



**Direction de l'Évaluation
des Médicaments et des Produits Biologiques
Département de Pharmacovigilance**

Saint-Denis, le 22 Mai 2012

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Compte rendu de la réunion du mardi 27 mars 2012

Étaient présents :

Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :

M. CARON (président)
M. VIAL (vice-président)
M. MALLARET (Président de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes)
Mme BARBAUD
M. BERNARD
M. CAMENEN
M. CARLIER
Mme DE LARRE DE LA DORIE-LEROY
Mme DUGAST
M. ESCHALIER
M. GALEZOWSKI
Mme GUY
M. HAZEBROUCQ
M. JAVAUDIN
Mme JEAN-PASTOR
Mme JONVILLE-BERA
Mme LAINE-CESSAC
Mme LAROCHE
Mme LEMER
M. MERLE
Mme PAULMIER-BIGOT
M. PELLETIER
Mme PERAULT-POCHAT
M. SAILLER
M. SAVIUC
Mme THIERRY-DURIOT
Mme VEYRAC (suppléante de Mme SGRO)

CRPV :

Mme BERNARD
Mme GOURAUD
Mme MOUNIER
Mme POLARD

CAPTIV :

Mme PULCE

DOSSIERS TRAITES PAR LABORATOIRES

MAYOLY SPINDLER : Enquête officielle relative aux cas de surdosage survenant avec la colchicine

ARROW GENERIQUES: Enquête officielle relative aux effets indésirables cutanés graves (DRESS, LYELL ET STEVENS-JOHNSON) de l'allopurinol

BIOGARAN: Enquête officielle relative aux effets indésirables cutanés graves (DRESS, LYELL ET STEVENS-JOHNSON) de l'allopurinol

EG LABO: Enquête officielle relative aux effets indésirables cutanés graves (DRESS, LYELL ET STEVENS-JOHNSON) de l'allopurinol

H.A.C. PHARMA: Enquête officielle relative aux effets indésirables cutanés graves (DRESS, LYELL ET STEVENS-JOHNSON) de l'allopurinol

PHR-LAB: Enquête officielle relative aux effets indésirables cutanés graves (DRESS, LYELL ET STEVENS-JOHNSON) de l'allopurinol

SANDOZ: Enquête officielle relative aux effets indésirables cutanés graves (DRESS, LYELL ET STEVENS-JOHNSON) de l'allopurinol

TEVA SANTE / RATIOPHARM: Enquête officielle relative aux effets indésirables cutanés graves (DRESS, LYELL ET STEVENS-JOHNSON) de l'allopurinol

ZYDUS France: Enquête officielle relative aux effets indésirables cutanés graves (DRESS, LYELL ET STEVENS-JOHNSON) de l'allopurinol

MEDA PHARMA : Enquête officielle relative aux effets indésirables graves de la bromocriptine utilisée dans l'inhibition de la lactation

SANOFI AVENTIS: Enquête officielle relative aux effets indésirables graves de la bromocriptine utilisée dans l'inhibition de la lactation

GESTION DES CONFLITS D'INTERETS

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance de la commission nationale de pharmacovigilance du 27 mars 2012.

TABLE DES MATIERES

I - INTRODUCTION ET ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA CNPV DU 24/01/2012	6
II - ENQUÊTE OFFICIELLE : COLCHICINE EN SURDOSAGE	7
III - ENQUETE OFFICIELLE SUR LES TOXIDERMIES ASSOCIEES A L'ALLOPURINOL	10
IV - ENQUÊTE OFFICIELLE RELATIVE AUX EFFETS INDESIRABLES DE LA BROMOCRIPTINE UTILISEE DANS L'INHIBITION DE LA LACTATION	13
V - ENQUÊTE OFFICIELLE RELATIVE AUX RISQUES LIÉS A LA SUBSTITUTION ENTRE DEUX SPÉCIALITÉS À BASE DE LEVOTHYROXINE	15

I - INTRODUCTION ET ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA CNPV DU 24/01/2012

Le compte-rendu de la CNPV du 24 janvier 2012 a été adopté avec les modifications suivantes :

Page 8, tableau procédure d'enregistrement : remplacer « AMM nationale dans 89 pays » par «AMM nationale dans 78 pays»

Page 8, ligne 15 : remplacer « AMM nationale dans 89 pays » par « AMM nationale dans 78 pays »

Page 9, ligne 42 : remplacer « troubles extrapyramidaux (6) » par « trouble extrapyramidaux (3) »

Page 10, ligne 7 : remplacer « Au vu des données de notification (43 cas graves) » par « Au vu des données de notification (42 cas graves) »

Page 10, ligne 18 : ajouter « Au vu des données de la notification (30 cas graves, **comprenant 8 cas d'hypotension ou hypotension orthostatique)**

Page 10, ligne 22 : ajouter « Au vu des données de la notification (39 cas graves, **comprenant 14 cas de thrombopénie, 8 cas d'agranulocytose et 2 cas de neutropénie) »**

