

Date document : 10/03/2021  
Direction de la Surveillance  
Personne responsable de l'instance : E.PIERRON

### COMITE SCIENTIFIQUE PERMANENT

#### Surveillance et Pharmacovigilance Formation restreinte SIGNAL

Séance du Mardi 9 février 2021 de 9H30 à 16H05

Points prévus à l'ordre du jour		Pour information/avis/adoption
<b>1. Introduction</b>		
1.1	Point sur les déclarations publiques d'intérêt et les situations de conflit d'intérêt	pour information
1.2	Adoption du compte-rendu de la séance du 12 janvier 2021	pour adoption
<b>2. Dossiers thématiques</b>		
2.1	Revue des cas marquants et des erreurs médicamenteuses marquantes	pour discussion

## Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
<b>Membres</b>			
BAGHERI Haleh	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BEYENS Marie-Noëlle	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BOUQUET Sylvain	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CHENAF Chouki	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHOUCHANA Laurent	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DEFAULT Anne	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DISSON-DAUTRICHE Anne	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUBOURDIEU Jean-Louis	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
FAILLIE Jean-Luc	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GAUTIER Sophie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GUILLEMANT-MASSY Nathalie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEPELLEY Marion	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PARIENTE Antoine	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
POLARD-RIOU Elisabeth	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ROBERT Nathalie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALT-TEBACHER Martine	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
TEINTURIER Nathalie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VALNET- RABIER Marie-Blanche	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>			
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>			
BENKEBIL Mehdi	Directeur adjoint	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle Gestion du signal</b>			
BIDAULT Irène	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BIENVENU Jean-Baptiste	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MOHAMED-SOULE Souraya	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle Sécurisation</b>			
ABANE Mouna	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALLUE Delphine	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MIZES Albane	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAGE Annabelle	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Cellule Grossesse</b>			
BERBAIN Thomas	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
<b>DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 1</b>			
<b>Pôle 1 Oncologie</b>			
BRETON Emilie	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BRUNEL Liora	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MAHUNGU Janine	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PATRAS-DE-CAMPAIGNO Emilie	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIDIL Faustine	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle 2 Oncohématologie, hématologie, néphrologie</b>			
GADEYNE Marie	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PACAUD Chloé	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VERMILLARD Violaine	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle 4 Cardiologie, vaisseaux thrombose réanimation, antidotes stomatologie, ophtalmologie</b>			
ARINAL Florent	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GOEBEL Françoise	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2</b>			
<b>Pôle 1 Neurologie, psychiatrie</b>			
LEUNG Floriane	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle 2 Antalgie, Anesthésie Rhumatologie, Médicaments des addictions, rhumatologie</b>			
ABOU-TAAM Malak	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle 3 Dermatologie, déficits enzymatiques, médecine interne, hépatologie, gastro-entérologie</b>			
HUEBER Stéphanie	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle 4 Vaccins, anti-infectieux</b>			
BENDAHOU Sarah	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHOQUET Cécile	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JACQUET Alexis	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PARENT Isabelle	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 1. Introduction

---

### 1.1. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Le modérateur, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, signale les situations de conflit d'intérêts listés dans le tableau ci-dessous et invite les membres à quitter la séance au moment de l'examen du dossier en cause.

Lien(s) identifié(s)					
Dossier	Nom Prénom	Type de lien	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
7221 7266	BIENVENU Jean-Baptiste	Activité salariée ou libérale récente dans une entreprise ou société de conseil du secteur des produits de santé : laboratoire Sanofi	Type 2	< 5 ans	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

### 1.2. Adoption du compte-rendu de la séance du 12 janvier 2021

Pas de commentaires, ni de corrections proposées. Le compte-rendu est adopté à l'unanimité.

## Dossiers

### 2.1 Revue des cas marquants et des erreurs médicamenteuses marquantes

#### ENDOXAN (cyclophosphamide)

#### Syndrome d' Activation Macrophagique

Numéro CM	7231
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP1-HEMATO
CRPV ou experts en charge	Mme Anne DAUTRICHE Mme Marie-Blanche VALNET RABIER

#### Avis du CSP

Pas de modification du niveau de risque. Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) n'est pas un effet indésirable listé dans les RCP d'Endoxan (cyclophosphamide) et d'Oncovin (vincristine).

