

## Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé

Séances du 31 mai et 26 juin 2018

---

### Retour sur les séances du 31 mai et 26 juin 2018 de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé

---

L'ANSM a fait un point aux membres de la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé* sur :

- ✓ l'association, hors autorisation de mise sur le marché (AMM), d'hormones de croissance avec des inhibiteurs de l'aromatase ou des analogues de la GnRH, chez l'enfant ou l'adolescent,
- ✓ Les suites données aux avis rendus par la Commission en 2015 et 2016 concernant les spécialités Photofrin 75 mg (porfimère) utilisée en oncologie et Distilbène : abrogation de l'autorisation de mise sur le marché de Photofrin et modification des CPD de Distilbène en cours.

#### Retour d'information des dossiers examinés par le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) lors des réunions des mois de janvier à mai 2018

---

Les faits marquants discutés lors des **réunions** du Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne du médicament (EMA) **des mois de janvier à mai 2018**, ont été présentés aux membres de la Commission en se focalisant sur les procédures d'arbitrage et les signaux :

- ✓ Arbitrage concernant la spécialité **Esmya® (ulipristal 5mg)** indiquée dans le traitement des fibromes utérins pour évaluer l'impact de cas graves d'atteintes hépatiques pouvant aboutir à une transplantation hépatique sur le rapport bénéfice/risque de cette spécialité : recommandations en mai 2018<sup>1</sup>
- ✓ Evaluation des risques tératogènes et neuropsychiatriques avec les **spécialités de la classe des rétinoïdes (formes orales et topiques)** indiqués en dermatologie (acné, psoriasis, eczéma) ou cancérologie (leucémie promyélocytaire) : recommandations en février 2018<sup>4</sup>
- ✓ Arbitrage concernant les solutions de perfusion **Hydroxyethyl Starch (HES)** dans le traitement de l'hypovolémie déclenché suite aux résultats de deux études montrant l'utilisation chez des patients faisant l'objet d'une contre-indication : recommandations en mai 2018<sup>2</sup>
- ✓ Evaluation du risque d'anomalie à la naissance (défaut de fermeture du tube neural) chez des enfants nés de mère traitée par dolutegravir lors de la conception : premières recommandations en mai 2018<sup>3</sup>
- ✓ Arbitrage sur l'utilisation du valproate et dérivés au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer : finalisation de l'arbitrage : février 2018<sup>4</sup>

#### Réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'alpha-amylase (Maxilase, Mégamylase, Alfa-amylase Biogaran conseil et Drill maux de gorge alfa-amylase)

---

L'alpha-amylase est une enzyme à visée anti-inflammatoire. Elle est indiquée dans le traitement d'appoint des états congestifs de l'oropharynx.

Il existe actuellement 8 spécialités en France contenant ce principe actif, présentées sous forme sirop (200 U.CEIP/ml) et comprimé (3 000 U.CEIP) :

- Maxilase

---

<sup>1</sup> <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/Produits-a-base-d-hydroxyethyl-starch-HES-Esmya-ulipristal-dolutegravir-retour-d-information-sur-le-PRAC-de-mai-2018-Point-d-information>

<sup>2</sup> <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/Produits-a-base-d-hydroxyethyl-starch-HES-Esmya-ulipristal-dolutegravir-retour-d-information-sur-le-PRAC-de-mai-2018-Point-d-information>

<sup>3</sup> <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anomalies-de-fermeture-du-tube-neural-chez-les-enfants-nes-de-meres-traitees-par-le-dolutegravir-pendant-la-grossesse-Point-d-information>

<sup>4</sup> <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/Esmya-ulipristal-Valproate-et-derives-specialites-a-base-de-retinoïdes-G-CSF-Zydelig-idelalisib-retour-d-information-sur-le-PRAC-de-fevrier-2018-Point-d-Information>

- Mégamylase
- Alfa-amylase Biogaran conseil
- Drill maux de gorge alfa-amylase

A la suite de deux cas de chocs anaphylactiques, après la prise de Maxilase, survenus entre 2013 et 2017, l'ANSM a décidé de lancer une révision puis une réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'alpha-amylase en 2017.

Les résultats de cette réévaluation ont été présentés au groupe de travail révision/réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'ANSM en juillet 2017, avant d'être présentés à la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé* afin qu'elle rende un avis sur le rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'alpha-amylase.

