

CT012013023  
24/05/2013  
Direction de la Surveillance  
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance  
Personne responsable de l'instance : Dr Evelyne Falip

## Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012013023

Séance du 16 avril 2013 de 09h30 à 17h00 en salle 1 & 2

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Michel ANDREJAK	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Siamak DAVANI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Anaïs GAIFFE	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise HARAMBURU	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Ghada Marie MIREMONT-SALAME	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christian RICHE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antoine COQUEREL	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sophie FEDRIZZI	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alain ESCHALIER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie ZENUT	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine SGRO	Membre/Suppléante du président	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sabrina PIERRE	Rapporteur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Michel MALLARET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Céline VILLIER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jacques CARON	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Laure LAROCHE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Louis MERLE	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thierry VIAL	Membre/Président	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Josèphe JEAN-PASTOR	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dominique HILLAIRE-BUYS	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pierre GILLET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nadine PETITPAIN	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lucie JAVOT	Expert invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale JOLLIET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Milou-Daniel DRICI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Anne SPREUX	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thierry TRENQUE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eric BELLISSANT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emmanuel OGER	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patrick MISMETTI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Claire GUY	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Martine TEBACHER-ALT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haleh BAGHERI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Frédérique BEAU-SALINAS	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hervé LE LOUET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Samy BABAI	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Agnès LILLO LE LOUET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE (EFTEKHARI)	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sixtine GINISTY	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Michel BIOUR	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Joelle MICHOT	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise BAVOUX	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aude LAMBERT	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Julie DUPOUY	Expert invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>			
Evelyne FALIP	Directrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patrick MAISON	Directeur Adjoint	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance</b>			
Florence CARDONA	Chef du Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dorothee DURAND	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie GRENE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Myriam MALOTAUX	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cyndie PICOT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Myriam DAHANI	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine PAUL	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux</b>			
Pascal AURICHE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Irène BIDAULT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carole FOSSET	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylvie LEREBOURS	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annabelle PAGE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Véronique PIZZOGLIO	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicolas WOLF	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, NEPHROLOGIE.</b>			
Emilie BRETON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline CHARTIER	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Philippe FARFOUR	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Geneviève LEBBE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Véronique TONNAY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicolas VASSEUR	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE.</b>			
Françoise GOEBEL	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Luis MENDOZA	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Béatrice POROKHOV	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Martin TRIBOUT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mouna ALBANE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Solène VILLANOVA	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS</b>			
Florent PERRIN	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie RICHARD	Directrice Adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylvain GUEHO	Chef Produits	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine DEGUINES	Chef Produits	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laura ANDREOLI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carine CONDY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mélanie LEPLAY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arnaud BATZ	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Benjamin BURRUS	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Angelique GANI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Caroline PESQUIDOUS	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie PAREL	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emilie MONZON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Charlotte PION	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Véronique LAVERGNE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES</b>			
Ingrid CHAU	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sophie CHOULIKA	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Violaine VERMILLARD	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aurélien VITORES	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES THERAPIES INNOVANTES, DES PRODUITS ISSUS DU CORPS HUMAIN ET DES VACCINS</b>			
Alexis JACQUET	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sara FRANCO	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Points	Sujets abordés	Action :	Avis EU nécessaire avant publication
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>		
1.1	Adoption du compte rendu du Comité technique de pharmacovigilance du 18 mars 2013– CT012013013	Pour adoption	
1.2	Adoption du Règlement Intérieur du Comité technique de Pharmacovigilance	Pour adoption	
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>		
2.1	Transplantations hépatiques pour hépatites fulminantes	Pour avis	Non
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>		
3.1	Paracétamol, poudre d’opium et caféine	Pour avis	
3.2	Néfopam	Pour avis	
3.3	Fentanyl	Pour avis	
3.4	Baclofène	Pour avis	
<b>4.</b>	<b>Tour de Table</b>		

## Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national : paracétamol, Poudre d'opium et caféine</b>	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, orl, ophtalmologie, stupéfiants	
CRPV en charge du dossier	CRPV de Strasbourg	
	<b>Critères de passage</b>	
	Besoin d'un avis complémentaire	
	<i>Finalisation et conclusion suite au dernier comité technique de pharmacovigilance, dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance des spécialités LAMALINE®</i>	
<b>Références documentaires</b>		
Rapport d'expertise du CRPV de Strasbourg		
<b>Présentation du suivi national de pharmacovigilance de la Lamaline®</b>		
<p>Suite à la présentation en Comité technique de pharmacovigilance du 18 mars 2013, les membres avaient souhaité que le CRPV de Strasbourg propose des modifications de RCP harmonisées avec les autres spécialités associant codéine et paracétamol. Les propositions de modification des Résumés des Caractéristiques des Produits concernent les rubriques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Posologie et mode d'administration (rubrique 4.2)</li> <li>- Contre-indications (rubrique 4.3)</li> <li>- Mises en garde spéciales et précautions d'emploi (rubrique 4.4)</li> <li>- Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions (rubrique 4.5)</li> <li>- Grossesse et allaitement (rubrique 4.6)</li> <li>- Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (rubrique 4.7)</li> <li>- Effets indésirables (rubrique 4.8)</li> <li>- Surdosage (rubrique 4.9)</li> </ul>		
<b><u>Discussion et conclusion du Comité :</u></b>		
<p>L'ANSM informe le Comité technique que l'inscription en liste I des spécialités associant paracétamol et poudre d'opium est envisageable et indique avoir reçu le nouveau plan de gestion des risques du laboratoire Abbott et sa stratégie de commercialisation de la nouvelle forme orale. Ces documents seront très prochainement étudiés.</p> <p>Le laboratoire a été informé des propositions de modifications faites par le CRPV de Strasbourg. Ces modifications sont retenues par le comité.</p> <p>Une réunion avec le laboratoire sera organisée afin de discuter du PGR, des modifications de RCP proposées, des risques associés à la coexistence de la nouvelle forme de Lamaline et de l'ancienne ainsi que du changement de liste envisagé.</p>		
<b>L'avis du Comité technique de Pharmacovigilance a été rendu à l'unanimité.</b>		

<b>Nom du dossier</b>	<b>Enquête officielle de pharmacovigilance : Néfopam</b>	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, orl, ophtalmologie, stupéfiants	
CRPV en charge du dossier	CRPV de Dijon Participation du CRPV/CEIP de Grenoble	
<b>Critères de passage</b>		
	Analyse des données de sécurité	
	<i>Retour du réseau de pharmacovigilance</i>	
<b>Références documentaires</b>		
Rapport d'expertise du CRPV de Dijon Rapport d'expertise du CRPV/CEIP de Grenoble		
<b>Présentation de l'enquête officielle de pharmacovigilance des spécialités à base de néfopam</b>		
Nom commercial	<b>ACUPAN®, NEFOPAM MYLAN®</b>	
DCI	Néfopam	
Forme pharmaceutique	Solution injectable	
Classe pharmacologique	Antalgique	
Procédure d'enregistrement	Nationale	
Date d'AMM	1980 : Acupan® 2010 : Néfopam Mylan®	
Début d'utilisation en France	1983	
Titulaire d'AMM	3M jusqu'en 1995, puis BIOCDEX Mylan	
Exploitant	BIOCDEX Mylan depuis 2010	
Rapporteur	CRPV de DIJON CRPV/CEIP de Grenoble	
Conditions de prescription et de délivrance	Liste 1	
<b>1. Introduction</b>		
<p>Le néfopam est un antalgique, non morphinique, indiqué dans le traitement symptomatique des affections douloureuses aiguës, notamment des douleurs postopératoires. Il n'est pas indiqué dans le traitement des affections douloureuses chroniques. Deux spécialités sont à ce jour disponibles en France : ACUPAN® (Laboratoires Biocodex – date de l'AMM : 03/11/1980) et Néfopam Mylan® (Laboratoires Mylan – date de l'AMM : 08/03/2010).</p> <p>Ce médicament a déjà été examiné à plusieurs reprises avec un point d'addictovigilance par le CEIP de Grenoble en 2004 qui avait conduit à la modification du RCP et un point de pharmacovigilance réalisé par le CRPV de Dijon en octobre 2009 qui avait mis en évidence :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un mésusage de la spécialité injectable utilisée par voie orale (hors AMM), très fréquent et ayant commencé en 2002,</li> <li>- des effets indésirables par voie orale et par voie injectable globalement conformes au RCP.</li> </ul> <p>Ces nouvelles données de pharmacodépendance et d'addictovigilance (CEIP de Grenoble) et de pharmacovigilance (CRPV de Dijon) ont pour but de compléter les évaluations antérieures.</p>		

## 2. Méthodes

### • Enquête officielle de pharmacovigilance

Les sources des données utilisées sont les effets indésirables (EI) déclarés aux CRPV et aux laboratoires Biocodex titulaires de l'AMM d'ACUPAN® depuis 2007 jusqu'à fin 2011.

Les effets indésirables déclarés aux laboratoires Mylan commercialisant le générique Nefopam Mylan n'ont pas été pris en compte.

Les objectifs étaient :

- de comparer le profil d'effet indésirable (EI) selon la voie d'administration
- d'évaluer le mésusage par voie orale.

