

CT012016083  
21/10/2016  
Direction de la Surveillance  
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance  
Dr. Patrick Maison

## Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012016083

Séance du mardi 11 octobre 2016 de 09h30 à 17h00 en salles 1, 2 & 3

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Membre		x
Valérie GRAS-CHAMPEL	Suppléants	x	
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	x	
Siamak DAVANI	Membre		x
Anais GAIFFE	Suppléante	x	
Antoine PARIENTE	Membre		x
Ghada MIREMONT	Suppléante	x	
Françoise HARAMBURU	Invité	X	
Dominique KOWALSKI	Membre	X	
Antoine COQUEREL	Membre		x
Marion SASSIER	Suppléante	X	
Marie ZENUT	Membre	X	
Anne DAUTRICHE	Membre		x
Aurélié GRANDVUILLEMIN	Membre/Suppléante de la présidente	X	
Michel MALLARET	Membre	X	
Régis BORDET	Membre		x
Sophie GAUTIER	Suppléante	X	
Marie-Laure LAROCHE	Membre	X	
Thierry VIAL	Membre		
Aurore GOURAUD	Suppléante	X	
Joëlle MICALLEF	Membre		x
Anne DEFAULT	Suppléante	X	
Dominique HILLAIRE-BUYS	Membre		x
Véronique PINZANI	Suppléante	X	
Pierre GILLET	Membre		
Nadine PETITPAIN	Suppléante	X	
Pascale JOLLIET	Membre		x
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	X	
Milou-Daniel DRICI	Membre		x
Anne SPREUX	Suppléante	X	
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre/Présidente du CTPV	X	
Thierry TRENQUE	Membre	X	
Malak Abou TAAM	Suppléante		x
Eric BELLISSANT	Membre		x
Elisabeth POLARD	Suppléante	x	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	x	
Patrick MISMETTI	Membre		x
Claire GUY	Suppléante	x	
Martine TEBACHER-ALT	Membre	x	
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre		x
Geneviève DURRIEU	Suppléante	X	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	X	
Hervé LE LOUET	Membre		x
Samy BABAI	Suppléant	X	
Agnès LILLO LE LOUET	Membre		x
Christine LE BELLER	Suppléante	X	
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre	X	
Sixtine GINISTY	Suppléante	X	
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre		x
Delphine ABADIE	Suppléante	x	
Michel BIOUR	Membre		x
Joëlle MICHOT	Suppléante	x	
Françoise BAVOUX	Membre		x
Laurent CHOUCHANA	Suppléant	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>			
Patrick MAISON	Directeur	X	
Céline MOUNIER	Directeur adjoint	x	
Claire FERARD	Représentant PRAC		
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique	x	
<b>Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance</b>			
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance	x	
Dorothee DURAND	Evaluateur	X	
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance	x	
Rym YODARENE	Evaluateur	X	
Laure DAVAL	Interne	x	
<b>Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux</b>			
Annabelle LECOMPTE-PAGE	Evaluateur	x	
Elodie SOLE	Evaluateur	x	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, TRANSPLANTATION, NEPHROLOGIE, Des PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE, TISSUS ET PRODUITS SANGUINS LABILES</b>			
<b>Produits en Hématologie, Transplantation, Néphrologie, MDS</b>			
Marie GADEYNE	Evaluateur	x	
Véronique TONNAY	Evaluateur	X	
<b>Produits en Oncologie Solide</b>			
Liora BRUNEL	Evaluateur	X	
Emilie BRETON	Evaluateur	x	
<b>Produits en Hémovigilance, PSL, Thérapie Cellulaire, Radiopharmaceutiques</b>			
Isabelle SAINT-MARIE			
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE</b>			
Jean-Michel RACE	Directeur	x	
<b>Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme, Rhumatologie, Stomatologie</b>			
Mouna ABANE	Evaluateur	x	
<b>Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie, CRL, Pneumologie, Allergologie</b>			
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS</b>			
<b>Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie</b>			
Catherine DEGUINES	Chef d'équipe Produits	X	
Carine CONDY	Evaluateur	x	
Sylvain PERRIOT	Evaluateur	X	
<b>Produits Antalgie, Anti –Inflammatoire non stéroïdiens, Ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac</b>			
Sylvain GUEHO	Chef d'équipe Produits	X	
Marie-Caroline PESQUIDOUS	Evaluateur	X	
Anne-Marie CALLENS	Evaluateur	X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES</b>			
<b>Produits en Virologie et Thérapie</b>			
Sophie CHOULIKA	Evaluateur	x	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Aurélié VITORES	Evaluateur	x	
<b>Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares</b>			
Nathalie DUMARCET	Chef d'équipe Produits	X	
Violaine VERMILLARD	Evaluateur	x	
<b>Produits Vaccins, Antifongiques et Antiparasitaire</b>			
Ingrid CLAVERIE-CHAU	Evaluateur	x	

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été déclarée ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 11 octobre 2016.

Sujets abordés	Avis	EU nécessaire avant publication
<b><u>1. Introduction</u></b>	Pour adoption	
<b><u>2. Dossiers Produits – Substances (National)</u></b>		
2.1 Enquêtes profil de sécurité du paracétamol (pédiatrie/adultes/décès et mise en jeu du pronostic vital)	Pour avis	
2.2 Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de baclofène dans l'alcoolodépendance et hors AMM & hors alcoolodépendance- Présentation des données de la RTU	Pour avis	Non
2.3 Enquête profil général de sécurité des spécialités à base de nifuroxazide		
<b><u>3. Tour de Table &amp; questions diverses</u></b>		

