

Accueil > S'informer > Travaux de l'Ag... > Valproate et dérivés, produits de contraste contenant du gadolinium, méthylprednisolone par voie injectable, Zinbryta (daclizumab) : retour d'information sur le PRAC de juillet 2017 - Point d'Information

Valproate et dérivés, produits de contraste contenant du gadolinium, méthylprednisolone par voie injectable, Zinbryta (daclizumab) : retour d'information sur le PRAC de juillet 2017 - Point d'Information

28/07/2017



Lors de sa réunion mensuelle, qui s'est tenue du 3 au 5 juillet 2017 à Londres, le Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a poursuivi les arbitrages concernant valproate et dérivés, Zinbryta, finalisé le réexamen de la décision concernant les produits de contraste à base de gadolinium, finalisé l'arbitrage concernant certains médicaments à base de méthylprednisolone. Deux signaux ont également été discutés concernant la perfusion de solutés intraveineux et le risque d'hyponatrémie et l'érythroïtine et les effets cutanés sévères.

Revue de l'utilisation du valproate et dérivés au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer

Dans le cadre de la procédure d'arbitrage déclenchée par la France en février 2017 selon l'article 31 afin que soit discutée au niveau européen la nécessité de contre-indiquer, au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace, les spécialités à base de valproate dans le traitement des accès maniaques du trouble bipolaire, deux étapes sont planifiées :

- La réunion de deux groupes d'experts ("Scientific Advisory Group" -SAG-) en Neurologie et en Psychiatrie afin, entre autres, d'explorer les alternatives thérapeutiques dans les troubles bipolaires.
- La tenue d'une première "audition publique", prévue pour le 26 septembre 2017 à Londres, afin de mesurer le niveau de compréhension des patients concernant les risques liés au valproate et dérivés.

En parallèle, au niveau national l'ANSM a annoncé le 6 Juillet 2017 l'introduction dans les AMM des spécialités Depakote® et Dépamide® (indiqués dans l'accès maniaque du trouble bipolaire) d'une contre-indication de ces produits chez la femme enceinte et la femme en âge de procréer sans contraception efficace.

Ces mesures nationales vont dans le sens de la procédure d'arbitrage encore en cours et dont une prochaine discussion est prévue au PRAC de novembre 2017.

Produits de contraste contenant du gadolinium : réexamen de la décision du PRAC de mars 2017

Les produits de contraste contenant du gadolinium sont à usage diagnostique uniquement. Ils permettent d'améliorer le contraste des images obtenues lors des procédures d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).

En mars 2017, le PRAC a recommandé par mesure de précaution la suspension de l'AMM des quatre produits de contraste à base de gadolinium de type linéaire qui s'administrent par voie intraveineuse : Omniscan® (gadodiamide), Optimark® (gadoversetamide), Magnevist® (gadopentate) et Multihance® (acide gadobénique) dans toutes les indications. Le PRAC avait alors considéré, sur la base des études disponibles et malgré les données limitées sur les effets au long-terme, que le niveau de preuve était suffisant concernant le risque d'accumulation du gadolinium dans le cerveau après injection des produits de contraste contenant du gadolinium lors des procédures d'IRM, que les produits de contraste de type linéaire avaient une structure plus favorable à la libération du gadolinium et par conséquent à son accumulation dans les tissus. Les produits de contraste de type macrocyclique étant plus stables et leur capacité à libérer le gadolinium inférieure, le PRAC a recommandé que ces produits continuent à être utilisés selon leurs indication, mais à la dose la plus faible possible pour permettre le diagnostic, et seulement lorsqu'une imagerie sans agent de contraste n'est pas adaptée.

Parmi les produits de type linéaire, le PRAC avait recommandé que deux produits restent disponibles : l'acide gadoxétique (Primovist®, pas d'AMM en France), utilisé à faibles doses pour l'imagerie du foie et pour laquelle il existe très peu d'alternatives, et le gadopentate (Magnevist®) administré par voie intra-articulaire dont la concentration en gadolinium est très faible (environ 200 fois plus faible que pour les produits administrés par voie intraveineuse).

A la suite d'une demande de réexamen de la décision du PRAC (Article 32 of Directive 2001/83/EC) par un titulaire d'AMM, le PRAC a revu les données de sécurité des produits.

Le PRAC de juillet 2017 a conclu au maintien de ses recommandations de mars 2017 concernant l'existence de preuve du risque d'accumulation du gadolinium dans le cerveau après injection des produits de contraste contenant du gadolinium. Aucune caractéristique particulière associée à ce risque d'accumulation intracérébrale de gadolinium n'a été identifiée et les conséquences cliniques de cette accumulation restent inconnues.

