



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

Direction de l'Évaluation  
des Médicaments et des Produits Biologiques  
Unité de Pharmacovigilance

Saint-Denis, le 20 juin 2006

## COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

(Compte rendu de la réunion du mardi 16 mai 2006)

### Etaient présents :

### Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :

M. CARON (président)  
M. ANDREJAK (vice-président)  
Mme GUILLO (Représentant la Direction Générale de la Santé), membre de droit  
Mme KREFT-JAIS (Représentant Monsieur le Directeur Général de l'Afssaps), membre de droit  
M. VERNIS (Représentant la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins), membre de droit  
Mme AUTRET-LECA  
M. BONNETERRE  
M. BOULU  
Mme BRUNET  
M. CARLIER  
Mme COSTAGLIOLA  
M. DOUARD  
M. BOUR suppléant de M. ESCHALIER  
M. GIROUD  
M. IMBS  
M. JACQUES  
Mme JEAN-PASTOR suppléante de Mme JOLLIET  
Mme JOUAN-FLAHAUT  
Mme LAINE-LESSAC  
M. MERLE  
M. BLAYAC suppléant de M. MONTASTRUC  
M. WESTPHAL suppléant de M. MUNERA  
M. SCHMITT  
Mme SGRO  
M. VIAL

### Laboratoires :

NEGMA-LERADS et NIVERPHARM

Intitulé du dossier traité : Enquête officielle relative aux effets indésirables observés avec les spécialités contenant de la diacérhéine (ART50®, Zondar®)

### Gestion des conflits d'intérêts :

Aucune situation de conflit d'intérêt important, susceptible de faire obstacle à la participation des experts à la délibération, n'a été identifiée ni déclarée au cours de la séance de la Commission nationale de pharmacovigilance du 16 mai 2006.

## TABLE DES MATIERES

I.	ADOPTION DU COMPTE RENDU DE LA SEANCE DU 31 JANVIER 2006.....	3
II.	POINT CONCERNANT LA DEMANDE DE MODIFICATION DE L'INFORMATION DE LASILIX® (FUROSEMIDE) ET SA CONTRE-INDICATION EN CAS D'ALLERGIE AUX SULFAMIDES .....	4
III.	ENQUETE OFFICIELLE RELATIVE AUX EFFETS INDESIRABLES OBSERVES AVEC LES SPECIALITES CONTENANT DE LA DIACERHEINE (ART®50, ZONDAR®).....	6
IV.	POINT SUR LA PHARMACOVIGILANCE DES GENERIQUES .....	9
V.	PHARMACOVIGILANCE EUROPEENNE.....	12
VI.	QUESTIONS DIVERSES.....	13

## I. ADOPTION DU COMPTE RENDU DE LA SEANCE DU 31 JANVIER 2006

Le compte-rendu de la séance du 31 janvier 2006 a été adopté avec les modifications suivantes :

Page 11 : **V - ENQUETE OFFICIELLE RELATIVE AUX EFFETS INDESIRABLES A TYPE DE PERFORATION UTERINE LORS DE LA POSE OU DE L'UTILISATION DE MIRENA® (DISPOSITIF INTRA-UTERIN AU LEVONORGESTREL).**

- Ligne 7 : Ajouter « par le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Strasbourg » après « 14 Octobre 2005 »

Page 31 : **VII - ENQUETE OFFICIELLE RELATIVE AUX INCOMPATIBILITES DE LA CEFTRIAXONE AVEC LE CALCIUM ET AUTRES PRODUITS**

- Ligne 40 : Remplacer :

« Afin de faire un point sur les situations de prescription en réanimation néonatale, un sondage a été effectué auprès de 91 réanimateurs pédiatriques et néonataux. Un total de 53 réponses a été obtenu (49 services de néonatalogie et prématurés et 28 services concernant les nourrissons).

UTILISATION	NON	EXCEPTIONNELLEMENT	OUI	AUTRE
Prématurés	41/49	4/49	4/49	
Nouveau-nés à terme	33/49	12/49	4/49	
Nourrissons	5/28	6/28	11/28 Méningite et pyélonéphrite n = 5	6 administration chez le nourrisson non précisée

Les réanimateurs signalent que l'hyperbilirubinémie est, pour eux, une contre-indication à l'utilisation de la ceftriaxone. Par ailleurs, plusieurs réanimateurs ont signalé le risque plus élevé de lithiase biliaire chez les enfants ayant une drépanocytose. »

Par :

« Afin de faire un point sur les situations de prescription de la ceftriaxone en réanimation pédiatrique et néonatale, un sondage téléphonique a été effectué par le CRPV de Paris Saint-Vincent-de-Paul par un même médecin auprès de 91 réanimateurs pédiatriques polyvalents et néonataux. Un total de 53 réponses exploitables a été obtenu auprès de médecins travaillant dans 49 services de néonatalogie et prématurés et/ou 28 services pédiatriques accueillant des nourrissons.

