait notamment un renforcement des informations relatives au risque thromboembolique et la mise en œuvre de mesures de réduction des risques incluant des études d'utilisation et de sécurité ainsi que la mise à disposition d'un matériel éducationnel.</p> <p>Les actions entreprises par l'ANSM dans le cadre des discussions du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) qui ont fait suite à la présentation des rapports par le rapporteur néerlandais ont été rappelées.</p> <p>Les trois études réalisées par le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de la spécialité DIANE 35® (acétate de cyprotérone, éthinylestradiol) ont consisté en :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une étude d'utilisation longitudinale et rétrospective basée sur une analyse de trois bases de données européennes (Grande Bretagne, Italie, Pays-Bas) permettant d'évaluer les caractéristiques de prescription entre 2011-2012 et 2014 en vue de les comparer (caractérisation des habitudes de prescription concernant les indications, l'utilisation en conformité avec l'AMM et l'utilisation concomitante de contraceptifs hormonaux) ; - Une enquête européenne (Autriche, Pays-Bas, France, Espagne, République Tchèque) réalisée auprès des prescripteurs dont le but était de caractériser les pratiques de prescription ; - Une étude de sécurité post-autorisation au sein des 5 Etats membres déjà cités dont l'objectif était d'évaluer les connaissances des prescripteurs et leur compréhension des informations essentielles présentes dans le matériel éducationnel et le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). <p>Avant d'analyser les résultats et les conclusions de ces études, leurs limites méthodologiques ont été soulignées : faible recrutement des prescripteurs pour l'enquête d'utilisation en vie réelle, puisque 1 698 patients pour 120 prescripteurs ont été recrutés alors que l'étude avait été conçue pour inclure 5 000 patients à partir d'un réseau de 250 prescripteurs. Cette situation a un impact sur la précision des résultats et la validité externe de l'étude. Concernant l'étude des bases de données nationales pour évaluer les caractéristiques de prescription, il a été constaté que de nombreuses données étaient manquantes (plus de 60 % dans 2 bases sur 3).</p> <p>Les résultats et conclusions des trois études mentionnées ont été présentés et sont résumés ainsi :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour l'étude sur les bases de données de trois Etats membres, on constate une relative hétérogénéité des résultats, une faible proportion de prescription concomitante avec d'autres contraceptifs hormonaux (entre 1 et 3%) et que dans la majorité des cas, l'association acétate de cyprotérone/éthinylestradiol est utilisée en conformité avec l'AMM (l'utilisation comme contraceptif se situe approximativement entre 10 et 20% selon le pays, elle varie peu après l'arbitrage par rapport à la période précédant l'arbitrage) ; - Concernant l'enquête pour caractériser les habitudes de prescription : <ul style="list-style-type: none"> o 66 % des prescriptions ont été dans l'indication de traitement de l'acné (89 % en France) ; o 34 % ont été conformes à l'indication d'utilisation uniquement après échec d'un traitement topique ou de traitement antibiotique systémique (35 % en France) ; o 16 % des prescriptions ont été faites pour une indication de contraception seule 	

considérée comme hors-AMM, et 3 % des prescriptions étaient associées à un autre contraceptif.

- En conclusion, le rapporteur a considéré que les mesures de réduction du risque introduites après l'arbitrage de 2013 étaient efficaces.
- Pour l'étude transversale PASS conduite dans 5 Etats membres, le taux de réponse des prescripteurs a été de 7 %. 51 % des prescripteurs répondants ont reçu un des trois documents du matériel éducationnel (lettre aux professionnels de santé (DHPC), carte patiente ou document d'aide à la prescription) avec une forte variabilité entre pays. Il a été jugé que le niveau de connaissance des prescripteurs concernant le risque thromboembolique, les contre-indications ainsi que les signes, symptômes et facteurs de risque de la thrombose était bon. Il a été relevé une meilleure connaissance des prescripteurs ayant reçu le matériel éducationnel pour l'indication précise pour laquelle le médicament est autorisé, les contre-indications et les instructions en cas d'intervention chirurgicale ou d'immobilisation prolongée.