*Ainsi, considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité, présentées, concernant les spécialités à base d'alpha-amylase, et notamment leur efficacité modeste et la fréquence d'effets indésirables importante chez l'enfant et le nourrisson, la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé a estimé que le rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'alpha-amylase (Maxilase, Mégamylase, Alfa-amylase Biogaran conseil et Drill maux de gorge alfa-amylase) était défavorable dans les indications de l'autorisation de mise sur le marché.*

### **Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque de la spécialité Vectarion, lyophilisat et solution pour préparation injectable (mésilate d'almitrine)**

---

La spécialité Vectarion, lyophilisat et solution pour préparation injectable, contenant du mésilate d'almitrine, est indiquée dans l'« *Hypoxémie et hypercapnie liées à une hypoventilation alvéolaire dans les situations suivantes* :

- *épisodes de décompensation respiratoire aiguë compliquant les bronchopneumopathies chroniques obstructives*
- *sevrage de l'assistance respiratoire artificielle*
- *dépression respiratoire momentanée induite par les analgésiques centraux, les neuroleptiques, le fluothane.* »

La révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Vectarion injectable a été initiée par l'ANSM afin d'actualiser les indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Les résultats de cette réévaluation ont été présentés à la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé* afin qu'elle rende un avis sur les indications de l'AMM.

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité présentées concernant la spécialité Vectarion, lyophilisat et solution pour préparation injectable (mésilate d'almitrine),  
Considérant l'évolution des pratiques cliniques depuis l'octroi de l'AMM de la spécialité,  
la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé considère que la rubrique 4.1 du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la rubrique équivalente de la notice de la spécialité Vectarion, lyophilisat et solution pour préparation injectable (mésilate d'almitrine), doivent être révisées de la manière suivante : suppression des indications suivantes :*

« *Hypoxémie et hypercapnie liées à une hypoventilation alvéolaire dans les situations suivantes* :

- *épisodes de décompensation respiratoire aiguë compliquant les bronchopneumopathies chroniques obstructives*
- *sevrage de l'assistance respiratoire artificielle*
- *dépression respiratoire momentanée induite par les analgésiques centraux, les neuroleptiques, le fluothane* ».

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité présentées concernant la spécialité Vectarion, lyophilisat et solution pour préparation injectable (mésilate d'almitrine),  
Considérant l'existence d'une utilisation en pratique clinique dans les cas les plus graves d'hypoxémie/hypercapnie relevant des services spécialisés de réanimation,  
Considérant les conditions de prescriptions et de délivrance de la spécialité Vectarion lyophilisat et solution pour préparation injectable, réservée à l'usage hospitalier, limitant ainsi son utilisation exclusivement à l'hôpital,  
la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé estime que le rapport bénéfice/risque de la spécialité Vectarion, lyophilisat et solution pour préparation injectable (mésilate d'almitrine) est favorable dans l'indication « *Traitement adjuvant à la ventilation mécanique dans les cas les plus graves de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), en cas d'hypoxémie et d'hypercapnies réfractaires malgré une assistance respiratoire artificielle optimisée (ventilation protectrice, décubitus ventral, etc ...), et/ou en l'absence d'autre dispositif de suppléance respiratoire adapté accessible (exemples : épuration de CO2, oxygénation veineuse...).* ».*

## **Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Baume Arôma, crème (salicylate de méthyle, huiles essentielles girofle et piment de la Jamaïque)**

---

Baume Arôma est une spécialité topique, associant salicylate de méthyle (10%), huile essentielle de girofle (3%) et huile essentielle de piment de la Jamaïque (0.2%), indiquée chez l'adulte et l'enfant de plus de 7 ans dans le « *traitement local d'appoint des douleurs d'origine musculaire et tendino-ligamentaire* ».

Cette spécialité est en prescription médicale facultative (PMF).

La révision du rapport bénéfice/risque de Baume Arôma a été engagée suite à un cas de purpura vasculaire sur les zones d'application de la spécialité au niveau des deux tendons d'Achille chez un patient de 60 ans (effet grave inattendu).

Les résultats de la révision du rapport bénéfice / risque effectuée par la Direction Produits de l'ANSM ont été présentés pour avis à la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé*.