UTILISATION	NON	EXCEPTIONNELLEMENT	OUI
Prématurés	41/49	4/49	4/49
Nouveau-nés à terme	33/49	12/49	4/49
Nourrissons	5/28	6/28	11/28

Les réanimateurs signalent que l'hyperbilirubinémie est, pour eux, une contre-indication à l'utilisation de la ceftriaxone. »

## **II. POINT CONCERNANT LA DEMANDE DE MODIFICATION DE L'INFORMATION DE LASILIX® (FUROSEMIDE) ET SA CONTRE-INDICATION EN CAS D'ALLERGIE AUX SULFAMIDES**

### **1. Introduction**

<i>Nom commercial</i>	LASILIX®
<i>DCI</i>	furosémide
<i>Formes pharmaceutiques</i>	Solution buvable, comprimé, gélule, solution injectable
<i>Classe pharmacologique</i>	Antihypertenseur Diurétique de l'anse
<i>Procédure d'enregistrement</i>	nationale
<i>Titulaire de l'AMM</i>	Sanofi-Aventis

Date(s) de passage en Comité technique de pharmacovigilance : 10 janvier 2006

Passage en Commission nationale de pharmacovigilance à la demande de : Comité technique de pharmacovigilance

Nom(s) du(des) rapporteur(s) : CRPV d'Amiens

Le CRPV d'Amiens a fait état d'une demande de modification de l'information médicale (DMI) dont l'expertise lui a été confiée et dont un point particulier faisait l'objet d'une divergence d'appréciation avec le laboratoire, à savoir la contre-indication du Lasilix® chez les patients ayant une allergie connue aux sulfamides (ou plus précisément sulfonamides).

### **2. Contexte et objectifs du dossier**

Le CRPV d'Amiens, a émis un avis défavorable à l'une des propositions du laboratoire, consistant à remplacer dans la rubrique « contre-indication » le terme sulfamides par sulfonamides (sulfamides antibiotiques et sulfonurées), et a posé la question de savoir s'il fallait maintenir la contre-indication du furosémide en cas d'allergie avérée à la classe des sulfamides antibiotiques. En effet, les données actuellement disponibles suggèrent que si elles existent, ce qui n'est pas démontré, ces réactions croisées sont rarissimes.

#### **Médicaments ayant un radical sulfonamides**

- Sulfonyl arylamines : sulfamides anti-bactériens
- Non sulfonyl arylamines : inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, sulfamides hypoglycémiant, diurétiques de l'anse, diurétiques thiazides et apparentés, coxibs.
- Autres : triptans, topiramate, sotalol.

En cas d'allergie aux sulfamides, il est vraisemblable que ce n'est pas le groupement sulfonamide (caractérisant la classe des sulfamides) mais le groupement sulfonylarylamines qui apparaît déterminant. Ce groupement correspond à une fonction amine primaire, en para du radical benzène par rapport au groupement sulfonamide et semble responsable de la sensibilisation allergique dans l'eczéma de contact, les syndromes d'hypersensibilité, et les toxidermies sévères. Cette fonction caractérise les sulfamides antibactériens.

Quant aux sulfamides non antibactériens, leur métabolisme pourrait générer des radicaux NH<sub>2</sub> libres après rupture de la chaîne hydrocarbonée telle qu'elle figure sur la structure du célécoxib et du furosémide. Ceci semble néanmoins très improbable et ne pourrait concerner que des individus isolés, caractérisés par un déficit des mécanismes de détoxication.

**Aucune donnée de pharmacovigilance** concernant des réactions croisées entre sulfonamides n'a été rapportée à ce jour au niveau de la base de données du CRPV.

### **3. Analyse des données de la littérature**

La notion de réaction croisée a été évoquée dans deux cas publiés. Cependant il ne s'agit pas d'évènements cliniques croisés mais de tests cutanés positifs (sulfaméthoxazole-triméthoprim et furosémide dans un cas et bumétamide-sulfaméthoxazole et diurétiques thiazides dans l'autre).

(Hansbrough JR et al. Anaphylaxis to intravenous furosemide J Allergy Clin Immunol 1987 ; 80 : 538-41

Wall GC, Bigner D, Craig S. Ethacrynic acid and the sulfa sensitive patient. Arch Intern Med 2003 ; 163 : 116-7.)

L'analyse des publications présentes (K.K. JOHNSON et al., *Sulfonamide cross-reactivity : fact or fiction ?*, Ann Pharmacother : 2005 ; 39 : 290-301) remet par ailleurs clairement en question le concept de réactions croisées entre sulfonamides.

Parmi celles ci, une étude de cohorte rétrospective, réalisée à partir de la base de donnée anglaise GPRD (Strom BL, Schinnar R, Apter A et al. Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamides nonantibiotics. N Engl J Med 2003 ; 349 : 1628-35), a montré qu'environ 10% des patients ayant un antécédent d'allergie à un sulfamide antibactérien ont présenté une réaction allergique après avoir reçu un sulfamide non anti-bactérien versus 1,6% chez les patients n'ayant pas cet antécédent d'allergie. L'étude montre cependant que chez les patients ayant un antécédent d'allergie aux sulfamides antibiotiques, le risque de réaction allergique après la prise d'une pénicilline est encore plus grand. L'auteur a conclu à l'existence d'une association entre antécédent de réaction allergique aux sulfonamides antibactériens et réaction ultérieure à la prise d'un médicament porteur d'un radical sulfonamide, mais cette association pourrait être liée à une prédisposition générale aux réactions allergiques plutôt qu'à une réelle réaction croisée aux sulfonamides.