En conclusion, pour ces trois études, le PRAC a estimé que le degré de connaissance des prescripteurs concernant le risque thromboembolique était élevé. Une très faible proportion de prescription concomitante avec des contraceptifs oraux est observée, de même qu'un faible pourcentage de prescription dans l'indication « contraception » seule (évaluée entre 7 et 20 % selon les études).

Il a été proposé par le rapporteur d'améliorer le suivi des prescriptions en association avec des contraceptifs oraux (description de chaque cas dans le prochain PSUR (rapport actualisé de sécurité) et revue des données d'utilisation dans une étude *via* des bases de données jusqu'à début 2019) et de proposer une nouvelle modalité de diffusion du matériel éducationnel par l'utilisation d'un site internet dédié. Cette nouvelle modalité de diffusion est laissée à l'appréciation de chaque Etat membre. Dans ce contexte, l'ANSM a contacté le titulaire d'AMM français afin que soit mise en œuvre, dans les meilleurs délais, ce mode de communication.

Les membres du Comité Technique de Pharmacovigilance ont voté pour l'arrêt du suivi national à la majorité moins 8 abstentions. La clôture de ce suivi national de pharmacovigilance n'empêche pas la poursuite de la surveillance de ces médicaments dans le cadre de la pharmacovigilance classique basée sur la notification spontanée.

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance des MEOPA (protoxyde d'azote/oxygène) : KALINOX®, ENTONOX®, OXYNOX®, ANTASOL®
Dossiers Produits – Substances (National)	
Direction en charge du dossier	Direction NEURO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Nantes
Rapport et présentation du CRPV de Nantes	
Suivi national de pharmacovigilance des MEOPA (protoxyde d'azote/oxygène) : KALINOX®, ENTONOX®, OXYNOX®, ANTASOL®	

1. Introduction

Noms commerciaux	Kalinox®	Oxynox®	Entonox® (Ex Médimix®)	Antasol® 135	Antasol® 180
DCI	Mélanges équimolaires d'oxygène et de protoxyde d'azote				
Formes pharmaceutiques	Gaz médicinal comprimé				
Classe pharmacologique	Analgésiques non morphiniques Oxygénateurs sanguins Sédatifs				
Procédure d'enregistrement	Nationale devenue Reconnaissance mutuelle	Nationale	Nationale	Nationale	
Date de la 1^{ère} AMM	15/11/2001	23/12/2004	15/11/2001	21/09/2001	22/08/2011
Date de commercialisation	01/09/2004	01/03/2005	20/04/2002	11/12/2001	15/03/2012
Titulaires des AMM	Air Liquide Santé International	Air Products	Linde France (depuis le 20/09/2010) Linde Healthcare (le 12/08/2009) AGA Medical (le 15/11/2001)	Sol France	
SMR	Important				

Les spécialités à base de MEOPA (Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote) sont des gaz médicaux comprimés en bouteille pour inhalation, commercialisés en France depuis 2001 et initialement réservés à l'usage hospitalier.

En novembre 2009, l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) a été modifiée et le MEOPA est sorti de la réserve hospitalière avec une utilisation possible en cabinet de ville. Dans ce contexte, un Plan de Gestion des Risques a été mis en place avec un suivi de pharmacovigilance et d'addictovigilance renforcé.

Lors d'un premier bilan présenté au Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) en novembre 2010, plusieurs points ont attiré l'attention tels que le risque d'infertilité et le risque embryotoxique en lien avec une exposition professionnelle, la survenue de cas de convulsions et le potentiel de dépendance.

Un second bilan présenté en janvier 2012 a conduit à une harmonisation des RCP (Résumés des Caractéristiques du Produit) des différentes spécialités et une modification de la rubrique 4.6 des RCP concernant le risque lié à l'exposition professionnelle. Ce bilan n'avait pas mis en évidence de nouveau risque et a orienté le suivi vers les risques ciblés suivants: convulsions, effets liés à l'exposition professionnelle, aux erreurs médicamenteuses, cas chez les très jeunes enfants et cas d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance.

