

Réévaluation des médicaments à base d'hydroxyzine et des médicaments à base de codéine utilisés chez l'enfant, retour d'information sur le PRAC de février 2015 - Point d'information

18/02/2015

Lors de sa réunion mensuelle qui s'est tenue du 9 au 12 février 2015 à Londres, le Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a finalisé la réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments à base d'hydroxyzine et poursuivi la réévaluation des médicaments à base de codéine utilisés chez l'enfant dans la toux.

Réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments à base d'hydroxyzine

Les médicaments à base d'hydroxyzine sont indiqués dans diverses indications au sein de l'UE. En France, les indications incluent les manifestations mineures de l'anxiété, la prémédication à l'anesthésie générale, le traitement symptomatique de l'urticaire chez l'adulte et l'enfant et les troubles du sommeil chez l'enfant de plus de 3 ans (en 2^e intention). Les spécialités commercialisées en France sont Atarax® et Hydroxyzine Renaudin®.

Le risque d'allongement du QT est connu et mentionné dans le RCP. Cependant, suite aux résultats de nouvelles études non cliniques suggérant un potentiel d'allongement de l'intervalle QT à des doses plus faibles que celles initialement connues, le PRAC a réalisé une revue des données disponibles concernant ce risque avec l'hydroxyzine.

La France et la Hongrie ont été désignées respectivement rapporteur et co-rapporteur pour l'évaluation de ces données dans le cadre d'une réévaluation du rapport bénéfice / risque.

Après évaluation des données disponibles et sollicitation de groupes d'experts en pédiatrie et en gériatrie, le PRAC a exprimé à l'unanimité la nécessité de modifier l'information présente dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) afin de garantir un rapport bénéfice / risque favorable pour les spécialités contenant de l'hydroxyzine.

Le PRAC a recommandé les restrictions d'utilisation suivantes :

- Contre-indication chez les patients ayant un QT long congénital ou acquis connu et chez les patients à risque d'allongement du QT : pathologie cardiovasculaire, troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie), antécédents familiaux de mort subite de cause cardiaque, bradycardie et traitement concomitant par un médicament connu pour allonger l'intervalle QT et/ou susceptibles d'induire des torsades de pointes.
- Le traitement par hydroxyzine doit être réalisé à la dose efficace la plus faible et pendant la durée de traitement la plus courte.
- La dose maximale chez l'adulte doit être diminuée à 100 mg par jour.
- La dose maximale chez l'enfant doit être de 2 mg / kg / jour jusqu'à 40 kg.
- Non recommandation d'utilisation chez le sujet âgé du fait en particulier des risques liés aux effets anticholinergiques. Si le traitement est estimé nécessaire, la dose maximale sera de 50 mg par jour.
- L'hydroxyzine doit être utilisée avec précaution chez les patients également traités par des médicaments pouvant induire une bradycardie ou une hypokaliémie ainsi que par des médicaments inhibiteurs du CYP 3A4 ou de l'alcool déshydrogénase (risque d'augmentation des concentrations plasmatiques d'hydroxyzine).

En France, l'hydroxyzine est déjà contre-indiquée chez les patients présentant un allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT et des mises en garde existent chez les patients à risque d'allongement de l'intervalle QT.

Les médicaments à base d'hydroxyzine étant tous autorisés selon une procédure d'enregistrement nationale, la position finale sera adoptée au CMD(h). En l'absence de consensus au CMD(h), la

position de la majorité des membres sera transmise à la Commission européenne qui rendra sa décision sur la base de cet avis.

Dans l'attente de la décision finale sur cet arbitrage, l'ANSM recommande de prendre en compte dès à présent ces nouvelles restrictions d'utilisation.

Réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments à base de codéine utilisés chez l'enfant dans la toux

A la suite de l'arbitrage européen concernant l'utilisation de la codéine chez l'enfant dans les indications antalgiques et des inquiétudes relatives à son utilisation chez les patients métaboliseurs rapides vis-à-vis du cytochrome CYP2D6, l'Allemagne a initié un arbitrage européen, selon un article 31, afin que l'évaluation soit poursuivie sur les indications de la codéine dans la toux.

La codéine est un médicament utilisé très largement chez les adultes et les enfants. En France, ces médicaments à base de codéine sont utilisés dans le traitement de la toux et sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 30 mois.

La codéine est transformée en morphine par une enzyme, appelée CYP2D6. Certains patients ont un profil de « métaboliseurs rapides CYP2D6 », qui se traduit par une transformation plus rapide que la normale de la codéine en morphine. Chez ces patients, les taux sanguins en morphine sont plus élevés ce qui fait courir un risque toxique et avec des conséquences cliniques, notamment dépression respiratoire.

A l'issue des discussions, le PRAC n'a pas adopté de recommandation, les discussions finales étant prévues pour le PRAC de Mars 2015.

Dans l'attente des résultats de cette réévaluation, l'ANSM recommande de prendre en compte tout signe pouvant suggérer un surdosage en codéine chez des patients (sommolence, dépression respiratoire, myosis...).