Certaines pathologies hématologiques, comme les hémopathies malignes à un stade avancé font partie des étiologies de SAM et il est ainsi difficile d'évaluer le rôle aggravant éventuel du traitement dans ce cas.

Ce cas est donc à garder en mémoire.

Proposition :

Pas d'actions supplémentaires.

Votes	
Nombre de votants	/
Avis favorables	/
Avis défavorables	/
Abstention	/

Explication des votes	
La proposition soumise au vote	/
Avis minoritaires	/

Conclusion	
Proposition adoptée à l'unanimité.	

Explication des votes	
-----------------------	--

## IBRANCE (palbociclib)

### Mélanome malin

Numéro CM	7255
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DP1-ONCO
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD Mme Nathalie MASSY

### Avis du CSP

---

Demande de majoration du niveau de risque de SRM en SRI.

Un commentaire a été fait dans le cadre de l'évaluation du PSUR de palbociclib concernant le risque de cancers secondaires afin qu'il soit ajouté dans la section information manquante du PGR. Il est demandé au laboratoire de faire une revue de ces cas ainsi que des données non cliniques.

Un effet de classe a été envisagé pour abémaciclib et ribociclib. Ces produits sont actuellement suivis dans le cadre d'enquête nationale de pharmacovigilance.

Proposition :

Majoration du niveau de risque en SRI.

Revue des données des cas de cancers secondaires dans le cadre d'un commentaire dans le PSUSA.

#### Votes

Nombre de votants	/
Avis favorables	/
Avis défavorables	/
Abstention	/

#### Explication des votes

La proposition soumise au vote	/
Avis minoritaires	/

#### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité
-----------------------------------

#### Explication des votes

--

## BLEU PATENTE V SODIQUE GUERBET 2,5 POUR CENT, solution injectable (C.I. 42051 sodique)

### Choc anaphylactique non récupéré

Numéro CM	7234
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP1-ONCO
CRPV ou experts en charge	Mme Marion LEPELLEY Mme Marie-Noëlle BEYENS

### Avis du CSP

Dans la section 4.4 "Mises en garde et précautions d'emploi" du RCP du Bleu Patenté V, le risque de réactions d'hypersensibilité immédiate pouvant entraîner le décès est indiqué. Il est précisé que ce risque est notamment accru chez les patients ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité aux colorants dérivés du triphénylméthane contenus dans les médicaments, les aliments et les produits cosmétiques. Le terme « dérivés du triphénylméthane » est jugé trop peu informatif. Prévoir de solliciter en particulier les collègues galénistes de l'ANSM pour demande de précision. Les réactions d'hypersensibilité sont par ailleurs suivies dans les PSUR (pas de modification de l'incidence des cas dans le dernier PSUR).

Proposition :

Clarifier, le cas échéant, l'information produit concernant les "dérivés du triphénylméthane".

Votes	
Nombre de votants	/
Avis favorables	/
Avis défavorables	/
Abstention	/

Explication des votes	
La proposition soumise au vote	/
Avis minoritaires	/

Conclusion	
Proposition adoptée à l'unanimité	

Explication des votes	
-----------------------	--

## AVASTIN 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (bévacizumab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

### Trachéomalacie et nécrose du cricoïde

Numéro CM	7292
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP1-ONCO
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD Mme Nathalie MASSY

### Avis du CSP

Le cas rapporte la survenue d'une nécrose du cartilage cricoïde et la question de la responsabilité du bévacizumab est posée. L'ostéo-nécrose de la mâchoire est un effet indésirable référencé dans le RCP.

Une publication de septembre 2020 rapporte 2 cas de nécrose des cordes vocales.

Le prochain PSUR est attendu pour juillet 2021.

Proposition :

Revue de données sur le risque de nécrose de cartilage dans le cadre d'un commentaire dans le prochain PSUR en fonction des données disponibles sur la base de ce cas marquant et des données de la littérature.

#### Votes

Nombre de votants	/
Avis favorables	/
Avis défavorables	/
Abstention	/

#### Explication des votes

La proposition soumise au vote	/
Avis minoritaires	/

#### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.
------------------------------------

#### Explication des votes

--

## KEYTRUDA solution à diluer pour perfusion, INLYTA comprimé pelliculé (pembrolizumab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)), axitinib)

### Infarctus du myocarde

Numéro CM	7257
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP1-ONCO
CRPV ou experts en charge	Mme Sophie GAUTIER M. Antoine PARIENTE

### Avis du CSP

Le risque d'infarctus du myocarde sous pembrolizumab a déjà été discuté (notamment dans le cadre de l'enquête nationale) mais il n'a jamais été confirmé au PRAC. Ce cas ne permet pas de réouvrir le signal et de proposer des actions.