Une autre étude (Lee AG, Anderson R, Kardon RH Wall M. Presumed « Sulfa allergy » in patients with intracranial hypertension treated with acetazolamide or furosemide : cross reactivity myth or reality ? Am J Ophthalmol 2004 ; 138 : 114-8) a porté sur 34 patients allergiques aux sulfamides antibactériens et nécessitant la prise d'un traitement diurétique (dans le cadre de la prise en charge d'une hypertension intracrânienne). Ces patients ont reçu soit le furosémide, soit l'acétazolamide (non sulfonyl-arylamines), ou l'association des deux. Aucune réaction n'a été rapportée chez les 21 patients allergiques qui ont reçu le furosémide. La moitié des patients ayant reçu l'acétazolamide ont présenté des effets indésirables, mais ces derniers n'étaient pas de mécanisme allergique.

#### **4. Conclusions du rapporteur**

Le rapporteur a proposé de supprimer la contre-indication de l'hypersensibilité connue aux sulfamides dans le résumé des caractéristiques du Lasilix<sup>®</sup>. La notion d'une possibilité d'une éventuelle hypersensibilité croisée ne devrait apparaître qu'en section « 4.4 Mise en garde et Précautions d'emploi ».

#### **5. Discussion de la Commission nationale de pharmacovigilance**

Après discussion de la Commission, il apparaît non justifié et potentiellement dangereux de priver des patients, ayant des antécédents d'allergie aux sulfamides, du furosémide (de même que tout diurétique de l'anse ou tout diurétique thiazidique ou apparenté), médicament irremplaçable dans de nombreuses situations cliniques.

#### **6. Conclusion de la Commission Nationale**

Les membres de la commission nationale ont voté majoritairement (18 votes pour et 3 abstentions) pour la suppression de la contre-indication du furosémide en cas d'allergie aux sulfamides anti-bactériens, et son remplacement par une précaution d'emploi en section 4.4 « Mise en garde et précautions d'emploi ».

La proposition du libellé adoptée est la suivante : « *Le furosémide est un sulfamide. La possibilité d'une allergie croisée avec les autres sulfamides, notamment antibactériens, reste théorique et non validée en clinique* ».

Tous les résumés des caractéristiques des génériques du furosémide devront être mis à jour dans le même sens.

La Commission demande par ailleurs que soit revue l'information relative aux réactions croisées entre les sulfamides anti-bactériens (certains d'entre eux semblant dépourvus de cette mention d'interaction entre les sulfamides antibactériens dans leur RCP).

### **III. ENQUETE OFFICIELLE RELATIVE AUX EFFETS INDESIRABLES OBSERVES AVEC LES SPECIALITES CONTENANT DE LA DIACERHEINE (ART®50, ZONDAR®)**

#### **1. Introduction**

<i>Nom commercial</i>	ART50®	ZONDAR®
<i>DCI</i>	diacérhéine	diacérhéine
<i>Forme pharmaceutique</i>	gélule	gélule
<i>Classe pharmacologique</i>	antiarthrosique	antiarthrosique
<i>Procédure d'enregistrement</i>	nationale	nationale
<i>Titulaire de l'AMM</i>	Negma-Lerads	Niverpharm

Date(s) de passage en Comité technique de pharmacovigilance : 6 décembre 2005

Passage en Commission nationale de pharmacovigilance à la demande de : Comité technique de pharmacovigilance

Nom(s) du(des) rapporteur(s) : CRPV de Paris-HEGP

#### **2. Contexte et objectifs du dossier**

Art 50® et Zondar® ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France le 12/08/1992, sont commercialisés depuis septembre 1994, et sont indiqués dans «*le traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles de l'arthrose*». Leur posologie est limitée à 100 mg par jour, soit 2 gélules. La diacérhéine est une molécule de structure anthraquinonique qui possède une activité anti-inflammatoire modérée. L'action est différée de 1 à 2 mois avec un effet rémanent.

*Le centre régional de pharmacovigilance de l'Hôpital Européen Georges Pompidou (CRPV de Paris-HEGP) a présenté, en présence du Laboratoire Negma-Lerads et devant les membres de la Commission Nationale de Pharmacovigilance, les résultats de l'enquête officielle de Pharmacovigilance concernant tous les effets indésirables rapportés à la diacérhéine.*

Cette enquête a été motivée par la notification fin 2004, auprès du CRPV de Marseille, d'un cas d'atteinte hépatique survenu chez un patient traité par Art 50® et une association paracétamol-dextropropoxyphène.

Depuis sa commercialisation en France la diacérhéine a fait l'objet de deux enquêtes de pharmacovigilance, la première portait sur les effets indésirables digestifs rapportés à la pharmacovigilance entre septembre 1994 et décembre 1995.