Cependant le PRAC a revu sa position pour le produit Multihance® (acide gadobénique) et a conclu à la possibilité de son utilisation dans l'imagerie du foie dans les cas de besoin important de diagnostic, comme cela avait été conclu pour l'acide gadoxétique (Primovist®).

Les recommandations pour gadopentate (Magnevist®) relatives à la possibilité de son utilisation par voie intra-articulaire sont inchangées.

La suspension des AMMs des autres produits de contraste contenant du gadolinium de type linéaire : Omniscan® (gadodiamide), Optimark® (gadoversetamide) et Magnevist® (gadopentate) reste effective.

Cette mise à jour des recommandations du PRAC va être transmise au CHMP pour adoption de la position finale de l'EMA.

Finalisation de l'arbitrage concernant le risque, chez les patients allergiques aux protéines de lait, avec certains médicaments à base de méthylprednisolone par voie injectable utilisés pour le traitement de réactions allergiques

Suite à un signal de la Croatie, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a entamé une revue des médicaments à base de méthylprednisolone par voie injectable (intraveineuse ou intramusculaire) contenant du lactose en tant qu'excipient.

Les autorisations de mise sur le marché de ces médicaments ont été délivrées, pour la plupart des pays depuis de nombreuses années par des procédures nationales et dans de nombreux pays de l'Union Européenne. Le médicament princeps en France est Solumédrol.

La méthylprednisolone est un corticoïde qui, administrée par voie injectable, est indiquée, entre autres, dans le traitement d'urgence des réactions allergiques aiguës.

Du fait de l'existence de lactose dans la composition de ces médicaments, des protéines de lait de vache peuvent être présentes à l'état de traces, et sont susceptibles de déclencher des réactions d'hypersensibilité chez les sujets allergiques aux protéines de lait. Ainsi, l'injection de ces médicaments chez ces patients peut augmenter la symptomatologie allergique initiale conduisant à l'augmentation inappropriée des doses injectées et aggravant d'autant la réaction allergique.

Un arbitrage dans le cadre de l'article 31 de la directive 2001/83/EC a démarré le 1er décembre 2016. Une évaluation des données disponibles concernant le risque d'allergie à ces médicaments a été initiée par l'EMA afin de déterminer si des mesures de réduction du risque devaient être mises en place.

En mars 2017, le PRAC, prenant en compte notamment le risque de rupture de stock de corticoïdes injectables, n'a pas retenu la proposition du rapporteur (Autriche) de suspendre immédiatement l'AMM des spécialités à base de corticoïdes injectables contenant du lactose. Lors de sa réunion en juillet 2017, le PRAC a finalement conclu en demandant aux titulaires des AMM des produits concernés de modifier le plus rapidement possible la composition de leurs spécialités afin que soit totalement exclue la présence de protéines de lait de vache.

Pendant la période intermédiaire, les mesures de réduction du risque adoptées consistent en la révision de l'information produit afin de signaler de façon explicite dans la notice et sur l'étiquetage extérieur la possible présence de protéines de lait et de recommander d'éviter l'utilisation de ces produits chez les patients allergiques aux protéines de lait.

Une lettre d'information sera envoyée directement aux professionnels de santé.

Poursuite de la procédure d'arbitrage (article 20) concernant Zinbryta (daclizumab)

Une procédure d'arbitrage de réévaluation du bénéfice/risque selon l'article 20 a été initiée par le PRAC en juin 2017 pour le médicament Zinbryta (daclizumab) indiqué dans le traitement des adultes présentant des formes récurrentes de sclérose en plaques. Cette décision fait suite au décès d'une patiente d'une insuffisance hépatique fulminante au cours d'une étude observationnelle ainsi que la notification de quatre autres cas d'atteintes hépatiques graves.

Lors de sa réunion de juillet, le PRAC a décidé de mettre en place pour le Zinbryta® (daclizumab) des mesures provisoires de restriction d'indication et des contre-indications et de transmettre une lettre d'information aux professionnels de santé.

Ainsi, Zinbryta® ne peut être dorénavant être prescrit qu'aux patients atteints de sclérose en plaques avec poussées :

- présentant une maladie très active malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond

ou

- présentant une maladie avec poussées sévères, d'évolution rapide et pour laquelle un autre traitement de fond n'est pas adapté

De plus, Zinbryta® ne doit pas être prescrit aux patients présentant des lésions / troubles hépatiques ou d'autres maladies auto-immunes associées.