II - ENQUÊTE OFFICIELLE : COLCHICINE EN SURDOSAGE

Noms commerciaux	Colchimax [®] et Colchicine Opocalcium [®]
DCI	colchicine
Forme pharmaceutique	comprimé pelliculé dosé à 1 mg / boîte de 20 comprimés
Classe pharmacologique	anti-inflammatoire antigoutteux
Procédures d'enregistrement	nationales
Service Médical Rendu	Important

Date de passage en Comité technique de pharmacovigilance : 07 février 2012

Passage en Commission nationale de pharmacovigilance : 27 mars 2012

Rapporteurs : CRPV de Saint-Etienne et CAPTV de Lyon

Colchimax[®] et Colchicine Opocalcium[®] sont indiqués dans l'accès aigu de goutte, dans la prophylaxie des accès aigus de goutte chez le goutteux chronique, notamment lors de l'instauration du traitement hypouricémiant, dans d'autres accès aigus microcristallins (chondrocalcinose et rhumatisme à hydroxyapatite), dans la maladie périodique et dans la maladie de Behçet.

Une enquête officielle de pharmacovigilance, coordonnée par le CRPV de Saint-Etienne et le CAPTV de Lyon, a été mise en place à la suite de plusieurs cas récents de surdosages volontaires ou accidentels en colchicine rapportés lors des Comités Techniques de Pharmacovigilance, dont un décès après un surdosage volontaire (2 boîtes de 20 comprimés soit 40 mg de colchicine) chez une patiente de 20 ans.

L'objectif de l'enquête était d'identifier et d'analyser les cas de surdosages, notamment le contexte de survenue en cas d'intoxication accidentelle, de relever d'éventuelles différences de la gravité de ces intoxications entre Colchimax[®] et Colchicine Opocalcium[®], et de proposer des solutions afin de limiter ces risques.

2- Cas de la Banque Nationale de Pharmacovigilance et du laboratoire

Méthodologie :

Tous les cas graves de surdosages volontaires ou accidentels, notifiés jusqu'au 24 janvier 2011 ont été analysés. Un surdosage a été défini comme une dose supérieure à la dose recommandée dans les RCP des médicaments ou un mode d'administration non conforme à ces RCP.

Résultats

Surdosages volontaires : 13 cas, 3 décès (23%)

Surdosages accidentels : 52 cas, 8 décès (17%)

Les cas de surdosages volontaires concernent 8 femmes d'âge moyen 36 ans (17 à 60 ans) et 5 hommes d'âge moyen 42 ans (17 à 78 ans) ; la dose estimée ingérée est en moyenne de 30 mg (10mg à 60 mg). Le délai de prise en charge après l'ingestion est de 1h à 24 h.

Les cas de surdosages accidentels concernent 17 femmes d'âge moyen 72 ans (40 à 90 ans) et 35 hommes d'âge moyen 66 ans (32 à 92 ans) ; les doses sont de 2 à 15 mg/j ou de 3 à 9 mg en une seule prise.

Analyse

Les surdosages volontaires sont pris en charge dans un délai maximal de 24h.

Les cas de surdosages accidentels sont survenus en majorité chez des patients âgés (moyenne 68 ans), pour la plupart insuffisants rénaux, et les délais de prise en charge sont retardés allant de 1 jour à 1 mois, correspondant probablement au délai d'identification de l'erreur.

Les causes identifiées des surdosages accidentels sont représentées par : des erreurs d'interprétation de l'ordonnance, des surdosages par automédication en raison de douleurs importantes à l'apparition d'une crise, une erreur d'information au moment de la délivrance, une erreur d'administration à l'hôpital et des intoxications domestiques chez des enfants.

3- Cas issus de la littérature

L'analyse de la littérature rapporte 26 cas de surdosages volontaires, dont 18 décès (69%) et 21 cas de surdosages accidentels, dont 7 décès (33%).

Quatorze enfants de moins de 15 ans sont concernés par ces surdosages, responsables de 3 décès.

4- Rapport des Centres Antipoison

Les CATPV définissent un cas de surdosage comme étant grave quand il y a mise en jeu du pronostic vital sur des critères cliniques et biologiques.

Sur la période de janvier 2000 à juin 2011, 1329 cas d'exposition à la colchicine (439 expositions volontaires, 575 erreurs thérapeutiques, 176 accidents domestiques et 139 autres circonstances), dont 750 cas symptomatiques ont été rapportés aux CATPV. Parmi ceux-ci, ont été relevés 64 graves dont 39 décès. Les cas symptomatiques, les cas graves et les décès augmentent plus que les expositions au cours du temps. Après ajustement à l'activité des CAPTV et aux chiffres de vente la tendance reste significativement croissante pour les cas graves et les décès.

En prenant en compte l'ensemble de ces expositions, on note qu'elles sont plus fréquentes avec le Colchimax® mais la proportion de cas graves apparaît plus élevée avec la Colchicine Opocalcium®, notamment en cas d'ingestion volontaire.