La deuxième enquête a été ouverte à la suite du décès d'une patiente qui a présenté un syndrome de Lyell : elle avait été traitée, entre autres médicaments, par de l'Art 50®. Cette seconde enquête a porté sur tous les effets indésirables d'Art 50® survenus entre septembre 1994 et juin 1997.

Ces deux enquêtes ont abouti à la modification du RCP avec l'ajout des informations suivantes :

- *Les effets indésirables les plus fréquemment signalés ont été une diarrhée, des selles molles, des douleurs abdominales ;*
- *Une pigmentation de la muqueuse recto-colique (mélanose colique) a été rarement observée ;*
- *Effets cutanés : des cas de prurit, éruptions et eczéma ont été décrits.*

L'analyse de cette nouvelle enquête a porté sur :

- tous les cas d'effets indésirables rapportés aux CRPV avec Art 50® et Zondar®, entre le 01/07/1997 et le 09/11/2005 ;
- tous les cas d'effets indésirables déclarés aux laboratoires entre le 01/07/1997 et le 02/03/2005, date d'ouverture de l'enquête officielle de pharmacovigilance ;
- les cas d'effets indésirables publiés dans la littérature.

### **3. Résultats de l'enquête**

Trois cent quarante-cinq (345) dossiers ont été analysés par classe-organe. Ne seront présentés que les effets indésirables digestifs, cutanés et hépatiques, qui sont les 3 classes-organes les plus importantes quantitativement et les plus pertinentes cliniquement :

- 120 dossiers concernant l'appareil digestif (soit 35% du total) ont été retenus, dans lesquels une prédominance féminine a été observée (74%). Il s'agissait de :
  - 36 cas de diarrhées, sans critère de gravité dans 97% (35 cas) des cas, et d'évolution généralement favorable (83%, soit 30 cas).
  - 40 cas de mélanose colique de découverte fortuite dans 45% des cas. La majorité de ces dossiers (77,5% soit 31 cas) sont d'évolution inconnue ; mais dans 4 cas, l'évolution est favorable à l'arrêt du traitement
  - 12 cas d'hémorragie digestive/ulcération avec, dans 9 cas, la prise concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien ;
  - 8 cas de pancréatite, tous graves, dont deux cas d'imputabilité plausible. L'évolution a été favorable dans 4 cas, inconnue dans 2 cas et dans les 2 cas restants, le patient n'était pas rétabli au moment de la déclaration ;
  - 4 cas de colite, tous d'imputabilité douteuse ;
  - 20 manifestations digestives diverses d'imputabilité douteuse et d'évolution favorable dans 14 cas.
  
- 97 dossiers concernant la peau et les annexes (28% du total) ont été retenus. Ces observations sont majoritairement non graves (88,6%) et d'évolution favorable dans 59% des cas (l'évolution n'est pas toujours renseignée, et dans certains cas, le patient n'était pas rétabli au moment de la notification). Une prédominance féminine a également été constatée (77 femmes et 19 hommes). Il s'agissait notamment de :
  - 24 dossiers d'urticaire / œdème de Quincke avec une réintroduction positive dans 3 cas
  - 8 cas d'éruption bulleuse dont un cas de nécrolyse épidermique d'imputabilité C2S2, un cas de DRESS syndrome (imputé C1S2) et 2 cas d'érythème polymorphe (imputés C2S2 et C2S1)
  - 7 cas de purpura / vascularite cutanée dont un cas imputé C3S2 en raison d'une réintroduction positiveDes cas de prurit, de photosensibilité et d'eczéma ont également été rapportés, le plus souvent d'imputabilité douteuse.
  
- 23 dossiers concernant le foie et les voies biliaires (6% du total) ont été analysés, dont 13 avec une imputabilité douteuse, 9 avec une imputabilité plausible, et une avec une imputabilité vraisemblable. Pour ce dernier cas, Art 50®, associé à un complément alimentaire contenant de la glucosamine, a été arrêté et réintroduit avec réapparition des symptômes. Il est à noter que dans 12 dossiers, la diacérhéine est seule suspecte, avec une imputabilité plausible dans 6 cas et douteuse pour les 6 autres. Pour cette classe-organe, il n'existe pas de prédominance féminine (ratio de 11 hommes pour 12 femmes) avec une moyenne d'âge de 63 ans.

Dix-neuf (19) dossiers concernent des effets indésirables non graves, et 4 des effets indésirables graves (3 patients hospitalisés et 1 patient décédé).

Il s'agit principalement d'élévations des transaminases parfois associées à une augmentation de la gamma glutaryl transférase (GGT).

La découverte de l'atteinte hépatique a été fortuite dans 8 cas, les patients étant asymptomatiques.

L'évolution a été favorable dans 17 dossiers. Dans les autres cas :

- l'évolution est inconnue (3 cas),
- une guérison avec séquelles a été observée (1 cas)
- un patient n'était pas rétabli au moment de la déclaration (1 cas);
- un patient de 67 ans est décédé (à la suite d'un probable choc hémorragique lié à une hépatite avec insuffisance hépatique sévère), un mois après la découverte de l'hépatite. Ce cas a été publié (Renan et al. *Thérapie* 2001 ;56 :190-191). L'imputabilité a été jugée C1S2 en raison d'un bilan étiologique exhaustif négatif et du décès du patient. Toutefois ce décès a été considéré par le notificateur comme lié à l'effet.