Le troisième bilan présenté en janvier 2014 et ayant fait l'objet d'un point supplémentaire en mars 2014 a conduit à l'ajout de 3 nouveaux effets indésirables dans la section 4.8 des RCP : céphalées, sensations vertigineuses et convulsions, ainsi qu'à l'envoi d'un courrier à destination des professionnels

de santé rappelant les règles de bon usage et de sécurité d'emploi du MEOPA.

2. Méthode

Les données ayant servi à l'élaboration du rapport sont :

- les données des laboratoires : rapports actualisés de sécurité (PSURs) et bilans semestriels couvrant la période du 2^{ème} semestre 2013 au 1^{er} semestre 2016 pour KALINOX[®], ENTONOX[®] et ANTASOL[®] et du 1^{er} semestre 2014 au 1^{er} semestre 2016 pour OXYNOX[®] ;
- les données de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) couvrant la période du 1^{er} octobre 2013 au 31 décembre 2016 ;
- les données du guichet erreurs médicamenteuses de l'ANSM couvrant la période du 1^{er} octobre 2013 au 31 décembre 2016 ;
- les données issues de la base de données VigilYZe[®], des ouvrages de référence et de la littérature.

3. Résultats et discussion

Les données de consommation de MEOPA en ville et à l'hôpital en France ont augmenté sur la période analysée.

Dans ce bilan, 52 cas graves correspondant à 132 effets indésirables (EI) sont rapportés au total, dont 38 cas français correspondant à 82 EI.

Les cas graves sont majoritairement représentés par les affections du système nerveux (en particulier les convulsions, les atteintes de la moelle épinière ou du système nerveux central et les altérations de l'état de conscience), les affections psychiatriques (majoritairement des effets en lien avec une pharmacodépendance, agitation et désorientation/état confusionnel) et les affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (effets non rapportés dans le RCP, cas survenus surtout chez des enfants).

Concernant les effets ciblés dans le cadre du suivi national:

Huit nouveaux cas de convulsions, dont 6 cas français ont été identifiés : tous sont des cas graves et 6 concernent des enfants. Cet EI a été rajouté dans les RCP des spécialités à base de MEOPA suite au dernier bilan présenté en CTPV.

Douze cas non graves d'erreurs médicamenteuses ont été rapportés. Ce sont des cas français et majoritairement des erreurs avérées (confusion avec l'oxygène dans la plupart des cas) ; aucun des cas n'a entraîné d'effets indésirables. Les erreurs d'administration de gaz à usage médical font partie des « Never Events » ou « les événements qui ne devraient jamais arriver en établissement de santé ». Une rencontre est prévue en mars 2017 entre l'ANSM et les titulaires d'AMM de MEOPA afin de travailler à l'élaboration de mesures additionnelles de réduction de ce risque.

Douze cas non graves liés à une exposition professionnelle ont été identifiés, dont 7 cas français. Les effets sont les mêmes que ceux observés chez les patients dans la majorité des cas et aucun cas de trouble de la fertilité ou d'avortement spontané n'a été rapporté. Il n'existe actuellement pas de valeur limite d'exposition professionnelle mais simplement une concentration maximale définie par circulaire. Un groupe de travail ayant pour objectif d'élaborer des préconisations pour prévenir l'exposition des soignants au MEOPA est programmé par l'INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité).

Les cas d'abus et de pharmacodépendance ont été présentés lors du Comité Technique de Pharmacodépendance (CT-CEIP) en novembre 2016. Dix-huit nouveaux cas (dont 14 cas français) de mésusage, abus, pharmacodépendance sont rapportés avec des effets hématologiques et/ou neurologiques dans 10 cas ; un déficit en vitamine B12 est mis en évidence dans 5 cas. Quatorze cas sont graves. Le CT-CEIP s'est prononcé en faveur du maintien du suivi national des spécialités à base de MEOPA, avec un nouveau point prévu pour 2018.