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité, la Commission de suivi du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé s'est abstenue sur le déclenchement par l'ANSM d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque de la spécialité Baume Arôma, crème,*

*Au regard du caractère trop large et imprécis de l'indication actuelle ainsi que de l'absence de certaines informations, notamment sur la durée de traitement et la quantité à administrer, la Commission de suivi du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé a entériné les propositions de l'ANSM d'actualisation de l'AMM de la spécialité Baume Arôma :*

- 1) *Mises à jour des rubriques du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et des rubriques équivalentes de la notice de la spécialité Baume Arôma, en particulier :*
  - *Rubrique 4.1 « Indications thérapeutiques » : Modification du libellé de l'indication afin de se conformer à un usage en automédication, c'est-à-dire une prise en charge autonome par le patient de pathologies bénignes. L'indication deviendrait : « Traitement local d'appoint en traumatologie bénigne (ecchymoses, contusions...) » ;*
  - *Rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration » : Ajout de la durée de traitement et de la quantité de produit à appliquer : S'agissant d'une spécialité d'automédication, il est proposé de limiter la durée de traitement de 3 à 5 jours)*
  - *Rubrique 4.9 « Surdosage » : Mise à jour afin d'ajouter les symptômes d'un surdosage aux salicylés et la prise en charge associée.*
- 2) *Mise à jour des informations concernant les enfants, avec ajout sur notice de la mention « Ne pas laisser ce médicament à la portée des enfants » et modification de l'étiquetage afin d'améliorer la lisibilité de la mention « Tenir hors de la vue et de la portée des enfants. » et d'ajouter la mention « Ne pas avaler ».*

## **Spécialités à base de paracétamol : modification et étiquetage**

---

L'ANSM a informé la Commission de suivi du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé sur sa volonté de lancer une consultation publique sur la modification de l'étiquetage des boîtes de paracétamol, afin de mettre en exergue le principal risque lié à l'utilisation de ce principe actif (hépatotoxicité) ainsi que des mentions visant à réduire ce risque.

Le paracétamol est largement utilisé pour soulager la douleur légère à modérée et la fièvre. Près de 200 médicaments sur prescription ou en vente libre notamment utilisés pour traiter les douleurs ou les symptômes du rhume contiennent du paracétamol, seul ou associé à d'autres substances.

En cas de surdosage et de non-respect des posologies recommandées (doses et durée de traitement), le paracétamol peut entraîner des lésions graves du foie, pouvant nécessiter une greffe, voire être fatal.

Afin de réduire ce risque, plusieurs actions ont été entreprises par le passé par l'ANSM, notamment :

- réalisation d'une campagne d'information en 2008 (fiche d'aide à la dispensation, dépliant pour les patients avec mention du risque hépatique) ;
- intégration dans les publicités auprès du public d'une mention de prudence spécifique relative au risque hépatique;
- modification des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) et notices de façon à mettre à jour les libellés relatifs à l'adaptation de la posologie au poids et à l'âge et à y intégrer des mentions d'alerte.

Néanmoins les résultats des dernières enquêtes de pharmacovigilance ont montré une persistance de cas d'hépatotoxicité, notamment liés à un surdosage en paracétamol, mais également la banalisation de son utilisation par la population ainsi qu'une méconnaissance de son profil de risque.

Ces derniers constats ont été également mis en exergue dans l'étude menée par l'ANSM décrivant l'ensemble des consommations d'antalgiques en France et leur évolution sur 10 ans. Cette enquête a montré une

Vinternet 26/07/18

progression importante de la consommation du paracétamol et sa « banalisation » tant en prescription médicale facultative (PMF) qu'en prescription médicale obligatoire (PMO) par les patients et les professionnels de santé, avec un oubli ou une méconnaissance de sa toxicité notamment hépatique.

En réaction à ces constats, malgré les actions déjà entreprises, l'ANSM a décidé de porter l'information sur le risque hépatique en utilisant le conditionnement des médicaments contenant du paracétamol (formes orales et suppositoires – tous dosages confondus) disponibles en officine (sur prescription ou non). Elle envisage ainsi, en plus des mentions obligatoires, que soient portées sur les boîtes :

- une mention d'alerte sur le risque hépatique, éventuellement complétée par un pictogramme ;
- des mentions visant à réduire ce risque (d'ores et déjà présentes sur certains conditionnements).

Une consultation publique concernant ces propositions sera prochainement lancée par l'ANSM sur son site Internet.