<b>Nom du dossier</b>	<b>Enquêtes profil de sécurité du paracétamol (pédiatrie/adultes/décès et mise en jeu du pronostic vital)</b>
Direction en charge du dossier	Direction NEURHO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Besançon, Bordeaux et Dijon
<b>Références documentaires</b>	
Rapports et présentations des CRPV de Besançon, Bordeaux et Dijon	
<b>Enquêtes profil de sécurité du paracétamol (pédiatrie/adultes/décès et mise en jeu du pronostic vital) (hors formes IV)- Données de la BNPV</b>	
<b><u>1-Introduction</u></b>	
<p>Le paracétamol est l'antalgique le plus utilisé en France. Il possède une place importante dans l'arsenal thérapeutique actuel, sur prescription ou en automédication.</p> <p>Afin de lutter contre la banalisation de son utilisation, l'ANSM souhaite établir un plan d'action général incluant une communication sur le bon usage du paracétamol. Ce projet de communication pourrait s'apparenter à une campagne de communication qui devrait alors faire appel à d'autres acteurs tels que la Haute Autorité de Santé ou la Direction Générale de la Santé.</p> <p>Aussi, avant de mettre en place de telles mesures, il apparaissait important de bien connaître le profil de sécurité du paracétamol et d'identifier de potentiels nouveaux signaux. C'est dans ce cadre que s'inscrit le travail des 3 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) qui ont effectué un état des lieux des notifications enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) pour le paracétamol administré par voie orale ou rectale.</p> <p>Ce plan d'action sera élaboré notamment en collaboration avec les CRPV rapporteurs, et présenté à un prochain Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV).</p>	
<b><u>2-Méthode</u></b>	
<p>L'analyse a porté sur les cas issus de la BNPV uniquement et a été réalisée à partir de 3 enquêtes parallèles:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une enquête portant sur les cas adultes (à partir de 18 ans) au cours des 3 dernières années (01/01/2013 au 31/12/2015), réalisée par le CRPV de Besançon;</li> <li>- une enquête portant sur les cas pédiatriques (jusqu'à 17 ans) sur la même période, réalisée par le CRPV de Dijon;</li> <li>- une enquête portant sur les cas de décès et de mise en jeu du pronostic vital sur une période étendue aux 10 dernières années (2006-2015), réalisée par le CRPV de Bordeaux.</li> </ul> <p>Les formes injectables et les cas ne contenant que des spécialités d'associations fixes de paracétamol n'ont pas été inclus dans l'enquête.</p> <p>L'analyse a été réalisée en 2 phases : une 1<sup>ère</sup> phase, « macroscopique », permettant de dégager une vision globale du profil de sécurité du paracétamol. Ces éléments ont permis de définir les critères d'étude de la 2<sup>ème</sup> phase.</p> <p>Lors de la 2<sup>ème</sup> phase, ont été retenus :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pour les cas adultes : les cas avec paracétamol seul suspect (ou interaction) puis uniquement les cas graves (hors décès et mise en jeu du pronostic vital) dans un troisième temps.</li> <li>- pour les cas pédiatriques : les cas pour lesquels le paracétamol est le seul médicament imputé ou avec la plus forte imputabilité intrinsèque.</li> </ul> <p>Un reclassement des cas en surdosage volontaire, erreur, mésusage a été réalisé après relecture du commentaire pour ces deux populations ainsi qu'une analyse par catégories d'âge (Nouveau-né ; Nourrisson ; Enfant ; Adolescent) dans la population pédiatrique.</p> <p>Pour les décès, les causes ont été précisées à partir de la fiche dense et du résumé, afin d'identifier les cas où le paracétamol pouvait être la cause du décès. Les cas de « Décès sans rapport avec l'effet indésirable » ont été exclus de l'analyse.</p>	
<b><u>3-Résultats et discussion</u></b>	
<b><u>3.1 Population adulte</u></b>	
<p>Mille six cent soixante-dix-huit cas ont été inclus à l'issue de la 1<sup>ère</sup> phase. Les principaux effets indésirables étaient hépatiques (18 %), dermatologiques (16 %) et gastro-intestinaux (11 %).</p> <p>Les 460 cas inclus à l'issue de la 2<sup>ème</sup> phase représentaient 857 effets indésirables répartis principalement dans les classes organes suivantes : hépatique (19 %), dermatologique (16 %) et « lésions intoxications et complications liées aux procédures » (15 %).</p> <p>L'analyse réalisée lors de la 3<sup>ème</sup> phase a inclus 216 cas dont 116 déclarations dans le cadre d'un surdosage (74 cas de tentative de suicide (TS) et 42 cas de surdosage hors TS, résultant d'une erreur ou d'un mésusage), 94 déclarations d'effets indésirables hors surdosage et 6 cas d'interactions médicamenteuses. Parmi les effets indésirables hors surdosage, les principaux étaient attendus (c'est-</p>	

à-dire listés dans les Résumé des Caractéristiques du Produit, RCP) et d'ordre immunologique, dermatologique (53 %), hépatique (26 %) ou hématologique (10 %). A noter parmi les effets inattendus, 3 cas d'acidose métabolique. L'analyse des 35 cas d'effets indésirables neurologiques a montré 11 cas de céphalées / migraine (8 cas de céphalées aiguës et 3 cas de céphalées chroniques par abus d'antalgiques), effets inattendus. Il est à noter 2 cas d'encéphalopathie hépatique chez 2 patients cirrhotiques, effet également inattendu.

### 3.2 Population pédiatrique

Deux cent soixante-douze cas ont été inclus à l'issue de la 1<sup>ère</sup> phase représentant 540 effets indésirables. Les principaux effets indésirables étaient attendus et d'ordre dermatologique ou immunologique (25 %), digestif (hors hémorragies) (16%) ou hépatique (11%).

L'analyse réalisée lors de la 2<sup>ème</sup> phase a inclus 140 cas, 69% des cas étaient graves. Les patients étaient pour 65 % des adolescents, 26 % des enfants et 9% des nourrissons. Les surdosages représentaient 69 % (n=97) des cas, dont 56 cas de TS. Parmi ces 97 cas figuraient 2 décès et 4 mises en jeu du pronostic vital. Les principaux effets indésirables rapportés dans ces cas étaient attendus (digestifs 52 %, hépatiques 42 %). Les erreurs ou mésusages étaient un non-respect des posologies ou intervalles entre les prises dans 36 % des cas, une ingestion du médicament par l'enfant (27 %) et une erreur dans la dose administrée (19 %).

Parmi les 43 cas d'effets indésirables hors cas de surdosage, 58 % des cas étaient graves (dont 5 mises en jeu du pronostic vital). Les effets indésirables retrouvés étaient, là encore, pour la plupart attendus (74 % d'atteinte cutanée ou immunologique dont 3 cas de syndrome de Stevens-Johnson, 9 % d'atteinte hépatique). Parmi les effets inattendus figuraient 3 cas d'épistaxis.

Dans les 272 cas issus de la 1<sup>ère</sup> phase, figuraient 29 cas d'association de plusieurs spécialités de paracétamol. Parmi ces 20 cas étaient identifiés : 11 cas de TS, 6 cas d'erreurs, dont 5 par non-respect des posologies ou intervalles de prises.

### 3.3 Décès et Mises en jeu du pronostic vital

Décès : A partir des 236 cas extraits de la BNPV, 129 décès ont été inclus dans l'analyse. Les patients avaient un âge moyen de 60 ans (extrêmes : 2 mois-98 ans). Le paracétamol était le seul suspect dans 30 cas (22 %).

Parmi ces cas, 3 étaient survenus chez l'enfant (3 surdosages dont 1 suicide) et 126 chez l'adulte, dont 46 cas pour lesquels l'imputabilité du paracétamol était probable ou possible, directement ou non. Les effets hépatiques étaient très largement majoritaires avec 39 cas (85 %) ; un surdosage était retrouvé dans plus de la moitié des cas (la posologie et/ou la quantité totale prise ne sont pas toujours précisées).

Mise en jeu du pronostic vital : A partir des 571 cas extraits de la BNPV, 381 ont été retenus dont 43 cas chez l'enfant.

Le paracétamol était le seul médicament suspect dans 151 cas (40 %) ou le plus suspect des médicaments codés (11 %). Les effets sont dominés par les effets indésirables hépatiques (29 %), suivis des effets neurologiques (9.1%) puis cutanés (7 %).