Trente et un cas sont survenus chez les enfants de 4 ans et moins (dont 27 cas français) et sont majoritairement représentés par des vomissements, convulsions, agitation et des effets cardiorespiratoires. Les trois premiers EI sont mentionnés dans les RCP des spécialités à base de MEOPA, mais aucun effet cardiorespiratoire n'apparaît. Ceux-ci doivent faire l'objet d'un suivi attentif.

Autres

Suite à la remontée par le CRPV de Nantes de 4 cas d'encéphalopathies survenus chez des enfants traités par méthotrexate dans le cadre d'une leucémie, la question de l'interaction avec le MEOPA se pose (hypothèse d'une exacerbation de la toxicité du méthotrexate par le MEOPA par son action sur la vitamine B12). Ces cas ont été transmis à la cellule interactions médicamenteuses de l'ANSM pour évaluation.

Au CHU de Nantes, un audit EPP (évaluation des pratiques professionnelles) a été réalisé fin 2014 en collaboration avec le CLUD (Comité de Lutte contre la Douleur). Cet audit met en évidence des utilisations du MEOPA sans prescription écrite et un défaut de traçabilité de l'utilisation du MEOPA dans le dossier patient.

4. Conclusion et propositions du rapporteur

Les dispensations de MEOPA en ville et à l'hôpital ont augmenté, avec une majorité des notifications de pharmacovigilance provenant du milieu hospitalier.

Le suivi national a permis d'identifier de nouveaux risques potentiels à surveiller comme les effets cardiorespiratoires et l'interaction avec le méthotrexate.

Un deuxième audit EPP sera réalisé au CHU de Nantes afin d'évaluer l'impact du premier audit et du courrier aux professionnels de santé diffusé en septembre 2016 rappelant les règles de bon usage et de sécurité d'emploi du MEOPA.

Les propositions du Rapporteur sont les suivantes :

- poursuite du suivi national de pharmacovigilance,
- harmonisation de certaines modalités de suivi et de présentation,
- surveillance des effets cardiorespiratoires,
- ajout d'une interaction avec le méthotrexate dans la rubrique 4.5 du RCP.

5. Discussion et conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance

Le CTPV a approuvé les conclusions et propositions du Rapporteur :

- les effets cardiorespiratoires doivent être suivis,
- l'interaction avec le méthotrexate devra être évaluée par le groupe de travail Interactions médicamenteuses de l'ANSM. Une communication aux professionnels de santé via un courrier et/ou via le bulletin des vigilances des CRPV devra être envisagée si cette interaction est ajoutée dans le RCP des spécialités à base de MEOPA.

Le CTPV a également soulevé qu'une sensibilisation des professionnels de santé devait également être envisagée concernant la possibilité de survenue de cas graves de myélonuropathies en cas d'usage répété et/ou prolongé de MEOPA car ces risques sont peu connus des professionnels de santé selon les membres du CTPV.

Les membres du CTPV se sont prononcés à l'unanimité pour la poursuite du suivi national de pharmacovigilance.

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance de SELINCRO® (nalméfène)
Direction en charge du dossier	Direction NEURHO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Poitiers
Rapport et présentation du CRPV de Poitiers	
Suivi national de pharmacovigilance de SELINCRO® (nalméfène)	
Nom commercial	SELINCRO®
DCI	Nalméfène
Formes pharmaceutiques	Comprimé pelliculé 18 mg
Classe pharmacologique	Médicament utilisé dans la dépendance à l'alcool
Procédure d'enregistrement	Centralisée (Rapporteur : Allemagne / Co-rapporteur : Irlande)
Date d'obtention de l'AMM	25 février 2013
Date de commercialisation en France	19 septembre 2014
Titulaire de l'AMM	Lundbeck
Avis de la transparence	SMR modéré ASMR IV (mineur) par rapport à prise en charge psychosociale seule dans le traitement de l'alcoolodépendance

1-Introduction

Le principe actif de SELINCRO®, le nalméfène, est un modulateur du système opioïde avec un profil d'activité différente sur les récepteurs μ , δ et κ . Selincro® a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne, selon une procédure centralisée, le 25 février 2013 et est commercialisé en France depuis septembre 2014. Il est indiqué pour réduire la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé.