Il ne s'agit pas d'un fait nouveau, et les effets cardiaques et/ou cardiovasculaires sont suivis régulièrement dans les PSUR.

Le CRPV de Caen suit notamment cette problématique et le prochain rapport d'enquête nationale est prévu pour le 3ème trimestre 2021. Lors de la dernière période couverte (janvier à décembre 2019), aucun nouveau cas d'intérêt n'a été mis en évidence concernant ce risque d'infarctus du myocarde.

Pour ce cas, même si ce risque est listé avec le médicament associé (axitinib), le rôle propre du pembrolizumab ne peut être éliminé (même critère chronologie et même critère sémiologique).

Le CPRV en charge de l'enquête sera informé de ce cas.

Proposition :

Pas d'actions supplémentaires.

#### Votes

Nombre de votants	/
Avis favorables	/
Avis défavorables	/
Abstention	/

#### Explication des votes

La proposition soumise au vote	/
Avis minoritaires	/

#### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité
-----------------------------------

#### Explication des votes

--

## ERBITUX 2 mg/ml, solution pour perfusion (cétuximab ((MAMMIFERE/SOURIS/SP2/O)))

### Choc anaphylactique- arrêt cardiorespiratoire

Numéro CM	7230
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP1-ONCO
CRPV ou experts en charge	Mme Martine ALT-TEBACHER M. Chouki CHENAF

### Avis du CSP

Le risque de choc anaphylactique est apparemment connu des allergologues et immunologistes chez les patients présentant des anticorps IgE anti-alpha-gal.

Le sujet a déjà été discuté au niveau européen dès 2014. Discussion sur la faisabilité d'un test et de son utilisation systématique.

Un groupe de travail a été mis en place en 2021 avec notamment des experts des CRPV de Caen et Dijon pour faire un bilan sur cette problématique. Un retour auprès des CRPV est attendu dès que le travail sera plus abouti.

Proposition :

Pas d'actions supplémentaires.

#### Votes

Nombre de votants	/
Avis favorables	/
Avis défavorables	/
Abstention	/

#### Explication des votes

La proposition soumise au vote	/
Avis minoritaires	/

#### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité
-----------------------------------

#### Explication des votes

--

## ELIQUIS (apixaban)

### Sous dosage, AVC cardio-embolique

Numéro CM	7209
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DP2-CARDIO
CRPV ou experts en charge	Mme Martine ALT-TEBACHER M. Chouki CHENAF

### Avis du CSP

Demande de majoration du niveau de risque de SRM en SRI.

Le RCP prévoit une diminution de la dose chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou chez les patients présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : âge  $\geq$  80 ans, poids corporel  $\leq$  60 kg, ou créatinine sérique  $\geq$  1,5 mg/dL (133 micromoles/L). Dans ce cas présenté, la patiente n'a qu'un seul facteur de risque (l'âge).

Point d'attention sur la formule à utiliser pour calculer la fonction rénale, car il n'y a pas de recommandations dans le RCP, et les résultats peuvent varier pour un même patient en fonction de la formule utilisée.

Le sous-dosage en AOD est une problématique connue et suivie dans les PSUR dans le cadre global des utilisations hors-AMM mais la cause reste souvent inconnue, même si on peut penser que dans certains cas il puisse s'agir d'une crainte du risque hémorragique.

Dans le PSUSA de 2019, il est noté une diminution des cas de sous-dosage et d'inefficacité suite à la mise en place de mesures de réduction du risque. A noter une augmentation des cas dans le dernier PSUR suite au recodage des effets demandé lors d'une inspection.

Intérêt de refaire un point par le CRPV en charge du suivi initial sur les cas dans la BNPV recueillis depuis la dernière enquête en 2017, permettant de rédiger un commentaire argumenté dans le prochain PSUSA prévu dans 10 mois. Faire un point préalable pour cibler précisément les critères de recherche des cas dans la BNPV.

Proposition :

Majoration du niveau de risque en SRI.

Revue des données récentes (de 2017 à 2020) de la BNPV de sous-dosage par le CRPV en charge de l'enquête.

