

Médicaments à base de tétrazépam, d'almitrine, de ranélate de strontium et de codéine (chez l'enfant) : avis et recommandations du PRAC - Communiqué de l'EMA :

12/04/13

En juillet 2012, avec l'entrée en vigueur de la nouvelle réglementation européenne, le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) a été mis en place. Il a un rôle majeur dans la surveillance des médicaments au sein de l'Union Européenne. Son travail participe au renforcement du dispositif de pharmacovigilance. Il réévalue le rapport bénéfice/risque des médicaments pour des raisons de pharmacovigilance mais examine également les nouveaux signaux, les études de sécurité après autorisation de mise sur le marché (AMM), les rapports périodiques de sécurité, les plans de gestion de risque (PGR) et les résultats des inspections de pharmacovigilance. Chaque Etat-Membre y est représenté par un ou deux délégués. Les patients et les professionnels de santé sont désormais représentés au PRAC (Décision de la Commission Européenne du 1^{er} mars 2013). Les comptes rendus des réunions du PRAC sont publiés sur le site de l'EMA, mais font également l'objet d'un relais dans une rubrique spécifique du site de l'ANSM¹.

Le PRAC rend publics aujourd'hui plusieurs avis sur des dossiers en cours de réévaluation, pour certains à l'initiative de la France.

Le tétrazépam est une substance active appartenant à la classe thérapeutique des benzodiazépines, utilisée en France pour son activité myorelaxante. Commercialisés depuis 1967, les médicaments contenant du tétrazépam par voie orale (Myolastan et spécialités génériques²) sont indiqués dans le traitement des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie.

La surveillance exercée par la pharmacovigilance en France a mis en évidence, par rapport aux autres benzodiazépines, une fréquence élevée d'effets indésirables cutanés pour ce produit, parmi lesquels des effets rares mais graves, voire mortels, tels que des syndromes de Stevens-Johnson, de Lyell et d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS). L'ANSM a porté ce dossier devant le PRAC en janvier 2013³. S'agissant d'un important problème de sécurité, la procédure d'urgence (article 107 de la Directive européenne 2001/83) a été utilisée. La Belgique et la France étaient en charge de l'évaluation au niveau européen. Après analyse des effets indésirables cutanés précités et compte tenu de la spécificité du profil de sécurité de cette benzodiazépine et des incertitudes quant à son bénéfice thérapeutique, le PRAC a recommandé la suspension de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des produits contenant du tétrazépam. Des mesures de minimisation ont été envisagées (restriction de l'indication et réduction de la durée de traitement en particulier) mais n'ont pas été jugées suffisantes.

Ces médicaments bénéficiant d'une autorisation nationale dans les Etats-Membres où l'AMM a été octroyée, la recommandation du PRAC sera examinée par le comité européen de coordination (CMDh) du 22 au 24 avril avant la mise en place éventuelle des mesures de suspension au niveau national.

Dans l'attente de la position du CMDh, l'ANSM recommande aux prescripteurs de ne plus initier de traitement par tétrazépam.

- **Réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités par voie orale à base d'almitrine : le PRAC recommande la suspension du produit**

¹ Rubrique « s'informer » / « décisions de l'Agence européenne des médicaments ». Lien : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Decisions-de-l-Agence-europeenne-des-medicaments-Decisions-de-l-Agence-europeenne-des-medicaments>

² Liste des spécialités génériques relatives au tétrazépam (comprimé pelliculé sécable) : PANOS 50 mg, TETRAZEPAM ALMUS 50 mg, TETRAZEPAM ARROW 50 mg, TETRAZEPAM BIOGARAN 50 mg, TETRAZEPAM CRISTERS 50 mg, TETRAZEPAM EG 50 mg, TETRAZEPAM MYLAN 50 mg, TETRAZEPAM QUALIMED 50 mg, TETRAZEPAM RATIOPHARM 50 mg, TETRAZEPAM RPG 50 mg, TETRAZEPAM SANDOZ 50 mg, TETRAZEPAM TEVA 50 mg, TETRAZEPAM ZENTIVA 50 mg, TETRAZEPAM ZYDUS 50 mg.