Un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place en octobre 2014. Environ un an après la commercialisation de SELINCRO® en France, le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Poitiers a présenté un premier bilan des données du suivi national. Cette présentation correspond au second bilan des données de pharmacovigilance.

2-Méthodes

L'analyse a été faite à partir :

- des cas français déclarés aux CRPV et à la firme durant la période du 25/08/2015 au 24/08/2016 ;
- des cas internationaux rapportés dans le cadre des études post-AMM.

Une revue de la littérature a également été conduite via Micromedex Drugdex, Reactions et Pub Med.

3-Résultats et discussion

Durant la période couverte par ce second rapport, 290 cas ont été déclarés (113 aux CRPV et 227 au laboratoire – 50 doublons) dont 87 cas graves. Les patients d'une moyenne d'âge de 50 ans \pm 11, étaient majoritairement de sexe masculin (66,2%).

Au total, ces 290 cas déclarés font état de 630 effets indésirables rapportés durant la période couverte par ce rapport, dont 327 (51,9%) effets listés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

actuel de SELINCRO®. Concernant la nature des effets indésirables, la majorité impliquait des troubles du système nerveux central (149 effets indésirables), des troubles psychiatriques (134 effets indésirables), des effets généraux (112 effets indésirables) et des effets gastro-intestinaux (81 effets indésirables).

Parmi les effets indésirables d'intérêt, certains effets - déjà identifiés lors du premier bilan - se confirment, notamment les éruptions cutanées (21 cas dont 10 graves), les priapismes et des vertiges majoritairement d'origine neurologique. A noter également, 1 cas non probant de pancréatite, 6 cas graves de convulsions, 3 cas d'idées suicidaires, 1 cas de tentative de suicide et 1 cas de suicide.

D'autres effets semblent ne pas se confirmer tels que les troubles visuels.

Concernant l'utilisation hors AMM de nalméfène, on observe 71 cas correspondant à :

- 43 cas d'utilisation concomitante du nalméfène avec des médicaments opioïdes dont 29 cas graves de syndrome de sevrage. Les médicaments opioïdes rapportés sont la méthadone (23 cas), la buprénorphine (15 cas), la morphine (1 cas), le tramadol (1 cas), le fentanyl (1 cas), le lopéramide (1 cas) et un cas avec un opiacé non renseigné. Parmi 32 cas d'utilisation concomitante du nalméfène avec des médicaments opioïdes déclarés aux CRPV, 8 rapportent une automédication.
- 14 cas de surdosage dont 4 cas graves de surdosages intentionnels, 2 cas non graves de surdosages non intentionnels et 8 cas non graves de surdosages prescrits par le médecin à la recherche d'une efficacité du traitement ;
- 8 cas de sous dosage ;
- 3 cas graves d'erreur médicamenteuse ;
- 3 cas rapportant une utilisation du nalméfène non conforme à l'indication établie dans le RCP (une prescription chez un patient abstinant, une prescription chez un patient atteint de psychose et une prescription en prévention du syndrome de sevrage alcoolique).

4-Conclusions et propositions du rapporteur

Ce second rapport du suivi national de pharmacovigilance met en évidence un profil d'effets indésirables conforme à celui qui est attendu pour SELINCRO®, représenté majoritairement par des effets psychiatriques, du système nerveux central, des effets généraux et effets gastro-intestinaux.

Durant la période couverte par ce rapport, aucun nouveau signal majeur de sécurité n'a émergé. Cependant le rôle du médicament dans la survenue de certains événements indésirables demeure difficile à évaluer en raison de la pathologie sous-jacente, du contexte (sevrage à l'alcool) et de la prise incertaine de nalméfène.