### **4. Conclusions du Rapporteur**

Le CRPV de Paris-HEGP conclut que le profil de tolérance de la diacérhéine concerne principalement trois classe-organe et que l'enquête :

- confirme l'existence de cas de mélanose colique, d'évolution non précisée ou inconnue dans la majorité des cas (37/40), et faisant l'objet d'une sous-notification probable ;

- confirme le risque de survenue d'effets indésirables cutanés de nature allergique, incluant des urticaires associés ou non à des oedèmes de Quincke ce qui conduit le CRPV à demander l'ajout, dans la section « effets indésirables » du RCP d'urticaire et/ou oedèmes de Quincke
- met en évidence le risque de survenue de perturbations du bilan hépatique et d'hépatite sous diacérhéine ce qui conduit le CRPV à proposer de rajouter à la section « effets indésirables » du RCP la possibilité de perturbation du bilan hépatique avec d'exceptionnels cas d'hépatite.

## **5. Discussion de la Commission Nationale de Pharmacovigilance**

Le laboratoire a informé les membres de la Commission qu'il avait confié l'expertise des observations affectant le foie à un expert dont les conclusions rejoignent celles proposées par le CRPV de Paris-HEGP.

En revanche, en ce qui concerne les urticaires et/ou oedèmes de Quincke, le laboratoire souhaite préciser le caractère exceptionnel de ces événements. Interrogé sur la tolérance de la diacérhéine au sein des pays étrangers dans lesquels elle est commercialisée, le laboratoire a répondu que :

- le produit disponible en Italie n'était pas comparable à celui commercialisé en France, notamment au niveau du profil d'impuretés. Toutefois, il a été indiqué qu'aucun problème particulier ne ressortait de l'utilisation en Italie. Par ailleurs, la présence d'un taux plus élevé d'impuretés ne peut pas être retenue dans une explication de la survenue de mélanose colique, effet indésirable pour lequel le mécanisme évoqué est celui de la toxicité de la structure anthraquinonique ;
- le laboratoire a indiqué que les patients ayant développé une mélanose colique n'avaient pas fait l'objet d'un suivi particulier, mais que les cas rapportés par la suite feront l'objet d'une demande annuelle de renseignements par le laboratoire auprès des notificateurs. L'étude Nusko (Gut 2000;46:651-655 ( May )) concluait en 2000, à l'absence de lien de cause à effet entre la survenue d'une mélanose colique et le développement de cancer digestif au cours de traitements par laxatifs anthraquinoniques. Le laboratoire a indiqué avoir confié à un expert une synthèse des données de la littérature disponibles sur les relations entre mélanose colique et cancer au cours de traitement par laxatifs anthraquinoniques. Cette expertise a abouti aux mêmes conclusions que celle de l'étude de Nusko ;
- la question du pourcentage de patients utilisant la diacérhéine en monothérapie a été posée, mais aucune réponse n'a pu être apportée ce jour.

La Commission nationale a confirmé la nécessité de mettre à jour la section « mises en garde et précautions d'emploi » du RCP des spécialités contenant de la diacérhéine, concernant la possibilité d'urticaires et d'oedèmes de Quincke d'une part, et la possibilité d'atteinte hépatique d'autre part.

Le rapporteur de l'enquête ayant souligné que si les laboratoires étaient d'accord sur le libellé proposé pour la toxicité hépatique, ils souhaitaient néanmoins préciser le caractère exceptionnel des cas d'urticaire et d'oedème de Quincke, il a été rappelé que conformément aux recommandations européennes (cf. Commission européenne, octobre 2005 ; *Volume 2C of the Notice to Applicant: A Guideline on Summary of Product Characteristics – October 2005*, p.12), la notion de fréquence ne doit s'appliquer qu'aux événements indésirables observés au cours des essais cliniques ou aux études épidémiologiques, et non à ceux rapportés au cours de la surveillance post-marketing par notification spontanée. Par conséquent, l'ajout de la possibilité d'urticaire et d'oedème de Quincke à la rubrique « effets indésirables » doit se faire selon la Commission sans mention de fréquence.

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

Devant le caractère principalement cytolytique des atteintes hépatiques et la présence d'une hépatite fulminante avec décès, la Commission nationale s'est prononcée à l'unanimité pour le libellé suivant :

- **Rubrique 4.4 « Mise en Garde et Précaution d'emploi »**  
« en cas d'élévation des transaminases, il convient d'arrêter définitivement le traitement (cf. rubrique 4.8)».
- **Rubrique 4.8 « Effets indésirables »**  
« des atteintes hépatiques, en particulier cytolytiques, ont été rapportées (cf. rubrique 4.4) »

Enfin, il a été rappelé que le rapport bénéfice/risque de la diacérhéine faisait actuellement l'objet d'une réévaluation, tout comme d'autres produits utilisés dans les mêmes indications. Dans ce contexte, la Commission Nationale a souhaité que soit souligné, auprès de la Commission d'AMM, le risque d'atteinte hépatique associé à des traitements par diacérhéine.