L'analyse détaillée a porté sur les intoxications volontaires, les erreurs thérapeutiques avec prise de doses supra-thérapeutique et les accidents domestiques.

Les erreurs thérapeutiques sont majoritaires (43%), mais les nombres de cas symptomatiques (45% des cas symptomatiques de la série), d'intoxications graves (60% des cas graves) et de décès (67% des décès) restent plus importants lors des intoxications volontaires. Aucun cas grave n'a été relevé au décours d'un accident domestique.

Dans un peu plus du tiers des cas d'intoxications volontaires graves, l'intoxication est survenue avec une DSI (Dose Supposée Ingérée) inférieure ou égale à 1 boîte et a évolué vers le décès dans trois quart de ces cas. Dans près du tiers des cas, la DSI se situait entre plus d'une boîte et jusqu'à 2 boîtes incluses et l'évolution s'est faite vers le décès dans la moitié de ces cas. Dans le dernier tiers des cas graves, la DSI était de plus de 2 boîtes et l'évolution s'est faite vers le décès dans environ 3/4 des cas.

Au total en compilant sur la période janvier 2000-juin 2011, les données des CAP avec les données des CRPV, il a été recensé 29 décès liés aux intoxications volontaires et 4 décès liés à une prise accidentelle de colchicine avec surdosage.

5-Discussion de la Commission Nationale de Pharmacovigilance

La rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration » du RCP de Colchimax® et Colchicine Opocalcium® a été modifiée en février 2012. Le schéma thérapeutique classique de l'accès aigu de goutte (3 mg le 1^{er} jour, 2 mg le 2^{ème} jour et le 3^{ème} jour, 1 mg le 4^{ème} jour et les jours suivants) a été revu en faveur de doses d'attaque plus faibles en cas de prise en charge précoce (1 à 2 mg), avec une possibilité d'abaissement de la posologie d'entretien à 0,5 mg chez les patients âgés ou présentant des facteurs de risque de toxicité de la colchicine. Dans ce contexte, une barre de sécabilité a été ajoutée au Colchimax® qui se présente désormais sous la forme de comprimés sécables. La sécabilité de Colchicine Opocalcium® est en cours. Certains membres de la commission, qui préféreraient des comprimés dosés à 0,5 mg, se sont interrogés sur la pertinence des comprimés sécables à 1 mg dans la diminution du risque qui, selon le laboratoire, permettraient de diminuer et d'ajuster la posologie.

Dans la prise en charge de la crise de goutte, les recommandations européennes et nationales actuelles ne précisent pas le traitement de première intention. Le choix d'un traitement par colchicine ou par AINS est fait en fonction du patient. Il a été souligné que l'utilisation des AINS à forte dose n'est pas anodine, en particulier chez des patients âgés, souvent insuffisants rénaux, et polymédiqués.

Il a été rappelé que la colchicine est également prescrite dans des pathologies chroniques, sur une longue durée. Pour réduire la sévérité des intoxications volontaires, la réduction de nombre de comprimés par conditionnement est une mesure qui a fait ses preuves mais elle devra tenir compte de la prescription dans ces pathologies chroniques.

L'utilisation hors-AMM de la colchicine dans des indications telles que les péricardites, les aphtoses et les dermatoses neutrophiliques a été évoquée. La mise en place d'une enquête sur les pratiques a été soulevée mais les membres de la Commission ont souligné que cette pratique restait très limitée.

Certains membres de la commission se sont enfin étonnés de l'absence de certains médicaments dans la rubrique 4.5 « Interactions médicamenteuses ».

6-Conclusion de la Commission Nationale de Pharmacovigilance

Les membres de la CNPV ont voté à l'unanimité :

1. pour l'étude des modalités de réduction du nombre de comprimés par conditionnement en fonction des indications, et de l'opportunité de développer une forme à 0,5 mg.
2. pour la suppression dans le RCP des mentions « dose constamment mortelle au-delà de 40 mg » et « dose toxique aux environs de 10 mg ».
3. pour une information auprès des pharmaciens et des prescripteurs sur la mise à jour de la rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration » et une action spécifique auprès des pharmaciens en proposant une alerte sur les logiciels de délivrance (posologie et interactions médicamenteuses).
4. pour l'évaluation de l'impact des nouvelles modalités de prescription par un nouveau bilan 2 ans après la mise en place de ces mesures.

III - ENQUETE OFFICIELLE SUR LES TOXIDERMIES ASSOCIEES A L'ALLOPURINOL

CRPV rapporteur : Lyon

1- Introduction

Princeps	ZYLORIC®
Générique	Allopurinol Almus, Arrow, Biogaran, EG, Mylan, PHR Lab, Ranbaxy, Ratiopharm, Sandoz, Teva, Zydus
DCI	Allopurinol
Forme pharmaceutique	Comprimé à 100, 200 et 300mg
Classe pharmacologique	Inhibiteur de xanthine oxydase
Procédure d'enregistrement	Procédure Nationale
Titulaire de l'AMM	Aspen Europe GMBH (exploitant HAC Pharma)

L'allopurinol est un inhibiteur de la xanthine oxydase indiqué pour le traitement des hyperuricémies symptomatiques, de la goutte, des hyperuricuries et des hyperuraturies, en traitement et en prévention de la lithiase urique, et en prévention des récurrences de lithiases calciques chez les patients hyperuricémiques ou hyperuricuries.