Par ailleurs, l'utilisation concomitante de nalméfène avec des médicaments opioïdes constitue toujours une problématique préoccupante. A noter que dans le cadre de l'évaluation du dernier rapport actualisé de sécurité (PSUR), il a été décidé de renforcer la notice destinée aux patients concernant ce risque, en mentionnant que la buprénorphine et la méthadone ne doivent pas être associées au nalméfène.

A la suite de l'évaluation des données de ce rapport, le Rapporteur préconise :

- de coder les vertiges dans le SOC « affections du système nerveux central » ;
- d'analyser et mentionner les cas d'éruptions et de priapismes qui se confirment ;
- de poursuivre l'information sur la contre-indication avec les opiacés auprès des prescripteurs mais également auprès des patients lors de la délivrance ;
- de documenter au mieux les cas concernant notamment la prise d'alcool avant et au moment de l'effet, les antécédents psychiatriques et les antécédents de convulsions.

Le Rapporteur préconise la poursuite du suivi national de pharmacovigilance du nalméfène.

5-Discussion et conclusion du Comité Technique

Au vu du nombre important d'éruptions cutanées rapportées, ces cas feront l'objet d'investigations complémentaires afin d'en préciser la séméiologie et de proposer d'ajouter ces effets indésirables cutanés dans le RCP de SELINCRO® et la notice destinées aux patients, si nécessaire.

Les cas de priapisme seront également analysés dans le cadre de l'évaluation du prochain PSUR et un éventuel ajout de cet effet au RCP et la notice pourra également être proposé.

Concernant les cas de syndrome de sevrage, le CTPV a conclu sur la nécessité de modifier les documents de réduction du risque destinés aux patients afin de mettre en exergue ce risque et de préciser clairement les dénominations des médicaments opioïdes impliqués dans la survenue de ce syndrome.

Enfin, la poursuite du suivi national de pharmacovigilance du nalméfène a été actée.

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

Questions organisationnelles	Pharmacovigilance européenne
Direction en charge du dossier	DSSE – Pôle stratégie européenne et internationale
http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Quinolones-et-fluoroquinolones-SGLT2-selexipag-bendamustine-retour-d-information-sur-le-PRAC-de-fevrier-2017-Point-d-Information	

Nom du dossier	Tour de table
Direction en charge du dossier	Direction de la surveillance
Synthèse des avis émis par le comité technique de pharmacovigilance	
<p><u>- Retour d'information de la Direction ONCOH sur les cas de décès suite à l'administration de docétaxel :</u> un rappel sur la chronologie des faits a été présenté aux membres du CTPV qui ont été informé de l'envoi d'un signal européen via Epitt</p> <p>Lire aussi http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Docetaxel-cas-d-enterocolites-d-issu-fatale-l-INCa-en-lien-avec-l-ANSM-recommande-a-titre-de-precaution-d-eviter-temporairement-l-utilisation-du-docetaxel-dans-les-cancers-du-sein-localises-operables-Point-d-Information</p> <p><u>- Survenue d'un œdème papillaire bilatéral évoluant vers une neuropathie ischémique associé à la prise de CERTICAN® (évérolimus) :</u> le CTPV a souhaité que l'ANSM fasse une Non Urgent Information (NUI) pour informer les membres de l'Union Européenne. <i>Note post CT : Après discussion au sein de la Direction ONCOH, il a été convenu de faire un signal européen.</i></p> <p><u>- Survenue d'un arrêt cardiaque suivant l'administration d'AETOXISCLEROL® (lauromacrogol 9400) :</u> Un CSST (comité scientifique spécialisé temporaire) sera prochainement mis en place avec pour objectif la révision du bénéfice-risque des sclérosants veineux dans la prise en charge de la maladie variqueuse.</p> <p><u>- Suite à plusieurs cas marquants impliquant la spécialité PHENERGAN® (prométhazine), solution injectable utilisée en prémédication de chimiothérapie :</u> Une réévaluation du bénéfice risque sera prochainement initiée et concernera les formes IV et topique ainsi que la forme orale comprimé dans l'indication de traitement de l'insomnie.</p>	