#### Votes

Nombre de votants	/
Avis favorables	/
Avis défavorables	/
Abstention	/

#### Explication des votes

La proposition soumise au vote	/
Avis minoritaires	/

#### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

#### Explication des votes

--	--

## EYLEA (afibercept ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

### Retard de cicatrisation

Numéro CM	7155
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DP3-DOLORH
CRPV ou experts en charge	M. Jean-Luc FAILLIE Mme Haleh BAGHERI

### Avis du CSP

Demande de majoration du niveau de risque de SRF en SRM car il s'agit d'un effet inattendu avec une imputabilité importante entrant dans un cadre plus large d'un risque systémique. Les effets systémiques des anti-VEGF ont été discutés lors d'une réunion du CSP expertise en janvier 2021. Dans le dernier PSUR, la France a demandé à ce que soit maintenu le suivi sur les effets systémiques.

Point d'attention de l'intérêt de publier ce cas pour renforcer l'impact du signalement lors des discussions au niveau européen.

Se rapprocher du CRPV déclarant pour publier le cas. La publication des cas assure un meilleur poids dans la discussion européenne.

Proposition :

Majoration du niveau de risque en SRM.

#### Votes

Nombre de votants	/
Avis favorables	/
Avis défavorables	/
Abstention	/

#### Explication des votes

La proposition soumise au vote	/
Avis minoritaires	/

#### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité
-----------------------------------

#### Explication des votes

--

## SKIACOL 0,5 POUR CENT, collyre (cyclopentolate (chlorhydrate de))

### convulsion

Numéro CM	7247
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP3-DOLORH
CRPV ou experts en charge	Mme Marion LEPELLEY Mme Marie-Noëlle BEYENS

### Avis du CSP

Ce cas pose la question d'une enquête sur le sous-dosage et le sur-dosage chez l'enfant qui peuvent avoir des conséquences assez graves (ici, épilepsie sévère). S'agissant de risques connus et d'une problématique bien identifiée, il ne semble pas nécessaire de réaliser une enquête.

Depuis 2011, plusieurs rapports et communications ont été réalisées sur le rappel du bon usage des collyres mydriatiques. Cependant, des cas continuent d'être notifiés. Il faudrait rappeler aux médecins et aux pharmaciens les recommandations d'instillation pour diminuer le risque de surdosage.

Il semblerait que les recommandations de la SFO ne suivent pas les posologies mentionnées dans le RCP de Skiacol (avec utilisation hors-AMM chez le nourrisson)

Il est donc décidé de prendre contact avec la SFO pour échanger sur ces discordances et les freins actuels au respect des mentions de l'AMM avant de faire une nouvelle communication.

Proposition :

L'ANSM va se rapprocher de la SFO pour réaliser des investigations supplémentaires avant de faire une communication.

#### Votes

Nombre de votants	/
Avis favorables	/
Avis défavorables	/
Abstention	/

#### Explication des votes

La proposition soumise au vote	/
Avis minoritaires	/

#### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité
-----------------------------------

#### Explication des votes

--

**ROIIVACAINE B.BRAUN 2 mg/ml, solution injectable/pour perfusion,PARACETAMOL B BRAUN 10 mg/ml, solution pour perfusion (chlorhydrate de ropivacaïne monohydraté,paracétamol)**

**EMM/SANS EI**

<b>Numéro CM</b>	<b>7301</b>
<b>Niveau de risque</b>	<b>SRI</b>
<b>Directions concernées</b>	<b>DP3-DOLORH</b>
<b>CRPV ou experts en charge</b>	<b>Mme Sophie GAUTIER M. Antoine PARIENTE</b>

**Avis du CSP**

Le risque de confusion entre les poches ecoflac Ropivacaïne et Paracétamol B.Braun est une problématique connue et a déjà fait l'objet de mesures de réduction du risque en août 2020 avec un changement d'étiquette pour Ropivacaïne (nom de la substance inscrite en blanc sur fond vert, voie d'administration inscrite en noir sur fond jaune, message de type mise en garde est également inscrit en blanc sur fond rouge).

Il est convenu qu'il s'agit ici davantage d'une erreur du fait de la non lecture de l'étiquette et d'un problème d'organisation du chariot.

Les autres signalements correspondent à des cas pour lesquels les contre-étiquettes provisoires n'avaient pas été apposées.