³ Voir le point d'information sur Myolastan et ses génériques mis en ligne sur le site de l'ANSM le 11 janvier 2013 : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Tetrazepam-Myolastan-et-generiques-des-effets-indesirables-cutanes-parfois-graves-sont-susceptibles-de-remettre-en-cause-le-rapport-benefice-risque-de-ces-specialites-Point-d-information>

L'almitrine par voie orale est commercialisée en France sous le nom de Vectarion et est autorisée en France depuis 1982 dans l'indication « Insuffisance respiratoire avec hypoxémie en rapport avec une bronchite chronique obstructive ». Le Portugal et la France ont finalisé la réévaluation des médicaments à base d'almitrine annoncée dans un précédent point d'information⁴. Sur la base des rapports d'évaluation de ces deux pays, le PRAC a recommandé la suspension de l'AMM de ces médicaments. En effet, au regard des acquis scientifiques et thérapeutiques en matière de prise en charge des maladies chroniques respiratoires, leur efficacité s'avère insuffisante alors que persistent des préoccupations en matière de sécurité d'emploi (principalement neuropathies périphériques et perte de poids). Après une explication orale du laboratoire au PRAC de mai, cette recommandation sera examinée par le comité européen de coordination (CMDh) de mai avant la mise en place éventuelle des mesures de suspension au niveau national.

Dans l'attente de la position du CMDh, l'ANSM recommande aux prescripteurs de ne plus initier de traitement par almitrine.

- **Réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments à base de codéine utilisés comme antalgiques chez l'enfant**

Le PRAC avait initié en novembre 2012 une réévaluation des médicaments à base de codéine utilisés comme antalgiques chez l'enfant⁵. La codéine est transformée en morphine dans l'organisme par une enzyme hépatique, appelée le cytochrome P450 CYP2D6. Cependant, l'activité de cette enzyme peut varier en fonction des individus ; certains patients présentent un profil de « métaboliseurs rapides CYP2D6 », qui se traduit par une transformation plus rapide de la codéine en morphine. Chez ces patients, les taux sanguins de morphine sont plus élevés, ce qui fait courir un risque toxique, et notamment un risque d'insuffisance respiratoire.

L'observation, aux Etats-Unis, d'un risque augmenté chez des enfants ayant reçu de la codéine après une intervention chirurgicale (amygdalectomie et adénoïdectomie) est à l'origine de l'alerte. Un très faible nombre de cas graves, voire mortels, de dépression respiratoire ont été rapportés chez des enfants « métaboliseurs rapides ».

A la suite de ce signal, l'Espagne et le Royaume-Uni ont évalué le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la codéine dans le traitement de la douleur chez l'enfant. Sur la base de cette évaluation, les membres du PRAC ont émis les recommandations suivantes :

- indication restreinte aux enfants de plus de 12 ans après échec du paracétamol et/ou des AINS,
- prescription à la plus faible dose efficace et pour la durée la plus courte possible,
- contre-indication après amygdalectomie ou adénoïdectomie prenant en compte le facteur de risque additionnel que représente le syndrome d'apnée obstructive du sommeil,
- non utilisation au cours de l'allaitement (le passage de la codéine dans le lait représentant une voie d'exposition de l'enfant),
- rappel aux prescripteurs sur la voie de métabolisation de la codéine.

Ces médicaments bénéficiant d'une autorisation nationale dans les Etats-Membres où l'AMM a été octroyée, la recommandation du PRAC sera examinée par le comité européen de coordination (CMDh) du 22 au 24 avril avant la mise en place éventuelle des mesures au niveau national.

Sans attendre la décision finale des mesures de minimisation de risque annoncées, l'ANSM recommande d'ores et déjà :

- de n'utiliser la codéine chez l'enfant de plus de 12 ans qu'après échec du paracétamol et/ou des AINS.
- de ne plus utiliser ce produit chez les enfants de moins de 12 ans ;

⁴ Point d'information du 30 novembre 2012 : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Decisions-de-l-Agence-europeenne-des-medicaments-Decisions-de-l-Agence-europeenne-des-medicaments/Reevaluation-du-rapport-benefice-risque-des-medicaments-4-nouveaux-chantiers-ouverts-au-niveau-europeen-en-decembre-2012-dont-deux-a-l-initiative-de-l-ANSM-Communique-de-l-EMA>