En France, le Zinbryta® n'étant pas commercialisé, la lettre d'information a été transmise aux investigateurs des essais cliniques en cours.

Signal concernant la perfusion de solutés intraveineux et le risque d'hyponatrémie

L'agence danoise a été destinataire d'une alerte de sécurité, en provenance de professionnels de santé hospitaliers, concernant les hyponatrémies acquises à l'hôpital lors de l'utilisation de solutés administrés par voie intraveineuse (IV). Dans certaines conditions, les solutés physiologiquement hypotoniques (spécialités à base d'électrolytes et/ou de glucose) peuvent entraîner une hyponatrémie à l'origine d'atteintes cérébrales et de complications neurologiques irréversibles, voire fatales.

Après analyse des données issues de la littérature, de la base Eudravigilance et de la consultation des Etats membres, le PRAC a demandé aux titulaires d'AMM des spécialités concernées, de soumettre une actualisation de l'information des RCP (Résumé des caractéristiques du produit) de ces produits dans les 6 mois. Les mises à jour recommandées par le PRAC renforcent les mentions relatives à la surveillance biologique et clinique, aux mises en garde et précautions d'emploi (en particulier dans certaines populations plus à risque, notamment en pédiatrie, en gériatrie, chez la femme enceinte, en cas de compliance cérébrale réduite, de libération non-osmotique de la vasopressine...etc), aux interactions médicamenteuses et aux effets indésirables (encéphalopathie).

En juin 2017, l'ANSM avait publié un point d'information relatif au risque d'hyponatrémie avec les solutés glucosés. Une procédure d'harmonisation plus globale des documents d'information (RCP, notice et étiquetage) des solutions pour perfusion de glucose, est en cours parallèlement en France et intégrera ces recommandations.

Signal concernant l'érythropoïétine et les effets indésirables cutanés sévères : syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et nécrolyse épidermique toxique (TEN)

L'ANSM a été informée, par le biais d'une lettre aux investigateurs, de la survenue de réactions cutanées sévères avec un produit à base d'érythropoïétine : syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et nécrolyse épidermique toxique (TEN).

Le signal confirmé a été discuté lors de la réunion du PRAC de juillet 2017. Après examen des éléments fournis par les titulaires d'AMM des spécialités à base d'érythropoïétine, le PRAC a émis les recommandations suivantes :

- Aux titulaires d'AMMs de la darbepoétine alfa (Aranesp-Amgen Europe BV), de l'époétine alfa (Abseamed - Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG, Binocrit - Sandoz GmbH, Epoetin Alfa Hexal - Hexal AG, Eprex - Janssen-Cilag NV, Erypo - Janssen-Cilag Pharma GmbH, Erypo FS - Janssen-Cilag GmbH), epoétine bêta (NeoRecormon - Roche Registration Limited), epoetin theta (Biopoin - Teva GmbH, Eporatio - Ratiopharm GmbH), epoetin zeta (Retacrit - Hospira UK Limited, Silapo - Stada Arzneimittel AG) et methoxy polyethylene glycol-epoetin beta (Mircera - Roche Registration Limited) : soumission dans les 2 mois d'une modification de l'information produit (RCP et notice) afin d'introduire des mises en gardes et des informations sur la survenue de ce type d'effet indésirable.
- Au titulaire de l'AMM de la darbepoétine alfa (Aranesp - Amgen Europe B.V.) : mise à jour du plan de gestion des risques (PGR) pour inclure les effets indésirables cutanés sévères en tant que risque identifié important.
- L'envoi d'une lettre d'information aux professionnels de santé concernés.

Lire aussi

- [Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee \(PRAC\) 3-6 July 2017 - Site EMA](#)
- [Zinbryta \(daclizumab\), docétaxel, inhibiteurs de mTOR, valproate, Mirena, Facteurs VIII : retour d'information sur le PRAC de juin 2017 - Point d'information](#)
- [Sélexipag \(Uptravi\), docétaxel, produits de contraste contenant du gadolinium : retour d'information sur le PRAC d'avril 2017 - Point d'Information](#)
- [Produits de contraste contenant du gadolinium, valproate, docétaxel : retour d'information sur le PRAC de mars 2017 - Point d'information](#)
- [Antiviraux d'action directe de l'hépatite C, méthylprednisolone par voie injectable : retour d'information sur le PRAC de décembre 2016 - Point d'Information](#)
- [Solutés à base de glucose : risque d'hyponatrémie \(21/06/2017\) - Point d'Information](#)