Il est proposé de revenir vers le laboratoire B.Braun pour savoir si il reste en circulation des ecoflacs de Ropivacaïne portant l'ancienne étiquette.

Proposition :

Solliciter le laboratoire sur l'état d'avancement du plan d'actions décidé en août 2020.

**Votes**

Nombre de votants	/
Avis favorables	/
Avis défavorables	/
Abstention	/

**Explication des votes**

La proposition soumise au vote	/
Avis minoritaires	/

**Conclusion**

Proposition adoptée à l'unanimité
-----------------------------------

**Explication des votes**

--

## HALDOL 2 mg/ml, solution buvable (halopéridol)

### EMM sans EI / Dose incorrecte administrée par un dispositif

Numéro CM	7228
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DP3-SYNAPS
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD Mme Nathalie MASSY

### Avis du CSP

Deux présentations de l'HALDOL 2 mg/ml en solution buvable existaient sur le marché français depuis 2017: un flacon compte-gouttes de 30 ml (disponible en ville et à l'hôpital) et un flacon de 100 ml avec seringue pour administration orale graduée en mg (uniquement à l'hôpital). La coexistence des deux présentations était à l'origine d'erreurs médicamenteuses. Malgré les demandes de l'ANSM, le laboratoire a refusé systématiquement de mettre sur le marché un flacon de 30 ml avec une seringue. Après discussion, il fut décidé de retirer du marché le flacon de 100 ml (en prenant notamment en compte le risque de surdosage avec le flacon de 100 mL, la possibilité d'administration de posologies  $\leq 0,5$  mg avec le compte-gouttes, la durée de conservation de ces présentations, l'existence de comprimés 1 mg et 5 mg pour les posologies plus fortes) et de ne conserver que le flacon compte-gouttes dont le changement est effectif depuis mars 2020.

Depuis, des déclarations de risque d'erreur médicamenteuse lié à la forme compte-goutte continuent d'être remontés à l'ANSM, mais pas d'erreur avérée.

Proposition :

Suite aux signalements liés à la forme compte-gouttes : solliciter à nouveau le laboratoire sur le développement d'une présentation de 30 ml avec seringue-doseuse.

#### Votes

Nombre de votants	/
Avis favorables	/
Avis défavorables	/
Abstention	/

#### Explication des votes

La proposition soumise au vote	/
Avis minoritaires	/

#### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité
-----------------------------------

#### Explication des votes

--

## HALDOL 2 mg/ml, solution buvable (halopéridol)

### EMM

Numéro CM	7294
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP3-SYNAPS
CRPV ou experts en charge	M. Laurent CHOUCHANA Mme Anne DEFAULT

### Avis du CSP

Deux présentations de l'HALDOL 2 mg/ml en solution buvable existaient sur le marché français depuis 2017: un flacon compte-gouttes de 30 ml (disponible en ville et à l'hôpital) et un flacon de 100 ml avec seringue pour administration orale graduée en mg (uniquement à l'hôpital). La coexistence des deux présentations était à l'origine d'erreurs médicamenteuses. Malgré les demandes de l'ANSM, le laboratoire a refusé systématiquement de mettre sur le marché un flacon de 30 ml avec une seringue. Après discussion, il fut décidé de retirer du marché le flacon de 100 ml (en prenant notamment en compte le risque de surdosage avec le flacon de 100 mL, la possibilité d'administration de posologies  $\leq 0,5$  mg avec le compte-gouttes, la durée de conservation de ces présentations, l'existence de comprimés 1 mg et 5 mg pour les posologies plus fortes) et de ne conserver que le flacon compte-gouttes dont le changement est effectif depuis mars 2020.

Depuis, des déclarations de risque d'erreur médicamenteuse lié à la forme compte-goutte continuent d'être remontés à l'ANSM, mais pas d'erreur avérée.

Proposition :

Suite aux signalements liés à la forme compte-gouttes : solliciter à nouveau le laboratoire sur le développement d'une présentation de 30 ml avec seringue-doseuse.