## **4-Conclusion et propositions des rapporteurs**

Cette enquête, réalisée à partir des cas enregistrés dans la BNPV a mis en évidence une grande similitude dans les résultats des 3 enquêtes menées en parallèle dont une proportion importante de cas de surdosage, notamment à visée suicidaire. Les cas de surdosage hors tentative de suicide sont la conséquence d'erreur ou de mésusage en lien principalement avec un non-respect de la posologie (dose par prise ou intervalle entre les prises). Les effets indésirables mis en évidence sont globalement ceux attendus pour le paracétamol. Des effets indésirables inattendus ont été mis en évidence, avec toutefois pour chacun peu de cas : acidose métabolique, syndrome de Stevens-Johnson, céphalées aiguës et chroniques par abus d'antalgiques, encéphalopathie hépatique chez des patients cirrhotiques, épistaxis. A noter que par un manque d'harmonisation, certains effets indésirables apparaissent dans le RCP de certaines spécialités de paracétamol et pas dans d'autres.

Les « décès paracétamol » sont le plus souvent survenus dans un contexte de surdosage, à visée suicidaire pour la moitié, majoritairement par toxicité hépatique.

L'essentiel du risque mis en évidence dans cette enquête vient donc d'une mauvaise utilisation, par méconnaissance ou déni du risque, notamment hépatique.

## **5-Discussion du Comité technique de pharmacovigilance**

Le type de communication envisagé pour les spécialités à base de paracétamol a été discuté. L'ANSM a indiqué qu'une simple communication sur le site de l'ANSM pourrait ne pas être suffisante et qu'une communication grand public plus large était envisagée. La possibilité et l'opportunité d'une communication régulière ont été évoquées. Les cibles et messages devront être clairement définis en



amont. D'autres mesures pourraient être proposées. De plus, le risque de report de prescription du paracétamol sur les autres antalgiques, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens (dont l'ibuprofène), devait être pris en considération en raison d'un rapport bénéfice-risque moins favorable aux AINS.

La position de la FDA, ayant autorisé des comprimés de paracétamol à une concentration plus faible (325 mg), a été abordée. Il a été rappelé que le contexte américain était différent puisque les conditionnements étaient très importants (boîtes de 100 à 500 comprimés). De plus, cette mesure nécessiterait une réévaluation du bénéfice risque de ce nouveau dosage. En France, une limitation des conditionnements à 8 grammes de paracétamol a été décidée en 1982. Il a été rappelé par ailleurs que la tendance européenne se rapprochait actuellement de la mesure française en limitant la taille des conditionnements et en préconisant l'utilisation de la dose la plus faible sur une période la plus courte possible.

Le passage du paracétamol en grande distribution a été abordé. L'ANSM a rappelé qu'elle n'était pas décisionnaire sur ce sujet mais qu'elle n'y était pas favorable. En cas de sollicitation, l'Agence dispose de données de sécurité justifiant sa position qu'elle pourra présenter. L'exemple de la Suède qui a sorti le paracétamol de la grande distribution en raison du nombre important de cas d'intoxication, volontaire ou accidentelle, a été rappelé au CTPV.

Plusieurs CRPV ont souligné la nécessité de solliciter les centres anti-poisons et toxicovigilance (CAPTV). En effet, leurs avis et analyse permettraient de faire un point plus précis sur les intoxications à savoir les surdosages volontaires (suicide ou tentative de suicide) mais aussi les surdosages involontaires. Leur consultation permettrait donc d'avoir un retour du terrain.

Les atteintes hépatiques rapportées après utilisation du paracétamol à dose thérapeutique ont été abordées. Un petit nombre de cas a été retrouvé dans cette enquête. Une possible revue des données chez les patients à risque (alcooliques, dénutris) a été évoquée. De plus, une collaboration avec l'Agence de Biomédecine a été jugée importante afin de récupérer des cas supplémentaires, à savoir les cas ayant nécessité une greffe hépatique suite à des hépatites fulminantes d'origine médicamenteuse.

Le cas particulier d'utilisation de paracétamol dans des douleurs modérées à intenses, notamment les douleurs dentaires, a été soulevé. En effet, le risque de surdosage est plus important dans cette indication du fait de douleurs parfois insuffisamment contrôlées à doses thérapeutiques. Une communication spécifique pourrait être envisagée pour cette indication et sur les antalgiques de façon générale.

Le profil de sécurité du paracétamol à long terme a été abordé par un membre du CTPV. Celui-ci mentionne des données de la littérature suggérant une augmentation de la pression artérielle. Les rapporteurs ont indiqué que les données de la BNPV ne permettaient pas d'obtenir de telles informations. De plus, l'ANSM a rappelé que cet effet pourrait être lié à un apport en sodium par certaines formes de paracétamol (particulièrement les comprimés effervescents) et qu'à ce sujet, des libellés du Comité européen de pharmacovigilance (PRAC) portant sur le RCP, la notice et l'étiquetage avaient été publiés en 2015, et sont implémentés systématiquement par la direction produit pour les spécialités dont elle a la charge en cas de demande de modification de l'information.

**Note PostCT :** l'ANSM a engagé une réflexion sur les actions de communication relatives au bon usage de paracétamol à mettre en place

<b>Nom du dossier</b>	<b>Baclofène (Liorésal<sup>®</sup>, Baclofène Zentiva<sup>®</sup>) : suivi national de son utilisation dans le cadre de la RTU pour le traitement de l'alcoolodépendance et de son utilisation hors indications de l'AMM et de la RTU</b>
Dossiers Produits – Substances (National)	
Direction en charge du dossier	Direction NEURHO
CRPV en charge du dossier	CRPV d'Amiens (Alcoolodépendance) CRPV de Lille (Usage hors alcoolodépendance)

#### Références documentaires

- Présentation des données collectées via le portail électronique RTU Baclofène sur la période du 14/03/2014 au 16/03/2016 (Direction Produits 3 - ANSM)
- Rapport du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) d'Amiens (période couverte : 18/09/2015 au 17/09/2016) sur l'utilisation du baclofène dans le cadre du traitement de l'alcoolodépendance
- Rapport du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Lille (période couverte : 16/10/2015 au 14/09/2016) sur l'utilisation du baclofène hors AMM et hors RTU

#### Baclofène (Liorésal<sup>®</sup>, Baclofène Zentiva<sup>®</sup>) : suivi national dans le cadre de la RTU dans le traitement de l'alcoolodépendance et dans son utilisation hors AMM.

<b>Noms commerciaux</b>	<b>Liorésal<sup>®</sup> (Novartis)</b> <b>Baclofène Zentiva<sup>®</sup> (Sanofi)</b>
<b>DCI</b>	Baclofène
<b>Formes pharmaceutiques</b>	Liorésal <sup>®</sup> : boîte de 50 comprimés sécable de 10 mg Baclofène Zentiva <sup>®</sup> : boîte de 30 comprimés de 10 mg
<b>Classe pharmacologique</b>	Antispastique Myorelaxant d'action centrale
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Nationale
<b>Date de la première AMM</b>	1974
<b>Date de commercialisation</b>	Liorésal <sup>®</sup> : 19/04/1974 Baclofène Zentiva <sup>®</sup> : 05/01/2006
<b>Titulaires des AMM</b>	Novartis, Sanofi
<b>SMR</b>	modéré (dans l'indication de l'AMM)

#### 1-Introduction

Le baclofène, agoniste des récepteurs centraux et périphériques GABA-B, est indiqué dans le traitement des contractures spastiques :

- de la sclérose en plaques,
- des affections médullaires (d'étiologie infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique),
- d'origine cérébrale.