⁵ Voir le point d'information de l'ANSM du 05 novembre 2012 : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Decisions-de-l-Agence-europeenne-des-medicaments-Decisions-de-l-Agence-europeenne-des-medicaments/Le-Comite-pour-l-Evaluation-des-Risques-en-matiere-de-Pharmacovigilance-PRAC-lance-une-reevaluation-du-rapport-benefice-risque-des-medicaments-contenant-de-la-codeine-et-des-medicaments-contenant-du-diclofenac-Communique-de-l-EMA>

- de ne plus utiliser ce produit après amygdalectomie ou adénoïdectomie ;
- de ne plus utiliser ce produit chez la femme qui allaite

- **Réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments à base de ranélate de strontium utilisés dans l'ostéoporose**

Le ranélate de strontium (Protelos) est utilisé chez la femme ménopausée ou chez l'homme dans le traitement de l'ostéoporose afin de réduire le risque de fractures osseuses. Il est autorisé dans tous les pays de l'Union Européenne et est commercialisé en France depuis janvier 2006. Depuis 2007, il fait l'objet en France d'une surveillance renforcée, notamment en raison des risques d'accidents thromboemboliques veineux et de réactions cutanées allergiques graves (DRESS). Du fait de ces problèmes de sécurité, la France avait initié, en 2011, une réévaluation du rapport bénéfice/risque du produit. Le rapport bénéfice/risque avait été jugé favorable par les autorités de santé européennes sous réserve de nouvelles contre-indications. Une lettre aux prescripteurs avait été adressée par l'ANSM faisant état de cette décision européenne en avril 2012⁶.

La Suède, en charge du suivi de ce produit au niveau européen, vient de rendre compte⁷ d'une augmentation du risque d'infarctus du myocarde à partir des données des essais cliniques. Ce nouveau risque s'ajoute à ceux qui avaient déjà identifiés par l'ANSM. Au vu des données, le PRAC a recommandé une restriction des indications de Protelos au traitement de l'ostéoporose sévère, une contre-indication chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire et un renforcement des précautions d'emploi chez les patients présentant des facteurs de risques cardiovasculaires.

A la différence des produits précités, ceux contenant du ranélate de strontium sont autorisés au niveau européen. La recommandation du PRAC sera examinée par le comité des médicaments à usage humain (CHMP) qui se tiendra du 22 au 24 avril. La position du CHMP sera donc cruciale pour les modifications de RCP.

Dans l'attente de l'avis du CHMP, l'ANSM recommande de réserver le médicament aux patients présentant une ostéoporose sévère et de ne pas l'utiliser chez les patients présentant un facteur de risque cardio-vasculaire (pathologie cardiaque ischémique, artériopathie périphérique, hypertension artérielle non contrôlée, pathologie vasculaire cérébrale). L'ANSM recommande de ne plus initier de traitement par ranélate de strontium dans l'attente de la décision finale de l'évaluation. Les patients qui prennent actuellement ce traitement sont invités à consulter sans urgence leur médecin traitant afin de prendre en compte le nouveau profil de bénéfice/risque de ce produit.

- **Point sur l'arbitrage en cours concernant Diane 35**

Les deux pays en charge de l'évaluation de ce dossier, les Pays-Bas et la France, ont présenté leurs conclusions préliminaires. Les rapports d'évaluation ont été envoyés à l'ensemble des autorités sanitaires des Etats-Membres afin qu'une recommandation finale puisse être proposée par le PRAC au cours de sa réunion du mois de mai. Les dernières informations relatives à ce dossier sont disponibles sur le site de l'ANSM à cette adresse :

[http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Diane-35-et-ses-generiques/Quelle-est-la-situation-actuelle-de-Diane-35-en-France/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Diane-35-et-ses-generiques/Quelle-est-la-situation-actuelle-de-Diane-35-en-France/(offset)/0)

Lire aussi :

- Communication de l'EMA du 12 avril 2013 (*Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee -PRAC- 8-11 April 2013*)

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/04/news_detail_01759.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

- Agenda de la réunion du 8 au 11 avril 2013 du PRAC

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Agenda/2013/04/WC500142006.pdf

⁶ Voir le point d'information du 3 avril 2012 : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Protelos-R-ranelate-de-strontium-nouvelles-contre-indications-afin-de-minimiser-le-risque-thrombo-embolique-veineux-apres-la-reevaluation-europeenne-Point-d-information>

⁷ Dans le cadre d'un suivi de pharmacovigilance « classique » (rapport périodique de sécurité ou PSUR)