#### Votes

Nombre de votants	/
Avis favorables	/
Avis défavorables	/
Abstention	/

#### Explication des votes

La proposition soumise au vote	/
Avis minoritaires	/

#### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité
-----------------------------------

#### Explication des votes

--

**FORTTRANS, poudre pour solution buvable en sachet (chlorure de potassium/bicarbonate de sodium/chlorure de sodium/sulfate de sodium anhydre/macrogol 4000)**

**Diarrhées avec hypotension et Insuffisance rénale aigue**

<b>Numéro CM</b>	<b>7267</b>
<b>Niveau de risque</b>	<b>SRM</b>
<b>Directions concernées</b>	<b>DP4-DERMATO/GASTRO</b>
<b>CRPV ou experts en charge</b>	<b>M. Laurent CHOUCHANA Mme Anne DEFAULT</b>

**Avis du CSP**

La diarrhée est un effet indésirable attendu avec ce produit, d'autant que la patiente présente d'autres facteurs pouvant expliquer leur survenue (infection par P. Mirabilis et traitement antibiotique par amoxicilline et céfixime). Attention portée surtout sur le mésusage.

Il s'agit d'un cas isolé depuis la dernière communication de l'ANSM en 2018 alertant sur le risque de mésusage des préparations coliques. Le mésusage étant un sujet suivi dans les PSURs des macrogols, il n'est pas proposé d'actions pour le moment à partir de ce seul cas. Si dans le prochain PSUSA, un point est fait sur ce risque, il sera envisagé une communication plus large.

La diffusion d'une information via les bulletins des CRPV pour sensibiliser sur le bon usage des préparations coliques a été discuté.

Proposition :

Communication auprès des parties prenantes via les bulletins des CRPV pour sensibiliser sur le bon usage des préparations coliques.

**Votes**

Nombre de votants	/
Avis favorables	/
Avis défavorables	/
Abstention	/

**Explication des votes**

La proposition soumise au vote	/
Avis minoritaires	/

**Conclusion**

Proposition adoptée à l'unanimité
-----------------------------------

**Explication des votes**

--

**HEXYON, suspension injectable (anatoxine diphtérique ((BACTERIE/CORYNEBACTERIUM DIPHTERIAE))/anatoxine tétanique ((BACTERIE/CLOSTRIDIUM TETANI))/virus poliomyélitique souche MEF-1 de type 2 inactivé ((MAMMIFERE/SINGE/CELLULES VERO)))**

**Fièvre, Purpura fulminans, Infection à Haemophilus influenzae, Inefficacité**

<b>Numéro CM</b>	<b>7221</b>
<b>Niveau de risque</b>	<b>SRI</b>
<b>Directions concernées</b>	<b>DP4-VACCINS/AB/AF</b>
<b>CRPV ou experts en charge</b>	<b>Mme Anne DAUTRICHE Mme Marie-Blanche VALNET RABIER</b>

### Avis du CSP

Point d'attention sur le lien éventuel avec le nouveau schéma vaccinal instauré depuis 2013 (schéma 2 doses versus 3 doses). Les cas d'inefficacité sont suivis et investigués par Santé Publique France, en collaboration avec les CNR et les réseaux sentinelle correspondants (plus particulièrement notifications aux CRPV de cas de coqueluche et d'infection/méningite HiB). Suivi à prévoir aussi avec les autres instances, en particulier dans le cadre du calendrier de travail du CTV (HAS).

Compléter l'investigation des cas avec lot commun avec le site de Lyon.

Proposition :

Suivi du dossier dans le cadre des échanges existants avec les autres instances concernées quant aux recommandations vaccinales.

Compléter l'investigation des cas avec lot commun avec le site de Lyon.

#### Votes

Nombre de votants	/
Avis favorables	/
Avis défavorables	/
Abstention	/

#### Explication des votes

La proposition soumise au vote	/
Avis minoritaires	/

#### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

#### Explication des votes

--	--

## AMOXICILLINE (amoxicilline trihydratée)

### Méningite aseptique

Numéro CM	7269
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP4-VACCINS/AB/AF
CRPV ou experts en charge	Mme Sophie GAUTIER M. Antoine PARIENTE

### Avis du CSP

Le risque de méningite aseptique est un effet indésirable connu et référencé dans le RCP des spécialités contenant de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique. Une harmonisation des RCP des spécialités contenant de l'amoxicilline seule pour un ajout de cet effet indésirable a été demandée.

Un worksharing actuellement en cours pour cet ajout dans le RCP de Clamoxyl (princeps), qui devrait être accepté.

Pour les autres spécialités qui ne mentionnent pas cet effet indésirable, l'ANSM va revenir vers les laboratoires pour les informer que le RCP du princeps a été mis à jour et qu'ils devront s'aligner également.