Historique du produit :

Devant son usage hors AMM grandissant dans le traitement de l'alcoolodépendance, un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place en 2011 afin d'analyser son profil d'effets indésirables lors de l'utilisation à posologie élevée dans cette indication. Le CRPV de Grenoble, en charge de ce suivi, a précédemment présenté :

- un bilan des cas de pharmacovigilance notifiés au cours de l'année 2011 lors du Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) du 22 mai 2012,
- un bilan portant sur l'année 2012 lors du CTPV du 16 avril 2013,
- un bilan portant sur l'année 2013 lors du CTPV du 15 avril 2014.

Une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) a été octroyée par l'ANSM le 17 mars 2014 au baclofène dans le cadre des deux indications suivantes :

- l'aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et en échec des autres traitements disponibles,
- la réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de la consommation telle que défini par l'OMS chez des patients alcoolodépendants à haut risque, et en échec des traitements disponibles.

A la suite du Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) du 20 février 2015, il a été décidé d'élargir le suivi national de pharmacovigilance à tout mésusage du baclofène hors AMM et hors traitement de l'alcoolodépendance (hors RTU).

Lors du CTPV du 15.12.2015, un premier bilan de la RTU (couvrant la période du 14.03.2014 au 16.03.2015) a été présenté. Les CRPV d'Amiens et de Lille ont quant à eux présenté les données d'utilisation du baclofène dans le cadre des indications de la RTU (période : 17/09/2014 au 17/09/2015) et dans le cadre d'un usage hors AMM et hors RTU (période : début de la mise en place du suivi annuel de pharmacovigilance en 2011, jusqu'à mi-novembre 2015).

A la suite de ce CTPV, il a été proposé de regrouper les effets indésirables du baclofène en une seule rubrique dans le protocole de la RTU en y ajoutant les informations mentionnées en annexe dans le RCP des spécialités à base de baclofène. Il est aussi proposé d'ajouter une précaution d'emploi dans le protocole de la RTU concernant les patients ayant des antécédents de tentative de suicide et de préconiser une surveillance renforcée pour ces patients.

Enfin le CTPV a conclu que les suivis nationaux de pharmacovigilance concernant l'utilisation du baclofène dans l'alcoolodépendance et dans les autres utilisations hors AMM hors alcoolodépendance devaient être poursuivis.

## **2-Suivi National de pharmacovigilance**

### **2.1-Méthode**

#### **2.1.1-Présentation des données collectées dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance (CRPV d'Amiens)**

Les données analysées dans ce rapport sont :

- les cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) notifiés entre le 18/09/2015 et le 17/09/2016,
- les cas français transmis par les laboratoires entre le 17/09/2015 et le 17/07/2016 (Novartis) et entre le 17/09/2015 et le 16/08/2016 (Sanofi),
- les chiffres de vente en date de juin 2016 transmis par les laboratoires pour les spécialités à base de baclofène,
- les données d'exposition actualisées par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAMTS) couvrant la période de 2007 à fin juin 2015,
- les rapports semestriels de synthèse des données de suivi des patients collectées via le portail électronique d'enregistrement des patients bénéficiant de la RTU, couvrant la période 17/09/2015 au 17/03/2016 et transmis par les laboratoires,
- la littérature scientifique (articles indexés dans Pubmed et Reactions Weekly sur la période du 17/09/2015 au 17/09/2016).

## **2.1.2- Présentation des données collectées via le portail électronique de la RTU Baclofène sur la période 14/03/2014 – 16/03/2016 (Direction Produits 3 - ANSM)**

Les données analysées dans ce rapport sont :

- les rapports semestriels de synthèse des données de suivi des patients collectées via le portail électronique d'enregistrement des patients bénéficiant de la RTU, couvrant la période 17/09/2015 au 17/03/2016 et transmis par les laboratoires.

## **2.1.3- Présentation des données sur l'utilisation hors AMM et hors alcoolodépendance du baclofène (CRPV de Lille)**

Les données analysées dans ce rapport sont :

- les cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) notifiés entre le 25/11/2015 et le 14/09/2016,
- les cas français transmis par les laboratoires entre le 30/09/2015 et le 30/06/2016 (Novartis) et entre le 16/10/2015 et le 16/08/2016 (Sanofi),
- la littérature scientifique (articles indexés dans Pubmed et Embase jusqu'à aout 2016).

## **2.2-Résultats**

### **2.2.1-Présentation des données collectées dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance (CRPV d'Amiens)**

Les données faisant l'objet de la présentation actuelle en CTPV ont été recueillies sur la période du 18 septembre 2015 au 17 septembre 2016.

L'analyse porte sur un total de 147 notifications, dont 68 sont graves (134 cas issus de la BNPV et 13 cas laboratoires). Ces cas correspondant à 344 effets où le baclofène, prescrit dans le cadre d'une alcoolodépendance, est considéré comme « suspect », soit une baisse de 53% des notifications par rapport à l'année précédente (147 vs 310). Trois décès ont été rapportés, soit un taux de 2.2% de l'ensemble des cas rapportés sur la période, et proche du nombre de décès rapporté pour l'année précédente (5 cas de décès).

D'après les informations disponibles, 23 patients concernés étaient inclus dans le protocole de la RTU, 34 patients dans l'étude Baclophone menée sur Lille et 10 patients dans le registre CAMTEA de Lille.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours de la période étudiée sont des effets neurologiques (28.9%) et psychiatriques (27.7%) majoritairement et dans une moindre mesure des troubles gastro-intestinaux (8.9%), généraux (7.2%) et musculo-squelettiques (5.1%). Certains effets indésirables non listés dans le RCP ou dans le protocole de la RTU semblent se confirmer, notamment : les troubles extrapyramidaux (myoclonies, syndrome des jambes sans repos, dyskinésies), les endormissements soudains, dont 55% ayant provoqué un accident de la voie publique (la somnolence en début de traitement figure dans le RCP), les œdèmes périphériques, les arthralgies et la vision floue (les troubles de l'accommodation figurent dans le protocole de la RTU). Aucune différence majeure du type d'effet observé lorsque les patients sont inclus ou non dans la RTU n'est identifiée.

Parmi les 147 cas notifiés, 1 suicide et 22 tentatives de suicide sont rapportés. Ces chiffres paraissent augmenter (en proportion relative du nombre de cas total déclaré sur la période) par rapport au précédent rapport CTPV de décembre 2015 (2 suicides et 31 tentatives de suicides pour 310 cas), soit 15,6 versus 10,6% du nombre total de cas rapporté sur la période.