## **Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque de la spécialité Curaspotaqua 5%, gel (peroxyde de benzoyle)**

---

Le peroxyde de benzoyle (PB) est un agent oxydant ayant des propriétés kératolytiques, sébostatiques, antibactériennes sur le *Propionibacterium acnes* et anti-inflammatoires qui en font un des traitements topiques de première intention de l'acné.

Il doit être utilisé le plus souvent en association avec un autre traitement par voie topique ou systémique, au vu des recommandations de bonnes pratiques en vigueur<sup>5</sup>.

En France, les spécialités commercialisées à base de peroxyde de benzoyle seul sont Cutacnyl 2.5, 5 et 10% gel (gel sans rinçage), Curaspotaqua 5% gel (gel à rincer) et Pannogel 10% gel (gel sans rinçage), ayant des autorisations de mise sur la marché (AMM) nationales.

Suite à un cas grave de pharmacovigilance (réaction cutanée de type érythème, sensation de brûlure et gonflement du visage après application sans rinçage) en 2016, une revue cumulative des effets indésirables cutanés ainsi que des mésusages a été demandée au titulaire des autorisations de mise sur le marché des spécialités Cutacnyl et Curaspotaqua. L'estimation de l'incidence des signalements d'effets indésirables cutanés rapportés était 12 fois supérieure avec le gel à rincer par rapport à la forme gel sans rinçage commercialisée par le même laboratoire (Cutacnyl).

Dans ce contexte, l'ANSM a décidé de réaliser une réévaluation du bénéfice/risque de la spécialité Curaspotaqua 5%, gel par rapport aux autres spécialités topiques de PB à 5% qui ne nécessitent pas de rinçage après application.

Les résultats de cette réévaluation ont été présentés à la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé* afin qu'elle rende un avis sur les conditions de prescription et délivrance de cette spécialité et les éventuelles mesures de renforcement de l'information.

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité, présentées, concernant la spécialité Curaspotaqua 5 %, gel (peroxyde de benzoyle), et notamment le risque d'effets indésirables cutanés, de mésusage de la spécialité Curaspotaqua 5 %, gel (insuffisance ou absence de rinçage) et de confusion dû au terme « aqua », la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé estime que les conditions de prescription et de délivrance (CPD) actuelles [prescription médicale facultative (PMF) en libre accès] de la spécialité Curaspotaqua 5 %, gel (peroxyde de benzoyle) doivent être renforcées en passant la spécialité en PMF **sans** libre accès.*

*Elle est en outre favorable à la révision du nom de fantaisie de la spécialité afin d'éviter :*

- la confusion avec les produits cosmétiques ayant un nom proche de « Curaspot »
- que les patients ne pensent qu'elle est composée d'eau en raison du terme « aqua »

*La Commission est, enfin, favorable aux propositions suivantes de renforcement de l'information sur les modalités d'administration :*

- vérifier les temps d'application au regard de l'étude clinique spécifique à Curaspotaqua ;
- faire apparaître les modalités d'utilisation de façon plus visible dans la notice (mettre dans un encadré) ;
- faire apparaître sur le tube, la durée d'application en plus de l'information sur le rinçage ;
- modifier l'étiquetage de la boîte et du tube : indiquer en couleur (rouge) la mention « à rincer à l'eau après 1 à 5 minutes d'application ».

---

<sup>5</sup> Recommandations de bonnes pratiques dans la prise en charge de l'acné, Société Française de Dermatologie, juin 2015  
Vinternet 26/07/18

## Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des spécialités Phénergan sirop, crème, solution injectable et comprimé (prométhazine)

---

La prométhazine est une molécule appartenant à la classe chimique des phénothiazines. Ce neuroleptique est doté de propriétés antihistaminiques H1, adrénolytiques, antidopaminergiques, anticholinergiques, anesthésiques locales et sédatives.

La prométhazine est présente en France sous plusieurs formes pharmaceutiques :

- voie topique : Phénergan crème 2% pour application locale est indiquée dans le traitement symptomatique local du prurit, en particulier les piqûres d'insectes.
- voie orale : Phénergan 25 mg comprimé et Phénergan 0.1% sirop. Ces deux formes sont indiquées dans les indications thérapeutiques suivantes :
  - o Traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses (rhinite, conjonctivite, urticaire)
  - o Insomnies transitoires ou occasionnelles pour la forme comprimé uniquement
- voie injectable : Phénergan 2.5%, est indiqué dans le traitement symptomatique de l'urticaire aiguë.