## **IV. POINT SUR LA PHARMACOVIGILANCE DES GÉNÉRIQUES**

### **1. Introduction**

Date(s) de passage en Comité technique de pharmacovigilance : 20 avril 2006

Passage en Commission nationale de pharmacovigilance à la demande de : Comité technique de pharmacovigilance

Nom(s) du(des) rapporteur(s) : CRPV de Limoges

Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Limoges a présenté un point relatif à la notification des effets indésirables survenus en présence de médicaments génériques et enregistrés dans la banque nationale de pharmacovigilance en 2004.

### **2. Contexte et objectifs du dossier**

Un médicament générique d'une spécialité de référence (ou médicament princeps) est un médicament qui présente, selon la directive européenne 2004/27/CE :

- la même composition qualitative et quantitative en principe actif,
- la même forme pharmaceutique,
- et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité.

Deux remarques importantes viennent compléter cette définition :

- d'une part, les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme étant une même forme pharmaceutique ;
- d'autre part, les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'une substance active sont considérés comme une même substance active, à moins qu'ils ne présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité et/ou de l'efficacité.

*Le but de cette présentation était de faire le point sur la pharmacovigilance des génériques, deux ans après la dernière enquête (2003) qui n'avait pas conclu à l'existence d'effets indésirables graves attribuables à la nature générique d'une spécialité, mais qui avait néanmoins souligné des problèmes liés à l'information (difficultés à connaître la composition exacte de tous les génériques), à la substitution, à l'observance, et à la bioéquivalence.*

### **3. Résultats**

Au cours de la présente enquête, sur 296 observations reçues seules 39 ont été retenues pour être analysées.

La majorité de ces observations, qui le plus souvent ne correspondent pas à des effets indésirables graves, concerne des médicaments génériques dont la composition en excipients est différente de celle du princeps.

Il s'agit essentiellement de manifestations :

- cutanées (de nature allergique le plus souvent) : urticaire généralisée, prurit, œdème, éruption érythémateuse ;
- digestives : diarrhées, vomissements, douleurs abdominales ;
- neuropsychiatriques : syndrome de sevrage, insomnie, vertiges, paresthésies, cauchemars,
- cardiovasculaires : hypotension artérielle avec sensation vertigineuse, palpitations, extra-systoles ventriculaires,
- respiratoires : œdème de Quincke, crise d'asthme...

**Plusieurs points ressortent de cette enquête :**

- il existe probablement une importante sous-notification des effets indésirables liés aux médicaments génériques, notamment du fait de la méconnaissance par le médecin du médicament réellement délivré au malade ;

- l'information sur les génériques est insuffisamment disponible, la liste exhaustive des médicaments génériques et leur composition précise étant difficilement accessibles aux prescripteurs ;
- l'information contenue dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des médicaments génériques diffère parfois de celle du princeps ;
- pour un princeps donné, ses génériques peuvent prendre des noms de spécialités variés (un nom de fantaisie suivi de Gé et la Dénomination Commune Internationale [DCI] suivie du nom du laboratoire fabricant). Ceci peut être à l'origine de confusions (superposition des traitements par le princeps et par le générique nouvellement délivré le plus souvent) ou de mauvaise observance (arrêt du traitement, le malade ne considérant pas que le générique vienne se substituer au princeps).
- pour un même principe actif, les médicaments génériques peuvent avoir plusieurs formes pharmaceutiques à libération immédiate (comprimés, gélules ...), donc une forme pharmaceutique différente de celle du princeps ;
- des changements de fournisseurs ou de médicaments génériques au niveau des pharmacies sont observés, ce qui augmente la probabilité de substitution entre génériques chez un même patient ;
- des effets indésirables liés au surdosage ou au sous-dosage ne sont pas à exclure lors de la substitution d'un princeps par un générique (ou d'un générique par un autre générique), essentiellement lorsque la marge thérapeutique du principe actif est étroite. Il convient en effet de rappeler que la notion de bioéquivalence, établie après prise unique du médicament, tolère une certaine différence entre les temps du pic sérique, les concentrations maximales et les aires sous la courbe des médicaments comparés, dans la limite d'un intervalle compris entre -20% et +25%. Cette bioéquivalence est par ailleurs établie entre un générique et son princeps, et non entre génériques d'un même princeps.

#### **4. Conclusions du Rapporteur**

Le CRPV de Limoges a souligné l'absence d'éléments permettant de considérer que les médicaments génériques posent un problème de santé publique, du fait de leurs effets indésirables. Toutefois, le rapporteur a émis plusieurs propositions, afin d'améliorer leur bon usage :

- faire figurer tous les génériques avec leur composition dans le dictionnaire VIDAL® ;
- privilégier la substitution par des médicaments génériques de composition et de présentation identiques à celles du médicament princeps, ainsi que des génériques dépourvus d'excipients à effet notoire ;
- éviter les substitutions entre génériques notamment lors de traitements chroniques ;
- éviter d'autoriser les spécialités génériques à marge thérapeutique étroite ;
- améliorer les critères de réalisation des études de bioéquivalence ;
- minimiser les différences entre les princeps et les génériques en ce qui concerne la dénomination, l'information, le conditionnement et les formes pharmaceutiques.