Concernant les posologies du baclofène lors de la survenue des effets indésirables, celles-ci ne semblent pas être corrélées à un phénomène de dose-dépendance. En revanche, une dose-dépendance est bien identifiée à l'échelon individuel (54,7% de cas où la baisse de posologie a permis la disparition ou l'amélioration de l'effet indésirable) et justifie pleinement la recommandation d'une titration très prudente du médicament.

Le mésusage représente 36,7% (hors surdosage) des observations notifiées durant la période étudiée et ne concerne que peu de patients enregistrés dans la RTU (7%). La majorité de la survenue de ces cas semble être originaire de la non prise en compte par les prescripteurs de certains antécédents qui sont des contre-indications dans la RTU, notamment les antécédents de crises d'épilepsie et de troubles psychiatriques.

## 2.2.2-Présentation des données collectées via le portail électronique de la RTU Baclofène sur la période 14/03/2014 – 16/03/2016 (Direction Produits 3 - ANSM)

L'ANSM a présenté les données collectées via le portail électronique de la RTU baclofène sur la période du 14/03/2014 au 16/03/2016.

Après 2 ans de RTU, 6316 patients ont été enregistrés par 1172 médecins dont notamment 50,6% de médecins généralistes, 26,8% d'addictologues, 12,9% de psychiatres, 4,8% d'alcoologues, 2% de gastro-entérologues, 0,2% de neurologues et 2,7% d'autres spécialités. Les patients, âgés en moyenne de 47,9 ans ( $\pm 10,7$  ans ; extrêmes d'âges 18 et 81 ans), sont majoritairement des hommes (71%).

Les patients étaient, pour 51,6% d'entre eux, déjà traités par baclofène dans le traitement de leur alcoolodépendance avant leur enregistrement sur le portail. Parmi les 3058 patients en initiation de traitement lors de leur enregistrement, l'indication principale du traitement était la réduction de la consommation d'alcool (66%). Deux ans après la mise en place de la RTU, 63% des patients ont eu au moins une consultation de suivi.

A la dernière consultation effectuée, on constate une diminution moyenne de la consommation journalière d'alcool de 58,2 g/jour [IC95%: -62,7 ; -53,7] chez 1816 patients analysés en initiation de traitement et de 19,1 g/jour [IC95%: -22,8 ; -15,5] chez 2004 patients analysés déjà en cours de traitement par le baclofène avant leur enregistrement sur le portail.

Sur la période, 2187 événements indésirables ont été rapportés chez 1014 patients (16.1% des patients enregistrés) parmi lesquels 667 (10,6%) ont eu au moins un effet indésirable lié au baclofène, 155 (2,5%) au moins un événement indésirable grave et 87 (1,4%) au moins un effet indésirable grave lié au baclofène. Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles du système nerveux (28%) et des troubles psychiatriques (27%). Huit décès ont été rapportés dont 3 possiblement liés au baclofène.

## 2.2.3-Présentation des données sur l'utilisation hors AMM et hors alcoolodépendance du baclofène (CRPV de Lille)

Un bilan sur les données d'utilisation du baclofène hors AMM et hors alcoolodépendance a été présenté concernant la période de novembre 2015 à septembre 2016.

Cumulativement, 57 cas de pharmacovigilance ont été déclarés (33 cas CRPV et 24 cas laboratoires). Dix nouveaux cas ont été identifiés comme relevant de la période investiguée :

- Un unique cas issu de la BNPV mentionnant une indication du baclofène dans le traitement du trouble du comportement alimentaire (TCA) selon une posologie de 80mg/J à augmenter d'un comprimé par jour. Aucun effet indésirable n'a été rapporté pour ce cas au moment de sa déclaration.
- Neuf cas émanent des laboratoires mentionnant des indications dans le traitement du TCA (5 cas), dans le sevrage à la cocaïne (1 cas) et au tabac (1 cas) et dans le traitement de la douleur (2 cas).

Deux décès ont été observés ainsi qu'un cas grave de délire et hallucinations dans le cadre d'un sevrage tabagique.

L'utilisation hors AMM et hors RTU reste donc faible, mais toujours présente, depuis 2011.

Les effets indésirables associés à ces utilisations sont attendus avec le baclofène pour la plupart (sédation, vertiges, nausées, fatigue, malaise, troubles du sommeil, troubles de la libido).

La littérature internationale recense plusieurs articles décrivant l'utilisation de baclofène hors AMM et hors alcool (hoquet, reflux gastro-œsophagien (RGO), éructation, boulimie ou dysfonction mictionnelle). Ces indications sont identiques à celles constatées lors du précédent rapport ; sont nouvellement rapportés un cas de mésusage à but « récréationnel » (possiblement à type de « défonce » ou à visée sexuelle) et une étude expérimentale dans la maladie de Parkinson. Les posologies et les durées de traitement sont variables selon les indications, de quelques jours à faibles doses (hoquet) à plusieurs mois et à plus fortes doses dans les indications de sevrage ou de TCA. En ce qui concerne les effets indésirables observés, ce sont ceux attendus avec le baclofène.

## **4-Conclusions du rapporteur**

#### 4.1- Présentation des données collectées dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance (CRPV d'Amiens)

Le profil de tolérance du baclofène utilisé dans le cadre de l'alcoolodépendance est concordant avec les connaissances cumulées. Aucun nouveau signal en termes d'effet indésirable n'a été identifié sur la période investiguée (18/09/15 au 17/09/16). Le taux de décès reste faible et proche des années précédentes. Les patients inclus dans la RTU ne paraissent pas avoir un profil particulier d'effets indésirables.

Au vu de l'ensemble des données présentées, une poursuite du suivi national paraît justifiée.

Le rapporteur préconise :

- une révision du paragraphe relatif aux effets indésirables dans le protocole de la RTU afin de regrouper les effets indésirables du RCP et ceux déjà listés dans le protocole de la RTU (proposition déjà formulée au CTPV du 15/12/2015)
- L'ajout des effets indésirables : troubles extrapyramidaux (myoclonies, syndrome des jambes sans repos, dyskinésies), endormissements soudains, œdèmes des membres inférieurs, arthralgies et vision floue
- de sensibiliser les prescripteurs sur l'existence de la RTU et la nécessité du respect des modalités établies dans ce protocole notamment, une titration prudente, les contre-indications, l'arrêt progressif du traitement (proposition déjà formulée au CTPV du 15/12/2015)
- améliorer l'informativité des cas par les CRPVs, pour en faciliter leur analyse (renseigner le statut RTU ou hors RTU, coder tous les antécédents, pour les cas de suicide ou de tentative de suicide, préciser s'il existe des antécédents de tentative de suicide ainsi que les co-morbidités psychiatriques, préciser les antécédents de crise d'épilepsie) (cf. fiche d'aide au remplissage et à sa saisie dans la BNPV d'un cas baclofène/nalméfène avait été adressée à l'ensemble des CRPV suite au CTPV de décembre 2015)
- la poursuite du suivi national de pharmacovigilance du baclofène.