Si le risque de réaction d'hypersensibilité grave lié à l'utilisation d'allopurinol est bien connu, son incidence exacte ainsi que les facteurs de risque restent mal identifiés. Une première enquête de pharmacovigilance en 1999 avait conduit à des modifications substantielles du RCP, mais la pertinence des mesures de prévention proposées, notamment l'adaptation de la posologie à la fonction rénale, n'avait jamais été évaluée. En raison de la persistance de notifications de toxidermies sévères et de la parution récente d'études proposant l'utilisation de l'allopurinol à posologie élevée chez les patients présentant un angor, un point sur ces manifestations cutanées a été souhaité par le comité technique de pharmacovigilance et réalisé par le CRPV de Lyon en se limitant aux cas de toxidermies bulleuses graves (syndrome de Stevens Johnson et syndrome de Lyell) et aux cas de DRESS syndromes.

2- Méthodologie

Pour la description des cas et la recherche de facteurs de risque, elle a reposé sur une étude de type cas/non cas :

- Les cas : cette population est constituée par l'ensemble des cas de toxidermies graves (DRESS, syndrome de Stevens Johnson et Lyell) notifiés avec l'allopurinol comme médicament suspect ou en interaction survenus sur la période du 01/01/2008 au 31/12/2010 et enregistrés par le réseau des CRPV ou par les laboratoires.

- Les non cas : cette population est constituée par l'ensemble des cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) avec une date de début des effets comprise entre le 01/01/2006 et le 31/12/2010, pour lesquels l'allopurinol est codé en traitement concomitant et comportant des informations sur la posologie et/ou la fonction rénale basale du patient.

Pour l'évaluation de l'incidence, les données de prescription portant sur les 3 années de l'enquête ont été déterminées grâce aux données de l'EGB. Les toxidermies sévères survenant habituellement dans les 2 mois suivant l'instauration du traitement, le nombre de cas notifié a été rapporté au nombre de nouvelle prescription enregistré sur la période donnée. A partir des données de l'EGB a été calculé, pour chaque année de l'étude, un nombre de nouvelles prescriptions permettant ainsi d'évaluer une incidence annuelle pour ces pathologies. Enfin, les populations des cas, des non cas et les données de l'EGB ont été comparées.

3- Résultats

Parmi les 123 cas identifiés, 96 (75 DRESS et 21 toxidermies bulleuses graves) ont été retenus, après avis d'un dermatologue spécialisé en immunoallergologie, en raison de leur bon niveau d'information. Les 27 cas restants, moins bien documentés, ont été pris en compte pour l'évaluation de l'incidence. Pour les non cas, 101 dossiers ont été analysés.

- Données démographiques, antécédents et caractéristiques du traitement (analysable sur 96 cas) :

Données démographiques, antécédents et caractéristiques du traitement	CAS n = 96	NON CAS n = 101	Valeur de p
Age	66,6 ± 17 ans	77,96 ± 11,4 ans	< 0,001
Sexe (% femme)	56,2%	32,7%	< 0,001
ATCD d'insuffisance rénale chronique (IRC)	37,6 %	42,9%	0,474
Diurétiques associés	62,6 %	66,3%	0,603
Posologie	230,6 mg	167,2 mg	< 0,001
Adaptation de la posologie à la fonction rénale	47%	68,3%	0,047

- Caractéristiques de la pathologie (analysable sur 86 cas) :

Caractéristiques de la pathologie	CAS
Délai moyen de survenue	25,95 ± 13,9 jours
Délai d'arrêt de l'allopurinol après le début des symptômes	6,5 ± 7 jours
Mortalité	14,1 % (DRESS 7,7% et syndrome de Lyell 48,3%)

- Autres médicaments suspects :

L'allopurinol est le **seul médicament suspect dans 45,3%** des cas.

Parmi les autres médicaments co-suspects, on retrouve la colchicine (11 cas), un antibiotique (14 cas) et un diurétique (7 cas).

- Mésusage :

Si l'on considère que seules les hyperuricémies symptomatiques et l'hyperuricémie asymptomatique > 90 mg/L sont des indications, on retrouve une **non indication dans 56,8%** pour la population des cas, correspondant notamment à des hyperuricémies asymptomatiques, suspicion de goutte et traitement prophylactique. Dans la population des non cas, seules 32% de non indication ont été rapportés.

- Estimation de l'incidence :

Dans l'hypothèse d'un taux de sous notification de 65%, l'incidence globale des toxidermies graves étudiées serait de **1 cas pour 1418 à 2279 nouveaux traitements**.