#### **5. Discussion de la Commission nationale de pharmacovigilance**

Les membres de la CNPV estiment que ce nouveau bilan sur la pharmacovigilance des génériques n'attire pas l'attention sur des problèmes particuliers de sécurité et par conséquent, n'ont pas souhaité retenir les conclusions du rapporteur en l'état. Toutefois, ces propositions ont servi de point de départ à la discussion.

A l'heure où des génériques de princeps à marge thérapeutique étroite vont apparaître, le bon usage des médicaments génériques, principalement dans le cadre de leur substitution, doit être une priorité. Ainsi, les membres de la Commission nationale de pharmacovigilance ont discuté les points suivants :

- une évaluation des modalités d'utilisation des médicaments génériques à marge thérapeutique étroite est nécessaire. La Direction Générale de la Santé (DGS) s'est, à ce propos, montrée très favorable à cette proposition. En effet, le bon usage des médicaments génériques est primordial lors de leur utilisation dans le traitement d'une maladie chronique et lorsque le principe actif de référence possède une marge thérapeutique étroite ;

- les conséquences des modifications du « marché » des génériques, parfois réalisées au niveau des pharmacies, peuvent favoriser une(des) substitution(s) entre médicaments génériques ou entre médicaments génériques et princeps lors de traitements au long cours ;
- certains dosages peuvent être manquants dans une gamme de génériques, par rapport au princeps. La question de la possibilité d'un refus d'octroi d'autorisation de mise sur le marché (AMM) à l'ensemble d'une gamme de génériques dans laquelle des dosages seraient manquants par rapport au princeps a été posée. Il a été précisé que la réglementation en vigueur ne permettait pas un refus d'AMM pour ce motif ;
- les laboratoires qui fabriquent les génériques doivent respecter la réglementation en vigueur en matière de pharmacovigilance ;
- une base de données officielle contenant toutes les informations (RCP, notice ...) sur l'ensemble des spécialités pharmaceutiques ayant une AMM (princeps comme génériques) est indispensable. Il a été indiqué que ce travail était en cours de réalisation par l'Afssaps : avec l'adoption par le conseil d'administration du 15 février 2006 du projet de budget pour 2006 de l'Afssaps, celle-ci a reçu les moyens de lancer le projet de constitution de la base administrative et scientifique du médicament qui figure dans son plan de développement des systèmes d'information adopté en octobre 2005. Ce projet prévoit notamment la reprise et la numérisation du stock des anciennes autorisations de mise sur le marché dans le but de faciliter leur mise à jour administrative et scientifique et de les publier sur le site internet de l'Agence. Le lancement de ce projet est effectif depuis la désignation en mars 2006 d'un chef de projet et la publication d'un appel à candidatures pour recruter le prestataire extérieur qui accompagnera l'agence pendant les trente mois que durera ce chantier. La notification du marché devrait intervenir au début de l'été. Deux mille nouvelles AMM devraient pouvoir être reprises d'ici la fin de l'année, et la totalité d'ici fin 2008.
- le prescripteur doit être informé de la substitution réalisée. L'idée d'utiliser la carte Vitale afin de tracer les traitements pour chaque patient a été évoquée.

Il a été souhaité que des recommandations sur le bon usage des médicaments génériques soient proposées afin d'augmenter leur sécurité d'emploi, sachant que les acteurs principaux impliqués sont aussi bien les patients que les professionnels de santé. Il a été évoqué notamment :

- la nécessité d'une information claire et complète sur la composition qualitative en excipients des médicaments génériques ;
- l'importance de la communication provenant de l'Afssaps, des moyens en conséquence lui étant nécessaires.

Enfin, l'un des membres de la Commission a souhaité faire part de son désaccord vis-à-vis de la réglementation européenne qui considère que les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'une substance active doivent être considérés comme une même substance active

## **6. Conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance**

La Commission nationale de pharmacovigilance a conclu sur l'absence de problèmes de sécurité particuliers liés à l'utilisation des médicaments génériques.

D'autre part, elle s'est prononcée favorablement (20 voix pour, 2 abstentions, une voix contre) pour :

- 1/ l'émission de recommandations sur le bon usage des médicaments génériques ; en outre, les membres ont insisté sur l'importance d'une formation appropriée des prescripteurs, des pharmaciens et des patients. Dans cette optique, une information claire concernant l'ensemble des génériques et permettant de les différencier du princeps et entre eux doit être facilement accessible ;
- 2/ la mise en place d'une réflexion sur la substitution des médicaments à marge thérapeutique étroite, en concertation avec la DGS ;
- 3/ une gestion de la pharmacovigilance par les laboratoires fabricants de génériques, qui soit comparable à celle des laboratoires fabricants de princeps ;
- 4/ l'utilisation systématique de la DCI dans le nom de spécialité des génériques et la possibilité, pour les prescripteurs, d'être informé du générique utilisé ;
- 5/ la nécessité de la mise à disposition d'une gamme complète de génériques, comprenant l'ensemble des dosages du princeps ;
- 6/ la nécessité d'une pérennité dans l'approvisionnement des pharmacies en un même générique.