#### 4.2- Présentation des données collectées via le portail électronique de la RTU Baclofène sur la période 14/03/2014 – 16/03/2016 (Direction Produits 3 - ANSM)

Les données de ce bilan de deux ans montrent un profil de tolérance du produit similaire à celui identifié dans le cadre du traitement de l'alcoolodépendance. Les signaux émergents à suivre sont : irritabilité, cauchemar, arthralgie, trouble de l'attention, faiblesse musculaire et malaise.

#### 4.3- Présentation des données sur l'utilisation hors AMM et hors alcoolodépendance du baclofène (CRPV de Lille)

Les données analysées à ce jour ne mettent pas en évidence de nouvelles données notoires de sécurité concernant l'utilisation hors AMM et hors alcoolodépendance du baclofène. La poursuite du suivi national de pharmacovigilance du baclofène dans ces utilisations hors AMM et hors alcoolodépendance est nécessaire ; les notifications spontanées, les cas laboratoires et les publications indiquant une large variété d'indications.

En termes d'effet indésirables graves, les troubles de l'humeur, suicides et tentatives de suicides doivent continuer à être suivis et être mis en parallèle avec les données dans l'alcoolodépendance.

### **5-Discussion et conclusion du Comité technique de pharmacovigilance**

Sur la base des données présentées, le CTPV a conclu sur la nécessité de :

- Regrouper les rubriques « effets indésirables » du protocole de la RTU avec celles de l'AMM présentées en annexe, et y ajouter les effets indésirables qui se sont confirmés dans ce suivi (troubles extrapyramidaux (myoclonies, syndrome des jambes sans repos, dyskinésies), endormissements soudains, œdèmes des membres inférieurs, arthralgies et vision floue)
- Sensibiliser à nouveau les prescripteurs sur l'existence d'une RTU, sur la titration prudente, les contre-indications (en particulier la contre-indication de la conduite automobile pendant la phase

de titration) et l'arrêt progressif du traitement, ainsi que sur les précautions concernant les patients ayant des antécédents psychiatriques, comme mentionnés dans le protocole de la RTU

- Encore améliorer l'informativité des cas par les CRPV, pour faciliter leur analyse (en particulier renseigner les antécédents et co-morbidités psychiatriques).

Enfin, le Comité Technique a conclu que le suivi national de pharmacovigilance dans l'utilisation dans l'alcoolodépendance mais également dans l'utilisation hors AMM et hors alcoolodépendance doit être poursuivi.

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

<b>Nom du dossier</b>	<b>Enquête profil général de sécurité des spécialités à base de nifuroxazide</b>
Direction en charge du dossier	Direction INFHEP
CRPV en charge du dossier	CRPV de Tours

### Références documentaires

Rapports et présentations du CRPV de Tours

### Enquête profil général de sécurité des spécialités à base de nifuroxazide

#### 1- Introduction

<b>Nom commercial</b>	Ercéfuryl 200 mg®, Ercefuryl® 4 pour cent®, Bactérix®, Diafuryl®, Ediston®, Imoseptyl®, Nifuroxazide Arrow conseil®, Nifuroxazide Biogaran conseil®, Nifuroxazide Crister conseil®, Nifuroxazide EG labo conseil®, Nifuroxazide Mylan conseil®, Nifuroxazide PHR lab conseil®, Nifuroxazide Ratiopharm conseil®, Nifuroxazide RPG conseil®, Nifuroxazide Sandoz conseil®, Nifuroxazide TEVA conseil®, Nifuroxazide Zydus conseil®, Panfuryl®, Perabacticel®, Nifuroxazide Arrow 200 mg®, Nifuroxazide Biogaran 200 mg®, Nifuroxazide Sandoz 200 mg®, Nifuroxazide TEVA 200 mg®, Nifuroxazide Zentiva 200 mg®, Panfurex 200 mg®, Nifuroxazide Arrow 4 pour cent®, Nifuroxazide TEVA 4 pour cent®, Panfurex 4 pour cent®
<b>DCI</b>	Nifuroxazide
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	Gélule 200 mg Suspension buvable 4 pour cent
<b>Classe pharmacologique</b>	Anti-infectieux intestinal
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Nationale
<b>Titulaire de l'AMM</b>	GIFRER BARBEZAT, COOPÉRATION PHARMACEUTIQUE FRANÇAISE, PIERRE FABRE MEDICAMENT, SANOFI AVENTIS France, JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE France, ARROW GENERIQUES, BIOGARAN, CRISTERS, EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS, MYLAN SAS, TEVA SANTE, RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES, SANDOZ, ZYDUS France, BOUCHARA-RECORDATI, MERCK MEDICATION FAMILIALE SAS

Le nifuroxazide est un anti-infectieux intestinal commercialisé en France depuis 1964 sous le nom d'Ercéfuryl®. Il s'agit d'un nitrofurane, de structure proche de la nitrofurantoïne. Il est indiqué dans les diarrhées aiguës présumées d'origine bactérienne en l'absence de suspicion de phénomène invasif. Au 25/01/2016, 28 spécialités contenant du nifuroxazide ont une autorisation de mise sur le marché active, dont 18 sont commercialisées : 6 sont sur liste II et 12 ne sont pas soumises à prescription médicale. En 2000, la commission de la transparence a jugé que le niveau de service médical rendu de nifuroxazide était insuffisant. Cet avis a été confirmé en 2006. En 2010, un cas marquant d'agranulocytose a conduit à demander un point sur les effets indésirables du nifuroxazide, en particulier hématologiques, au CRPV Saint Vincent de Paul, qui a été présenté au Comité Technique de Pharmacovigilance de mars 2011. Une enquête officielle de pharmacovigilance a été ouverte le 21 août 2012, initialement confiée au CRPV de Saint Vincent de Paul, puis au CRPV de Tours le 02 mars 2016. L'objectif de cette enquête est de faire le point sur la sécurité d'emploi du nifuroxazide en France.

#### 2- Méthode

L'enquête a consisté à analyser tous les cas déclarés aux CRPV et saisis dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) jusqu'au 02/03/2016 pour lesquels le nifuroxazide était imputé suspect. Les cas français graves (fiches CIOMS) et non graves (line-listing) déclarés aux firmes entre la date de commercialisation et le 31 décembre 2015 ont également été analysés.