3- Conclusion du CRPV rapporteur

Après comparaison des caractéristiques des patients ou du traitement entre les cas notifiés, la population des non cas et les données de l'EGB, seuls le sexe féminin et la posologie apparaissent comme de possibles facteurs de risque. La fonction rénale initiale des patients n'apparaît pas comme un élément prédisposant à l'apparition des toxidermies graves. L'incidence des toxidermies graves à l'allopurinol reste élevée et survient malgré le respect des recommandations d'adaptation de posologie. Ces pathologies, souvent mal connues des patients et des professionnels de santé, conduisent à un retard fréquent au diagnostic et donc à un arrêt retardé de l'allopurinol après le début des premiers signes cliniques évocateurs, en moyenne d'une semaine dans cette série de cas. Enfin, dans cette étude comme dans d'autres, la proportion de mésusage en termes de non respect de l'indication est élevée.

Les propositions du CRPV sont :

- **le contrôle du mésusage** en révisant les indications de l'allopurinol en particulier dans l'hyperuricémie asymptomatique afin de le réserver exclusivement à la prévention secondaire, en précisant clairement dans le RCP et dans une lettre aux prescripteurs, les non indications.
- **la prévention des risques** en modifiant les recommandations d'adaptation de posologie, par une augmentation progressive des doses quelque soit la fonction rénale du patient.
- **l'amélioration de la détection des effets indésirables graves à type de toxidermies** en révisant le RCP et la notice des spécialités à base d'allopurinol afin de mettre plus fortement en garde sur le risque de toxidermie grave en début de traitement et préciser que l'arrêt du traitement doit intervenir avant même la consultation médicale.

4- Discussion et conclusion de la Commission nationale de pharmacovigilance

Les représentants des laboratoires sont en accord avec les conclusions de l'enquête mais ont émis des réserves quant à l'efficacité d'une lettre d'information aux prescripteurs sur les risques et les indications de l'allopurinol. Ils ont ainsi proposé différents outils de communication du risque : la mise en place de warning sur les logiciels de prescription et de dispensation, une communication auprès des médecins et pharmaciens par l'intermédiaire des réseaux commerciaux (délégués médicaux), l'utilisation du canal de communication appliqué aux rappels de lots pour informer des changements de RCP et la mise en place d'un pictogramme sur les conditionnements extérieurs de l'allopurinol.

Les membres de la Commission Nationale ont jugé ces mesures intéressantes mais ne pouvant se substituer à une lettre d'information aux professionnels de santé dont ils ont adopté le principe à l'unanimité. Concernant l'utilisation du canal de communication appliqué aux rappels de lots, cette possibilité n'a par contre pas été retenue. En effet cette modalité d'information a déjà été évoqué avec le conseil de l'ordre des pharmaciens pour d'autres problématiques et non retenue, l'objectif étant ici de ne pas inonder les pharmaciens par des informations diverses et variées et de réserver cette modalité d'information uniquement aux rappels de lots.

Les modifications de RCP ont ensuite été discutées, et notamment la posologie maximale de l'allopurinol. Celle-ci est mentionnée à 300 mg dans le RCP mais n'est pas jugée suffisante pour 50% des patients selon le rapporteur et certains membres de la Commission Nationale. Une posologie maximale à 900 mg est d'ailleurs recommandée dans l'AMM européenne de l'allopurinol Teva. Ainsi, le libellé suivant « *Dans 50% des cas, l'objectif d'une uricémie inférieure à 60 mg/L est atteint pour des doses inférieures ou égales à 300 mg par jour* » sera proposé au groupe rhumatologie pour avis. Le groupe devra donc revoir la question de la posologie journalière maximale de l'allopurinol.

Enfin, l'ajout d'un encart d'avertissement sur le risque de toxidermie grave au début du RCP, l'augmentation progressive de la posologie avec initiation à faible dose, la suppression de la valeur seuil de l'hyperuricémie asymptomatique à 90 mg/l, le maintien du tableau d'ajustement des posologies en cas d'insuffisance rénale et l'ajout dans la notice de la mention d'arrêt immédiat du traitement en cas d'éruption cutané, ont été adoptés par les membres de la Commission Nationale.

IV - ENQUÊTE OFFICIELLE RELATIVE AUX EFFETS INDESIRABLES DE LA BROMOCRIPTINE UTILISEE DANS L'INHIBITION DE LA LACTATION

CRPV rapporteur : CRPV Lyon

1. Introduction

Nom commercial	PARLODEL [®] 2,5mg BROMO-KIN [®] 2,5mg
DCI	Bromocriptine
Forme pharmaceutique	Comprimé
Classe pharmacologique	Agoniste dopaminergique
Procédure d'enregistrement	Nationale
Avis de la Transparence	Service médical rendu important ⁽¹⁾
Titulaire de l'AMM	Novartis puis MEDA pharma Sanofi-Aventis

(1) Ce SMR est donné sans précision selon la nature des indications

Une première enquête de pharmacovigilance en 1993 avait identifié des cas d'accidents vasculaires cérébraux, d'infarctus du myocarde et d'hypertension artérielle notifiés lors de traitements maternels par la bromocriptine pour inhiber la lactation. Ceci avait conduit à modifier le résumé des caractéristiques du produit en renforçant les contre-indications, les précautions d'emploi et en complétant la rubrique interactions médicamenteuses. Cette nouvelle enquête de pharmacovigilance a pour but d'actualiser les données sur les effets indésirables de la bromocriptine dans cette indication.