Un des membres de la Commission nationale a fait part de son opposition aux propositions 4/ et 5/.

## **V. PHARMACOVIGILANCE EUROPEENNE**

### **1. VIREAD® (ténofovir) TRUVADA® (tenofovir/emtricitabine)**

Viread® est un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement des patients adultes de plus de 18 ans infectés par le VIH-1. Viread® est enregistré au niveau européen selon une procédure centralisée, la France étant le pays rapporteur. Viread® est sur le marché depuis deux ans et demi.

La toxicité rénale du ténofovir est connue et décrite dans le RCP à la fois de Viread® et de Truvada® :

- Rubrique 4.4 « Mise en garde spéciale et précautions particulières d'emploi » qui indique la nécessité d'adapter l'intervalle entre les administrations chez tous les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min. Une surveillance de la fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) est recommandée avant l'initiation du traitement, toutes les 4 semaines pendant la première année puis tous les 3 mois ;
- Rubrique 4.8 « Effets indésirables », qui précise de rares : insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi), élévation de la créatinine ; très rares : nécrose tubulaire aiguë. De plus, des cas de néphrite et de diabète insipide néphrogénique ont été rapportés depuis la commercialisation.

Malgré ces recommandations du RCP et une lettre aux prescripteurs en juillet 2003, l'évaluation du 7<sup>ème</sup> rapport périodique actualisé de pharmacovigilance a révélé que les effets indésirables rénaux sont toujours les plus fréquents (près de la moitié des effets notifiés) et que dans de nombreux cas le calcul de la clairance de la créatinine avant de commencer le traitement n'est pas fait et les intervalles d'administration en cas d'insuffisance rénale ne sont pas respectés.

A la demande du CHMP, Gilead a fourni :

- une revue cumulative des effets indésirables rénaux depuis la commercialisation de Viread® ;
- un plan de gestion de risque afin de minimiser les risques liés à la toxicité rénale, incluant :
  - des études observationnelles de cohorte pour identifier les patients à risque,
  - des études concernant les patients âgés,
  - la distribution de matériel de formation (par exemple : « creatinine clearance calculator », flashcard, brochure...),
  - des études d'impact de cette communication.
- une nouvelle lettre aux prescripteurs rappelant les informations du RCP, qui a été envoyée le 10 mars 2006.

### **2. DEROXAT® (paroxétine)**

Déroxat® (paroxétine) est un médicament antidépresseur de la famille des inhibiteurs de la recapture à la sérotonine (IRS). En France, il est autorisé depuis 1992 (procédure de reconnaissance mutuelle) et commercialisé par les laboratoires GlaxoSmithKline (GSK).

Déroxat® est indiqué dans :

- les épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) ;
- la prévention des attaques paniques avec ou sans agoraphobie ;
- les troubles obsessionnels compulsifs ;
- les troubles d'anxiété sociale caractérisé « phobie sociale », lorsqu'il perturbe de manière importante les activités professionnelles et sociales ;
- l'anxiété généralisée évoluant depuis au moins 6 mois.

En avril 2006, l'Agence européenne du médicament (EMA), l'Afssaps et les autres Agences européennes ont été informées par les laboratoires GSK des résultats préliminaires d'une méta-analyse. Ceux-ci suggèrent une augmentation du risque de comportement suicidaire chez les adultes traités pour troubles dépressifs majeurs par Déroxat®. L'évaluation européenne des résultats de cette méta-analyse et la demande de la firme d'introduire ces résultats dans le RCP de Déroxat® sont actuellement en cours.

Le RCP en vigueur de Déroxat® mentionne que le risque de comportement suicidaire pourrait être accru chez les jeunes adultes (18 à 29 ans), qui doivent en conséquence faire l'objet d'une surveillance particulière lors du traitement. Cette information a été introduite suite à l'évaluation européenne (via une procédure d'arbitrage) des données disponibles sur les antidépresseurs IRS et INRS, initiée par l'EMA à la suite de l'identification d'un risque de comportement suicidaire chez l'enfant et l'adolescent révélé lors d'études cliniques.

## VI. QUESTIONS DIVERSES

A la suite de la parution de l'article de *Prescrire* abordant les conflits d'intérêts lors de la Commission nationale de pharmacovigilance du 29 novembre 2005 (« Conflits d'intérêts à l'Afssaps : la transparence progresse et dévoile les mauvaises habitudes » Rev Prescrire 2006, 26 (272) : 382), le Secrétariat de la Commission souhaite préciser qu'un seul cas d'intérêts importants avait été déclaré et identifié pour le dossier Médiator®. Le membre concerné avait alors quitté temporairement la séance lors de l'examen du dossier Médiator®. Aucun autre membre de la Commission n'avait déclaré et n'a été identifié en situation d'intérêt important susceptible de faire obstacle à sa participation à la délibération.

Les règles de prévention, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts sont consultables sur le site Internet de l'Afssaps à l'adresse suivante : <http://afssaps.sante.fr/hm/9/deonto.htm>.