Proposition :

Révision de l'information produit en cours pour le princeps.  
Harmonisation ultérieure avec les génériques.

#### Votes

Nombre de votants	/
Avis favorables	/
Avis défavorables	/
Abstention	/

#### Explication des votes

La proposition soumise au vote	/
Avis minoritaires	/

#### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité
-----------------------------------

#### Explication des votes

--

## PIPERACILLINE/TAZOBACTAM PANPHARMA pour perfusion (pipéracilline sodique/tazobactam sodique)

### Syndrome d'activation macrophagique – syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

Numéro CM	7213
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP4-VACCINS/AB/AF
CRPV ou experts en charge	Mme Sophie GAUTIER M. Antoine PARIENTE

### Avis du CSP

---

Au vu des différentes informations disponibles (littérature, cas notifiés), proposition d'initier une procédure de signal. Point d'attention sur une publication relatant un risque de chevauchement diagnostique entre DRESS et SAM.

Proposition :

Initier une procédure de signal européen sur le risque de SAM.

Votes	
Nombre de votants	/
Avis favorables	/
Avis défavorables	/
Abstention	/

Explication des votes	
La proposition soumise au vote	/
Avis minoritaires	/

Conclusion	
Proposition adoptée à l'unanimité	

Explication des votes	
-----------------------	--

## RIFINAH (rifampicine/isoniazide)

### Microangiopathie thrombotique

Numéro CM	7266
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP4-VACCINS/AB/AF
CRPV ou experts en charge	Mme Anne DAUTRICHE Mme Marie-Blanche VALNET RABIER

### Avis du CSP

---

Au vu des différentes données disponibles sur cet effet (notamment cas notifiés), discussion sur les cas à investiguer : revoir les cas de microangiopathie thrombotique, purpura thrombotique thrombocytopénique et de syndrome hémolytique et urémique et associés avec la rifampicine, l'isoniazide et leur association.

Proposition :

Demande de dépôt d'une revue de données avec analyse de celles-ci aux laboratoires concernés (cas de pharmacovigilance et données de la littérature).

#### Votes

Nombre de votants	/
Avis favorables	/
Avis défavorables	/
Abstention	/

#### Explication des votes

La proposition soumise au vote	/
Avis minoritaires	/

#### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

#### Explication des votes

--	--

**CHLORHEXIDINE/CHLOROBUTANOL SANDOZ 0,5 ml/0,5 g pour 100 ml, solution pour bain de bouche en flacon, AMOXICILLINE SANDOZ 250 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable (chlorobutanol hémihydraté/chlorhexidine (digluconate de), solution de, amoxicilline trihydratée)**

## EMM

<b>Numéro CM</b>	<b>7289</b>
<b>Niveau de risque</b>	<b>SRM</b>
<b>Directions concernées</b>	<b>EM</b>
<b>CRPV ou experts en charge</b>	<b>M. Laurent CHOUCHANA Mme Anne DEFAULT</b>

## Avis du CSP

Il s'agit d'une erreur de délivrance, suite à une confusion entre deux spécialités du même laboratoire, Sandoz : Chlorhexidine chlorobutanol, solution pour bain de bouche et Amoxicilline, suspension buvable, qui présentent des similitudes au niveau de leur conditionnement externe, et rangées au même endroit dans la pharmacie. L'erreur a été interceptée par les parents au moment de l'administration, du fait de l'absence de cuillère mesure.

Il paraît compliqué, de façon générale, de demander aux laboratoires génériqueurs de revoir leur charte graphique. Il est proposé d'évoquer ce cas au cours du CSP Bon usage, afin d'engager une réflexion de fond sur la charte graphique de ces spécialités génériques.

Point d'attention sur la nécessité de différencier en officine le rangement des spécialités par voie orale des spécialités à usage externe.

Proposition :

Cas à présenter au CSP Bon usage sur la charte graphique.