#### 3- Résultats et discussion

##### - Données de la notification spontanée en France

Depuis la commercialisation, 645 cas d'effets indésirables dont 288 (45%) graves et 357 (55%) non graves ont été notifiés. Les 288 cas graves sont 97 effets immuno-allergiques (34%), 61 effets cutanés (21%), 42 effets hématologiques (15%), 24 effets hépatiques (8%), 17 effets neurologiques (6%), 14 effets digestifs (5%) et 9 effets rénaux (3%). Parmi les 97 effets immuno-allergiques, on peut retenir au moins 16 chocs anaphylactiques bien documentés et 41 œdèmes de Quincke, qui sont survenus chez un enfant dans 20% des cas. Ces effets indésirables immuno-allergiques graves ne sont attendus que pour



certaines spécialités pour lesquelles la rubrique 4.8 indique «*Possibilité de réactions allergiques à type d'éruption cutanée, d'urticaire, d'œdème de Quincke ou de choc anaphylactique.*» Parmi les 27 cas de toxidermie sévère documentés où le nifuroxazide est seul suspect, il y a 2 cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (dont 1 a été publié), 1 cas de syndrome de Lyell, 1 cas de vascularite et 1 cas d'eczéma, pour lesquels le rôle du nifuroxazide peut être retenu. Parmi les effets hématologiques documentés où le nifuroxazide est seul suspect, on peut retenir 5 cas de thrombopénie, 2 cas d'agranulocytose et 2 cas d'anémie hémolytique. Aucun effet indésirable hématologique n'est listé en 4.8. Parmi les 10 dossiers d'atteinte hépatique analysables (sur 24), le rôle du nifuroxazide peut être retenu dans 3 cas où il est seul suspect. Enfin, le rôle du nifuroxazide peut être retenu dans 2 cas de pancréatite et 1 cas de pneumopathie interstitielle diffuse. La proportion d'effets indésirables graves inattendus (50%) est élevée. Parmi les EI non graves d'intérêt non listés figurent 6 cas d'eczéma, 5 de chromaturie et 4 de photosensibilité.

Si l'on prend en compte la détection automatisée du signal réalisée dans la BNPV, celle de Vigilyze et l'analyse des cas d'effet indésirables, outre le risque de réaction immuno-allergique grave, 8 signaux peuvent être retenus : le risque de thrombopénie, de réaction de photosensibilité, de PEAG, d'agranulocytose, d'anémie hémolytique, d'eczéma et de chromaturie.

Les nombreux cas de manifestations allergiques aiguës avec un court délai de survenue confirment qu'il existe un passage systémique du nifuroxazide. En l'absence de donnée cinétique, on ne sait s'il est constant ou s'il n'existe que dans certaines circonstances.

#### **4- Conclusion et propositions du Rapporteur**

Le risque de choc anaphylactique et d'œdème de Quincke, en particulier en pédiatrie, les autres effets indésirables graves, certes d'incidence faible eu égard aux ventes de ces spécialités et l'indication limitée aux diarrhées aiguës présumées d'origine bactérienne posent problème pour ce principe actif disponible sans ordonnance, pour lequel la HAS a conclu à un service médical rendu insuffisant et conduisent à proposer une réévaluation de son rapport bénéfice/risque.

#### **5- Discussion et conclusion du Comité technique de Pharmacovigilance**

Le CTPV s'est interrogé sur l'existence de spécialités à base de nifuroxazide en dehors de la France. Il a été précisé que le nifuroxazide est autorisé dans plusieurs pays européens et également en dehors de l'Europe.

Le risque de réactions croisées avec la nitrofurantoïne a été soulevé, il a été rappelé qu'il existe déjà une contre-indication en cas d'hypersensibilité avec les dérivés du nitrofurane dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Le CTPV a approuvé les propositions du CRPV Rapporteur. Au vu des résultats de l'enquête, le CTPV considère nécessaire de réévaluer le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de nifuroxazide.

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

<b>Nom du dossier</b>	<b>Tour de table des cas marquants</b>
-----------------------	--

Direction en charge du dossier	Direction de la surveillance
--------------------------------	------------------------------

**Synthèse des avis émis par le comité technique de pharmacovigilance**

**-Dossier Aprokam® (Analyse des données extraites de la BNPV et d'Eudravigilance dans le cadre d'une suite de cas marquants) :**

Aprokam® (Céfuroxime) est une céphalosporine de 2<sup>ème</sup> génération indiquée dans la prévention des endophtalmies pouvant survenir consécutivement à une chirurgie de la cataracte. Bien que la céfuroxime soit utilisée depuis de nombreuses années dans la prévention de ces endophtalmies et recommandée par l'ANSM depuis mai 2011 dans l'antibioprophylaxie en chirurgie oculaire, Aprokam® est la 1<sup>ère</sup> spécialité ayant une AMM (26/09/2012) dans cette indication. Par ailleurs, depuis 2011, il existe au formulaire national de la pharmacopée, une monographie d'une solution stérile de céfuroxime pour injection intracaméculaire. La dose de 1 mg soit 0,1 mL de solution reconstituée est injectée lentement dans la chambre antérieure de l'œil en fin de chirurgie de la cataracte par l'ophtalmologiste.

Nom commercial	APROKAM®
DCI	Céfuroxime (sel de sodium)
Forme pharmaceutique et dosage	50 mg poudre pour solution injectable
Classe pharmacologique	S01AA27
Indication	Antibioprophylaxie des endophtalmies post-opératoires après une chirurgie de la cataracte.
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I
Procédure d'enregistrement	Procédure décentralisée
Titulaire d'AMM / Exploitant	THEA

Entre juillet 2013 et avril 2014, plusieurs cas marquants d'œdèmes maculaires (OM), d'inflammations oculaires et d'œdèmes de cornée (OC) ont été rapportés avec Aprokam® alors qu'en avril 2010 des cas d'OM étaient rapportés dans un contexte de surdosage après une erreur de dilution d'une préparation de céfuroxime. Afin d'étudier la problématique Aprokam®, le CTPV avait demandé à l'unité de pharmacovigilance et aux CRPV de Clermont-Ferrand et de Lyon d'élaborer un questionnaire destiné aux ophtalmologistes sur leurs pratiques et l'usage de la céfuroxime. Devant la difficulté à recueillir des informations et à exploiter les données à partir de ce questionnaire, il a été décidé d'abandonner ce projet et de demander au CRPV de Clermont-Ferrand de réaliser un point sur les atteintes inflammatoires sous Aprokam® avec présentation au Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV).

Méthode

L'analyse porte sur les cas graves et non graves enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) au 20/09/2016 et dans la base EudraVigilance au 23/05/2016, avec la spécialité Aprokam® et avec la substance active céfuroxime en cas d'administration ophtalmique.

Résultats et discussion

Quatre-vingt quatorze cas ont été analysés dont 23 avec la céfuroxime et 71 avec Aprokam®. Soixante-neuf cas sont issus de la BNPV et 25 d'EudraVigilance. Ces effets indésirables (EIs) proviennent pour l'essentiel de clusters de cas dont 53% sont survenus dans l'année suivant la commercialisation d'Aprokam®. Ils concernent des patients âgés en moyenne de 71,9 ans essentiellement des femmes (57%). La majorité des cas sont graves, 87% pour la céfuroxime et 80,3% pour Aprokam®. Dans 63% des cas, l'évolution est favorable mais certains cas évoluent avec séquelles (30,4% avec la céfuroxime et 4,2% avec Aprokam®). Enfin, 25,4% des cas Aprokam® contre 4,4% des cas céfuroxime sont non rétablis/non résolus mais dans la majorité de ces cas le recul est probablement insuffisant. Après exclusion des cas identifiés de surdosage (n=12) et/ou d'erreurs de solvant (n=4), il s'agit surtout d'OM (55%) et d'OC (22%) dont la répartition ne diffère pas en fonction de la spécialité. Le délai médian de survenue est de 44j [40-60] pour les OM et de 1j [1-1] pour les OC avec Aprokam®. Pour céfuroxime, le délai est difficilement interprétable compte tenu du petit nombre de cas. Dans les 24 cas où le numéro de lot d'Aprokam® était identifié, 13 lots différents étaient concernés.