Le RCP actuel des spécialités de bromocriptine indiquées dans l'inhibition de la lactation ne mentionne nulle part les risques d'IDM, d'AVC, d'HTA et de convulsions, alors même que ces risques étaient mentionnés dans la rubrique Précautions d'emploi du RCP de 1993 et apparaissaient dans la rubrique 4.8 du RCP de 2007¹. Les effets indésirables cardio-vasculaires actuellement mentionnés sont les valvulopathies, les péricardites et les hypotensions.

2. Méthodes

Tous les effets indésirables graves et non graves notifiés aux CRPV, et seuls les cas graves notifiés aux laboratoires entre le 1er janvier 1994 et le 31 décembre 2010, ont été analysés, correspondant à 228 cas (123 cas non graves et 105 cas graves dont 2 décès).

3. Résultats

Les 105 cas graves sont marqués par une nette prépondérance des effets indésirables vasculaires. Une utilisation non conforme au RCP est identifiée dans 45,5% des cas non graves et dans 63,8% des cas graves (mésusage ou absence de prise en compte des facteurs de risque mentionnés au RCP). Les mésusages les plus fréquents sont l'absence d'augmentation progressive de la posologie, la poursuite du traitement malgré l'apparition de signes cliniques évocateurs d'un effet indésirable et un dosage non adapté. Les facteurs de risque cardiovasculaires non pris en compte et les plus fréquemment retrouvés sont un tabagisme et des antécédents d'HTA ou de toxémie gravidique. Ces mésusages et facteurs de risque ont été considérés comme ayant pu participer à la survenue ou à l'aggravation de l'effet indésirable dans 71,6% des cas graves.

¹ Des cas d'infarctus du myocarde, d'hypertension artérielle, ou des troubles psychiques (confusion, hallucinations, délire, excitation psychomotrice) ont été exceptionnellement rapportés dans le post-partum chez les femmes traitées par BROMO-KIN / PARLODEL. Des cas de convulsions ou d'accidents vasculaires cérébraux ont été exceptionnellement rapportés dans le post-partum chez les femmes traitées par BROMO-KIN / PARLODEL; ces cas nécessitent l'arrêt du traitement..

Parmi les cas graves, les effets indésirables *vasculaires* (70,5% des cas) sont de nature ischémique (17 cas d'accident vasculaire cérébral (AVC), 11 d'infarctus du myocarde, 10 d'angiopathie cérébrale du postpartum [ACPP]), et des HTA (17 cas). Près de la moitié de ces patientes présentaient au moins un facteur de risque cardiovasculaire, tels que tabagisme (18 cas), obésité ou surpoids (12 cas), antécédent d'HTA ou de toxémie gravidique (8 cas). Enfin, les 2 seuls cas de décès sont d'origine vasculaire (infarctus myocardique et AVC ischémique).

Les affections du *système nerveux* sont plus rares avec essentiellement des vertiges (6 cas) et des convulsions (4 cas) avec alors soit des antécédents d'épilepsie, soit un mésusage. Il en est de même pour les affections psychiatriques (9 cas) avec une utilisation non conforme au RCP chez 78% de ces patientes.

4. Conclusions et propositions du rapporteur

L'incidence des IDM et des AVC (incluant les ACPP) a augmenté depuis l'enquête de 1994 :

- 0,4 cas d'IDM (vs. 0,25 en 1994) / 100 000 patientes traitées
- 1,9 cas d'AVC (vs. 0,43 en 1994) / 100 000 patientes traitées

En conclusion, cette enquête montre que :

- la bromocriptine utilisée dans l'inhibition de la lactation est à l'origine d'effets indésirables graves, essentiellement vasculaires, neurologiques et psychiatriques ;
- le taux de notification de ces effets indésirables est faible mais en augmentation depuis la modification du RCP en 1994 ;
- des facteurs de risque vasculaire sont présents chez la moitié des patientes ayant présenté un effet indésirable vasculaire ;
- les mésusages sont encore très fréquents dans les cas d'effet indésirable.

Sur ces données, une réévaluation de la place de la bromocriptine dans l'inhibition de la lactation est indispensable. Dans cette perspective, il est apparu important :

- de mieux cerner les pratiques professionnelles dans l'inhibition de la lactation, tant en France qu'à l'étranger (indication retirée pour la bromocriptine dans plusieurs pays),
- d'évaluer la tolérance des alternatives thérapeutiques potentielles à la bromocriptine.