### Votes

Nombre de votants	/
Avis favorables	/
Avis défavorables	/
Abstention	/

### Explication des votes

La proposition soumise au vote	/
Avis minoritaires	/

### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

### Explication des votes

**NORADRENALINE MYLAN solution à diluer pour perfusion, DEXAMETHASONE MYLAN 20 mg/5 ml, solution injectable en ampoule (tartrate de noradrénaline, dexaméthasone (phosphate sodique de))**

**EMM/RISQUE EMM**

<b>Numéro CM</b>	<b>7214</b>
<b>Niveau de risque</b>	<b>SRI</b>
<b>Directions concernées</b>	<b>EM</b>
<b>CRPV ou experts en charge</b>	<b>Mme Martine ALT-TEBACHER M. Chouki CHENAF</b>

**Avis du CSP**

Risque de confusion entre les ampoules de noradrénaline et de dexaméthasone. Le laboratoire respecte cependant les recommandations d'étiquetage de l'ANSM pour les ampoules : écriture noire sur une étiquette blanche. Il y aurait donc un facteur humain à prendre en compte (non lecture de l'étiquette).

Il est proposé de revenir vers le laboratoire pour revoir, le cas échéant, l'étiquette de l'ampoule de noradrénaline pour améliorer sa lisibilité (agrandir l'étiquette, agrandir les caractères de la DCI). Des discussions sont en cours pour apposer un code couleur sur les étiquettes des produits utilisés en anesthésie, et le violet est la couleur attribuée à la classe pharmacologique de la noradrénaline.

Proposition :

Revenir vers le laboratoire pour revoir l'étiquette de la noradrénaline.

**Votes**

Nombre de votants	/
Avis favorables	/
Avis défavorables	/
Abstention	/

**Explication des votes**

La proposition soumise au vote	/
Avis minoritaires	/

**Conclusion**

Proposition adoptée à l'unanimité
-----------------------------------

**Explication des votes**

--

## HERCEPTIN 600 mg, solution injectable (trastuzumab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

### EMM/SANS EI

Numéro CM	7279
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	GROSS
CRPV ou experts en charge	Mme Anne DAUTRICHE Mme Marie-Blanche VALNET RABIER

### Avis du CSP

Grossesse chez une patiente traitée par chimiothérapie pour un cancer du sein sans méthode contraceptive. Point d'attention sur l'information sur la contraception délivrée aux patientes traitées en chimiothérapie et en particulier lorsque seul le traitement par trastuzumab est maintenu en monothérapie pendant 12 mois.

Il ne semble pas pertinent de mettre en place une étude des pratiques sur la base de ce seul nouveau cas et pas d'autres mesures ou actions nous sont apparues appropriées.

Proposition :

Pas d'actions supplémentaires.

#### Votes

Nombre de votants	/
Avis favorables	/
Avis défavorables	/
Abstention	/

#### Explication des votes

La proposition soumise au vote	/
Avis minoritaires	/

#### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité
-----------------------------------

#### Explication des votes

--

## Abréviations

ANSM :	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASMR :	Amélioration du service médical rendu, évalué par la Haute Autorité de Santé
ATU :	Autorisation temporaire d'utilisation
BNPV :	Base nationale de pharmacovigilance
B/R :	Rapport bénéfice-risque d'un médicament (rapport efficacité versus sécurité du médicament)
CM :	Cas marquant
CMDh :	Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (à l'EMA).
CNOP :	Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
CRPV :	Centre régional de Pharmacovigilance
DMI :	Demande de modification de l'information relative aux données pharmacologiques et cliniques de l'AMM
DP :	Direction produit de l'ANSM
EI :	Effet indésirable
EM :	Erreur médicamenteuse
EMA :	European medicines agency
EMM :	erreur médicamenteuse marquante
EVDAS :	Détection automatisée du signal dans la base EudraVigilance (EVDAS)
FDA :	Food and Drug Administration
GIS EPI-PHAR:	Groupement d'intérêt publique Expertise publique en épidémiologie des produits de santé
HAS	Haute Autorité de Santé
HLGT:	High Level Group Term level of MedDRA
HLT :	High Level Term level of MedDRA
MEdDRA :	Medical Dictionary for Regulatory Activities ou dictionnaire médical des affaires réglementaires.
OMS :	Organisation mondiale de la santé
PE :	Précautions d'emploi
PRAC :	Pharmacovigilance risk assessment committee (à l'EMA)
PSUR :	Periodic safety update report
PSUSA :	Periodic safety update report single assessment
PV :	Pharmacovigilance
PT :	Preferred term of MedDRA
RCP :	Résumé des caractéristiques du produit
SMQ :	Standardized MedDRA Queries
SMR :	Service médical rendu, évalué par la Haute Autorité de Santé

SOC : System Organ Class  
SRF : Signal de risque faible  
SRM : Signal de risque moyen  
SRI : Signal de risque important