Les fréquences de notification des OM et OC sont similaires en France et en Europe et sont extrêmement faibles allant de 0,00095% à 0,00200% des patients-œil. L'analyse de la littérature a permis d'identifier plusieurs cas ou séries de cas pour l'essentiel après des surdosages lors d'erreur de reconstitution. Il s'agissait surtout d'OM rarement associés à des OC. Dans certains cas une atteinte des photorécepteurs a été décrite. Plus récemment, des cas d'OM à dose thérapeutique de céfuroxime ont également été publiés.

Les complications à type d'OC ou d'OM représentent des complications classiques de cette chirurgie qui représente le principal facteur confondant dans cette problématique mais restent des événements rares. Concernant Aprokam®, les délais de survenue des OM et OC sont compatibles avec les délais de survenue de ces complications classiques qui sont respectivement retardés pour l'OM (4 à 6 semaines) et précoces pour l'OC (24 à 48 heures). L'ensemble des cas décrits dans la littérature surviennent entre J1 et J2 de l'intervention, que ce soit dans un contexte de dose thérapeutique ou de surdosage, et c'est cette rapidité de survenue de cet effet habituellement plus tardif qui oriente vers l'implication de la céfuroxime.

#### Conclusion et propositions du rapporteur

Le CRPV rapporteur conclut que la problématique et la comparaison Aprokam®/préparations hospitalières de Céfuroxime est complexe et difficile à évaluer dans le cadre de la notification spontanée (effets indésirables très rares, cas peu documentés, facteurs confondants, commercialisation récente du médicament). De plus, hormis l'enregistrement récent d'un cluster de 4 cas avec Aprokam®, il est globalement constaté une diminution de la fréquence de notification malgré la majoration des ventes avec en particulier l'absence de nouveaux cas dans les établissements de santé ayant déclarés des cas précédemment.

Sur la base de ces éléments, il est difficile d'établir avec certitude un lien avec Aprokam® et la survenue de ces atteintes inflammatoires. Cependant, ce risque ne peut être écarté compte tenu des données récentes de la littérature qui suggèrent l'implication de la céfuroxime à dose thérapeutique, en particulier dans le cas des œdèmes maculaires.

Ainsi, le CRPV rapporteur a proposé :

- De demander au laboratoire de fournir à l'occasion du prochain rapport périodique de sécurité (PSUR) prévu en 2018 :
  - o Une documentation plus précise des cas permettant une analyse plus poussée (délais de survenue, traitements concomitants et durée de prescription, examens complémentaires, évolution) ;
  - o Une discussion sur la nécessité d'ajouter ou non une mention relative aux OM dans la rubrique 4.8 compte tenu des données de la littérature suggérant l'implication de la céfuroxime à dose thérapeutique.
- De demander à l'ANSM :
  - o de mettre en place un suivi bibliographique régulier ;
  - o De demander l'avis à la SFO ou au SNOF sur cette problématique.
- De participer à l'analyse bibliographique du prochain PSUR de 2018.

#### Discussion et conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance

Le CTPV s'interroge sur l'existence de séries d'études comparant la sécurité d'emploi de céfuroxime à un autre antibiotique. Le rapporteur précise que de telles séries ne sont pas disponibles. Il est rappelé qu'aujourd'hui en France, la céfuroxime est le seul antibiotique recommandé en injection intracaméculaire dans l'antibioprophylaxie de la chirurgie de la cataracte (recommandations AFSSAPS mai 2011).

Le CTPV s'interroge sur la part représentée par la préparation hospitalière de céfuroxime par rapport à celle d'Aprokam® dans les antibioprophyaxies de chirurgie de la cataracte aujourd'hui. Le rapporteur signale qu'il est difficile de se faire une idée de cette utilisation. Mais en comparant les ventes d'Aprokam® et le nombre de chirurgies de la cataracte réalisées en France, on peut estimer qu'en 2015 Aprokam® est utilisé majoritairement dans les chirurgies de cataracte, suggérant ainsi que les préparations de céfuroxime représenteraient une part de plus en plus faible dans cette indication.

Le CRPV rapporteur indique que les éléments actuels tendent à incriminer davantage la céfuroxime que la spécialité Aprokam®, si tant est que le signal soit confirmé.

Le CTPV revient sur le fait qu'à Lyon, CRPV à l'origine du signal, les ophtalmologistes ayant déclaré les cas avaient constaté une augmentation des cas d'OM depuis l'utilisation d'Aprokam®. Il s'agissait de chirurgiens ophtalmologistes expérimentés qui n'avaient jusqu'à présent que très rarement rencontré ce type de complication post-intervention. La plupart de ces chirurgiens ne se connaissaient pas, ce qui avait à l'époque renforcé la nécessité de faire remonter ce signal.

Cependant il est possible que le changement de pratiques ait été à l'origine de ces cas (seringue de préparation hospitalière de céfuroxime préparée à la pharmacie à usage intérieur alors que la seringue d'Aprokam® est préparée au bloc opératoire par une infirmière).

Il est également rappelé, lors de la discussion, que l'analyse de ces cas est d'autant plus compliquée que les traitements concomitants administrés ne sont pas connus avec précision. Or la prise de traitement anti-inflammatoire est un facteur confondant important, majoré par les schémas thérapeutiques variables (15 jours pour Yellox<sup>®</sup>, 4 semaines pour Nevanac<sup>®</sup>).

Enfin concernant la proposition faite par le CRPV rapporteur relative au paragraphe 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), il est précisé qu'il s'agit bien d'une discussion et non pas de l'implémentation d'une mention relative aux OM. La décision d'ajouter ou non une mention dans le paragraphe 4.8 sera rediscutée lors du prochain PSUR.

Le Comité Technique a voté à l'unanimité pour :

- Demander au laboratoire de fournir à l'occasion du prochain PSUR prévu en 2018 :
  - o Une documentation plus précise des cas permettant une analyse plus poussée (délais de survenue, traitements concomitants et durée de prescription, examens complémentaires, évolution) ;
  - o Une discussion sur la nécessité d'ajouter ou non une mention relative aux OM dans la rubrique 4.8 compte tenu des données de la littérature suggérant l'implication de céfuroxime à dose thérapeutique.
- Demander à l'ANSM :
  - o de mettre en place un suivi bibliographique régulier ;
  - o de demander l'avis à la SFO ou au SNOF sur cette problématique.
- Que le CRPV rapporteur participe à l'analyse bibliographique du prochain PSUR de 2018.