Les pratiques professionnelles en France et à l'étranger indiquent la possibilité d'avoir recours à d'autres molécules pour lesquelles les données de pharmacovigilance ne semblent pas inquiétantes à l'heure actuelle.

5. Conclusions de la Commission Nationale de pharmacovigilance

Les membres ont voté à l'unanimité

- La suppression de l'indication de la bromocriptine dans le sevrage tardif de l'allaitement ;
- La réévaluation du rapport bénéfice/risque de la bromocriptine dans l'ablactation (inhibition précoce de la lactation) ;
- Si le rapport B/R reste positif dans l'ablactation, l'indication pourrait alors être réservée en deuxième intention, après échec des méthodes non médicamenteuses, et ceci devrait s'accompagner d'une réévaluation de la place de la bromocriptine par rapport aux différentes stratégies médicamenteuses ou non médicamenteuses dans cette indication.

Il conviendra, dans tous les cas :

- De diffuser une lettre aux professionnels de santé mentionnant les risques de la bromocriptine dans cette indication et l'obligation d'en informer les patientes avant toute prescription ;
- De réintégrer la mention, dans l'information du produit, des effets indésirables cardiaques et neurologiques qui ont disparu du RCP depuis 2007.

V - ENQUÊTE OFFICIELLE RELATIVE AUX RISQUES LIÉS A LA SUBSTITUTION ENTRE DEUX SPÉCIALITÉS À BASE DE LEVOTHYROXINE

CRPV rapporteur : Rennes

1. Introduction

Nom commercial	LEVOTHYROX [®]	LEVOTHYROXINE BIOGARAN [®]	LEVOTHYROXINE RATIOPHARM [®] /TEVA
DCI	LEVOTHYROXINE	LEVOTHYROXINE	LEVOTHYROXINE
Forme pharmaceutique	Comprimé	Comprimé	Comprimé
Classe pharmacologique	Médicaments de la thyroïde	Médicaments de la thyroïde	Médicaments de la thyroïde
Procédure d'enregistrement	Nationale	Nationale	Nationale
Avis de la Transparence	Service médical rendu : important	Service médical rendu : important	Service médical rendu : important
Titulaire de l'AMM	Merck Santé	Biogaran	Ratiopharm / Teva

1. Introduction

A la suite de l'observation d'un nombre significatif de notifications de perturbation de l'équilibre thyroïdien après une substitution du princeps par une spécialité générique à base de lévothyroxine, une enquête officielle de pharmacovigilance a été ouverte le 20 septembre 2010. Cette enquête avait pour but d'évaluer le risque de déséquilibre thyroïdien lié à la substitution entre deux spécialités à base de lévothyroxine (spécialités concernées : Lévothyrox[®], Lévothyroxine Biogaran[®] et Lévothyroxine Ratiopharm/Teva[®]).

Un premier rapport, couvrant la période du 06.11.2009 au 30.11.2010, a été présenté au comité technique de pharmacovigilance du 08.02.2011 qui, malgré la décroissance du signal dans le temps, avait souhaité poursuivre l'enquête sur 2011. Un deuxième rapport présenté au comité technique de pharmacovigilance du 07.11.2011 a couvert les données des spécialités génériques (G) arrêtées au 30.06.2011 et a intégré les données de la spécialité princeps (P) sur toute la période d'enquête. Ce deuxième rapport, qui a confirmé le signal initial de déséquilibre thyroïdien après substitution du princeps par un générique, a mis en évidence que ce signal diminuait avec le temps et devenait très faible en Juin 2011. Une nouvelle analyse des données a été réalisée sur la période du 01.07.2011 au 31.12.2011 afin d'évaluer l'évolution des notifications à distance de l'introduction des génériques sur le marché.

2. Méthodes

Les données de pharmacovigilance, les chiffres de vente mensuels et certaines données pharmaceutiques (spécifications et contrôles de lots) ont été demandés aux laboratoires sur la période concernée. Par ailleurs, les données de la Base Nationale de Pharmacovigilance et les résultats des analyses faites par le laboratoire de contrôle de l'Afssaps ont été examinés par le rapporteur.

La sélection des cas validés de déséquilibre thyroïdien a été faite selon la méthode décrite dans le premier rapport : à savoir les hypo- ou hyperthyroïdies, symptomatiques ou non, confirmées par des valeurs de TSH et survenant dans un délai d'au moins 1 mois après un switch Princeps-Générique ou Générique-Princeps (tout délai étant compatible quand il n'y avait pas de changement de laboratoire).