Suite à la survenue, en 2017, de six cas graves associés à la prise de Phénergan 2.5 pour cent, solution injectable dans le cadre d'une rupture d'approvisionnement en Polaramine injectable, l'ANSM a initié une réévaluation du rapport bénéfice/risque de toutes les spécialités Phénergan (crème, comprimé, solution injectable et sirop).

Les résultats de cette réévaluation ont été présentés au groupe de travail « médicaments de dermatologie et produits cosmétiques » de l'ANSM pour les formes topique et injectable, avant d'être présentés à la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé* afin qu'elle rende un avis sur le rapport bénéfice/risque de chacune des formes dans les indications des autorisations de mise sur le marché (AMM).

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité, présentées, concernant la spécialité Phénergan crème 2% (prométhazine), et notamment sa phototoxicité, l'existence d'alternatives thérapeutiques mieux tolérées et donc la perte de chance pour les patients qui se verraient prescrire cette spécialité au lieu d'une des alternatives thérapeutiques existante, la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé considère que le rapport bénéfice/risque de la spécialité **Phénergan 2% crème** dans l'indication de son AMM « traitement local du prurit, en particulier les piqûres d'insectes » est défavorable. Toutefois, dans l'attente de la décision d'arbitrage ou non de l'Agence européenne (EMA), la Commission recommande un passage en prescription médicale obligatoire (PMO) de la forme topique.*

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité, présentées, concernant les spécialités Phénergan 0,1% sirop et 25 mg comprimé (chlorhydrate de prométhazine), et notamment les cas de mésusage (usage récréatif notamment) de la forme sirop et de surdosages volontaires, les troubles psychiatriques (hallucination, confusion, agitation, troubles de la conscience et somnolence) et les troubles moteurs (dyskinésie, dyskinésie tardive, akathisie, mouvements anormaux), l'existence d'alternatives thérapeutiques mieux tolérées et donc la perte de chance pour les patients qui se verraient prescrire cette spécialité, la Commission de suivi considère que le rapport bénéfice/risque des spécialités **Phénergan 0,1% sirop et Phénergan 25 mg comprimé** dans l'indication suivante de leur AMM « traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses : rhinite, conjonctivite, urticaire » est défavorable.*

*Toutefois, dans l'attente de la décision d'arbitrage ou non européen, la Commission recommande un passage en prescription médicale obligatoire (PMO) des formes sirop et comprimé de la spécialité Phénergan.*

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité, présentées, concernant la spécialité Phénergan 25 mg comprimé (chlorhydrate de prométhazine), son positionnement en tant qu'alternative aux traitements de première intention pour les insomnies (benzodiazépines et apparentées), la recommandation de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé de passer la spécialité Phénergan 25 mg comprimé en prescription médicale obligatoire, la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé considère que le rapport bénéfice/risque de la spécialité **Phénergan 25 mg comprimé** est favorable dans l'indication suivante de son AMM « insomnies occasionnelles, insomnies transitoires ».*

*Prenant en compte les recommandations dans les troubles du sommeil de la Haute autorité de santé (HAS) et notamment la durée de traitement de 5 jours préconisée dans le traitement des insomnies occasionnelles et/ou insomnies transitoires, la sensibilité aux médicaments du sujet âgé de 75 ans et plus en raison des modifications physiologiques et pathologiques, la liste des médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées de 75 ans ou plus (M.-L. Laroche a, F. Bouthier b, L. Merle a, J.-P. Charmes b), la Commission de suivi du*

*rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé est favorable aux propositions de modification suivantes des résumés des caractéristiques du produit (RCP) des formes orales de Phénergan :*

- *modifier le nombre de comprimés par boîte : réduction à 5 comprimés par boîte (au lieu de 20 actuellement) ;*
- *renforcer les mentions relatives aux effets indésirables avec une mise à jour incluant les effets extrapyramidaux de type dyskinésie tardive, akathisie, mouvements anormaux (rubrique 4.8) ;*
- *renforcer les mentions de mise en garde afin d'ajouter le risque de diminution du péristaltisme intestinal pouvant aboutir à une occlusion intestinale voire une colite ischémique (rubriques 4.4 et 4.8) ;*
- *renforcer la mise en garde chez le sujet âgé de 75 ans et plus, avec l'ajout d'une utilisation déconseillée (rubrique 4.4) ;*
- *renforcer les mentions relatives aux interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions afin de s'aligner sur le dernier Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM (rubrique 4.5) ;*
- *renforcer les mentions relatives aux propriétés pharmacodynamiques avec une mise à jour incluant les propriétés antagonistes dopaminergiques (rubrique 5.1).*