3. Résultats

Lévothyroxine Biogaran[®]

Sur la période du 06.11.2009 au 30.06.2011, les manifestations compatibles avec un déséquilibre de la pathologie thyroïdienne, principalement une hypothyroïdie, représentent 80% des déclarations et 86 cas ont été validés. Le taux de notification global sur cette période d'enquête est estimé à 1,3 pour 100 000 mois-traitement. Sur la période du 01.07.2011 au 31.12.2011, 17 cas comportaient des manifestations compatibles avec un déséquilibre de la pathologie thyroïdienne dont 6 cas validés avec un taux de notification de 0,29 pour 100 000 mois-traitement. Le taux de notification global sur l'année 2011 est de 0,45 pour 100 000 mois-traitement.

L'évolution dans le temps des taux de notification confirme la décroissance du signal sur les périodes observées avec des chiffres de vente en baisse.

Lévothyroxine Ratiopharm/Teva®

Sur la période du 06.11.2009 au 30.06.2011, trois observations ont été validées et aucune pendant le 2^{ème} semestre 2011. Les chiffres de vente ont été en baisse sur le 2^{ème} semestre 2011, par rapport au premier trimestre.

Lévothyrox® Merck

Sur la période du 06.11.2009 au 30.06.2011, les manifestations compatibles avec un déséquilibre de la pathologie thyroïdienne représentent 64 % des déclarations et 18 cas ont été validés, principalement des hypothyroïdies. L'évolution dans le temps des taux de notification montre l'existence très faible mais permanente de ce type de déclaration. Le taux de notification sur cette période est estimé à 0,08 pour 100 000 mois-traitement.

Sur la période du 01.07.2011 au 31.12.2011, 28 observations (36% des déclarations) mentionnaient un effet indésirable évoquant un désordre thyroïdien, parmi lesquelles 5 cas d'hypothyroïdie validés. Le taux de notification est de 0,036 pour 100 000 mois-traitement sur le 2^{ème} semestre 2011. Le taux de notification global sur l'année 2011 est de 0,075 pour 100 000 mois-traitement et identique, voire en légère diminution, par rapport au premier rapport.

4. Données pharmaceutiques

Les spécifications autorisées par le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché en dosage sur le produit fini sont les suivantes :

- Teneur en principe actif dosé à la libération du lot : Merck : 100-110% du dosage cible / Biogaran-Téva : 95-105% du dosage cible ;
- Stabilité de la teneur en principe actif dans le temps à péremption du produit : Merck : 90-110% du dosage théorique / Biogaran-Teva : 90-105% du dosage théorique.

Les résultats d'analyse de certains lots montrent une différence de teneur en lévothyroxine entre génériques et princeps pour des produits conformes aux spécifications.

Le département pharmaceutique a confirmé qu'il existait une différence de teneur en lévothyroxine entre princeps et génériques. Pour une même spécialité, il pouvait également exister une différence significative de teneur en lévothyroxine entre les lots à libération et les lots en fin de durée de vie. Ces différences pourraient expliquer la survenue de certains cas de déséquilibre thyroïdien lors des substitutions.

Il a été considéré comme essentiel que *les spécifications de teneur soient resserrées et harmonisées entre princeps et génériques à 95.0-105.0% de la teneur théorique pendant toute la durée de commercialisation des produits à base de lévothyroxine. Ce maintien des spécifications de teneur à 95.0-105.0 % est nécessaire même s'il doit entraîner une réduction de la durée de conservation.*

5. Conclusions et propositions du rapporteur

Des cas avérés d'hypo- ou d'hyperthyroïdie existent pour toutes les spécialités à base de lévothyroxine, qu'elles soient génériques ou princeps, mettant en exergue la particularité du traitement par la lévothyroxine. La diminution, voire la disparition, des taux initialement élevés de notification mensuels estimés pour la lévothyroxine Biogaran® se confirme bien sur les 6 premiers mois de 2011, puis sur le 2^{ème} semestre 2011. Bien que ce taux reste supérieur à celui du princeps sur la totalité de la période d'enquête, l'existence de rares cas validés de déséquilibre thyroïdien avec le princeps confirme l'existence de ce problème en dehors de toute substitution d'une spécialité par une autre. Les spécifications du princeps et des génériques semblent essentielles, comme cela a été suggéré par les experts de la FDA.

6. Discussion et conclusions de la Commission Nationale de pharmacovigilance

Après un pic de signalements en Mars 2010 lors d'une substitution vers les génériques, une décroissance dans le temps de ce signal a été observé. La disparition du signal en cas de substitution entre deux spécialités à base de lévothyroxine a été confirmée par la poursuite de l'enquête, la substitution entre ces spécialités ayant considérablement diminué.

La surveillance sera maintenue au moins jusqu'à la date de mise sur le marché des lots dont les spécifications pharmaceutiques en substance active seront conformes aux nouvelles normes (teneur en lévothyroxine à libération et stabilité).

La mise en garde mentionnée au niveau du répertoire des génériques sera maintenue jusqu'à la fin de la période d'harmonisation des spécifications pharmaceutiques entre toutes les spécialités de lévothyroxine.

Une harmonisation sera effectuée entre les RCP des différentes spécialités de lévothyroxine, en particulier au niveau de la rubrique interactions médicamenteuses.