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité, présentées, concernant la spécialité Phénergan 2,5 %, solution injectable (chlorhydrate de prométhazine), et notamment les troubles psychiatriques (sommolence importante, altération de la conscience ou coma, associés à un état confusionnel, dysarthrie, vertiges), neurologiques (dyskinésie, hypotonie, myoclonie, hémiparésie, paresthésie, mouvements anormaux et syndrome extrapyramidal) et respiratoires, l'existence d'alternatives thérapeutiques mieux tolérées et donc la perte de chance pour les patients qui se verraient prescrire cette spécialité, la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé considère que le rapport bénéfice/risque de la spécialité **Phénergan 2,5%, solution injectable** dans l'indication de son AMM « traitement symptomatique de l'urticaire aiguë » est défavorable.*

#### **Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Tilcotil 20 mg, comprimé pelliculé sécable (ténoxicam)**

---

Tilcotil 20 mg, comprimé pelliculé sécable est une spécialité contenant du ténoxicam, anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) du groupe des oxicams auquel appartiennent aussi le piroxicam et le meloxicam.

Il est actuellement indiqué, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, dans le :

- Traitement symptomatique au long cours :
  - des rhumatismes inflammatoires chroniques notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés, tel que le syndrome de Fiessinger - Leroy - Reiter et rhumatisme psoriasique ;
  - de certaines arthroses douloureuses et invalidantes.
- Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des :
  - rhumatismes abarticulaires, tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites ;
  - affections aiguës post traumatiques de l'appareil locomoteur ;
  - arthroses ;
  - lombo-radiculalgies sévères.

Le ténoxicam a fait l'objet d'une révision lancée par l'Agence dans le cadre de son programme initié en 2011 de révision systématique des AMM nationales octroyées avant 2005.

Les résultats de la révision ont été présentés à la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé* pour avis.

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité, présentées, concernant la spécialité Tilcotil (ténoxicam) et notamment le sur-risque d'affections de la peau, parmi lesquelles les affections bulleuses (syndromes de Stevens Johnson, syndromes de Lyell notamment), la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé recommande que le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de cette spécialité soit modifié afin que le sur-risque cutané particulier, par sa gravité et sa fréquence, par rapport aux autres AINS, soit mentionné.*

#### **Enquête de pharmacovigilance sur les coxibs (anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) : résultats**

---

*La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé a été informée des résultats des enquêtes de pharmacovigilance menées sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) « coxib » : celecoxib et parecoxib (entre 2005 et 2016) et etoricoxib (entre 2010 et 2016).*

- celecoxib est indiqué dans le traitement symptomatique de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante,
- parecoxib est indiqué dans le traitement à court terme des douleurs post opératoires,
- etoricoxib est indiqué dans le traitement symptomatique de l'arthrose (*de la polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, goutte*).

Pour les parecoxib, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié et le profil de sécurité est celui de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Le suivi de pharmacovigilance a ainsi été clos.

Pour le celecoxib, un mésusage a été identifié et quelques effets indésirables inattendus. Le suivi a également été clos, mais des commentaires seront faits dans le cadre de la procédure européenne de PSUSA cet été.

Pour etoricoxib, une notification d'effets indésirables stable et faible et un profil de sécurité identique à celui de l'AMM. Le suivi de la spécialité Arcoxia a été clos, mais il a été poursuivi pour les doses 30 et 60 mg notamment pour le risque cardio-vasculaire et hypertension artérielle et ouverture des doses de 90 et 120 mg.

*Les avis rendus par les Commissions consultatives de l'ANSM constituent un des éléments pris en compte dans la décision du Directeur général de l'ANSM. Les avis des Commissions ne préjugent pas des décisions de l'ANSM. Ce texte est un relevé des principales conclusions des dossiers inscrits à l'ordre du jour et ne constitue pas le compte rendu de la séance qui sera publié prochainement.*