### • Enquête officielle d'addictovigilance

Les sources des données utilisées sont :

- les cas cliniques français
- les documents adressés par le laboratoire (PSUR, chiffres de ventes, rapports d'études cliniques)
- les cas obtenus après interrogation de la base nationale de pharmacovigilance
- les cas obtenus auprès du réseau des CEIP (NOT's, OPPIDUM, OSIAP, OPEMA) jusqu'à fin décembre 2011.

L'analyse a porté sur les EI rapportés au niveau français, et sur la littérature.

Les objectifs étaient :

- de quantifier l'intensité du signal
- d'identifier les populations à risque
- d'identifier des facteurs de risque de survenue

## 3. Résultats

### • Enquête officielle de pharmacovigilance

Parmi les 433 EI déclarés aux CRPV, la voie d'administration était orale (avec utilisation de la forme injectable) dans 15% des cas et inconnue dans 12% des cas.

Les laboratoires Biocodex font état de 159 cas dont 122 doublons, soit 27 cas à analyser. A noter que les cas transmis par les laboratoires Biocodex sont peu documentés, mais qu'aucun signal particulier n'a été noté.

Le profil global de tolérance qui ressort de ces données est assez cohérent avec le RCP d'ACUPAN® avec essentiellement des effets attendus parmi lesquels les effets psychiatriques (comme les hallucinations), les réactions d'hypersensibilité (urticaire, choc anaphylactique, œdème de Quincke), les effets gastro-intestinaux (nausées, vomissements,...), les effets neurologiques (sommolence, vertiges), les effets rénaux (rétention urinaire), les effets cardiaques (tachycardie) sont les plus fréquents.

Globalement, le profil de tolérance est relativement superposable entre la voie orale et la voie injectable. Les données suggèrent toutefois que les manifestations aiguës d'hypersensibilité, les troubles neuropsychiques et les effets cutanés sont plus fréquents lors de l'utilisation de néfopam par voie injectable que par voie orale.

Par ailleurs, d'autres effets indésirables, inattendus, ont été rapportés, dont 11 cas d'éruptions cutanées avec ou sans prurit (hors urticaire), 3 cas de fibrillation auriculaire, 2 cas d'hépatite cytolytique, plusieurs cas d'effets neuropsychiatriques (confusion mentale, délire, désorientation temporo-spatiale, agitation psychomotrice,...), 1 cas de syndrome coronarien, 1 cas de vision floue et d'apraxie de la paupière, et 4 cas d'effets indésirables généraux (rougeur de la peau, hématome...).

Les effets graves sont rares : un seul décès impliquant le néfopam seul est à déplorer et concerne un effet attendu : rétention urinaire chez un patient, ayant entraîné un surdosage en morphine.

Les effets rapportés sont rares. Malgré les difficultés dues à l'interprétation des données de vente (durées et posologies parfois contradictoires), on peut estimer le nombre de cas déclarés à 1 pour 7063 patients traités pour l'ACUPAN.

Les chiffres de vente permettent de constater que le nombre d'ampoules vendues aux grossistes répartiteurs qui approvisionnent les pharmacies d'officine sont majoritaires en 2012 (60%). Si l'on considère que la majeure partie de ces ventes correspond à des utilisations par voie orale hors AMM, ces résultats suggèrent que l'utilisation par voie orale est majeure.

### • Enquête officielle d'addictovigilance

Par son mode d'action dopaminergique, le néfopam s'apparente aux antidépresseurs dopaminergiques (amineptine, tianeptine) pour lesquels le signal de déviation d'usage est parfaitement identifié. Un profil de pharmacodépendance de type psychostimulant est par conséquent attendu.

106 cas d'abus ou de dépendance ont été rapportés avec une bonne corrélation avec les ventes.

Des antécédents de troubles addictifs ont été identifiés dans 40% des cas (opioïdes dans 1/3 des cas, essentiellement chez les migraineux, effet speed-ball like ?). Des antécédents de troubles psychiatriques ont été identifiés dans 13% des cas. A noter une proportion relativement importante de professionnels de santé abuseurs (11%).

Les indications initiales du traitement sont les douleurs neurologiques (migraines, céphalées, algie vasculaire de la face et douleurs rhumatologiques).

La voie d'administration, connue dans la moitié des cas, est majoritairement injectable, la voie orale ne représentant que 10% des cas. Un nomadisme et/ou une falsification d'ordonnance sont rapportés dans 43% des cas. On ne retrouve pas d'argument pour envisager que les consommateurs de dextropropoxyphène se soient reportés vers le néfopam.

Les effets recherchés sont ponctuellement mentionnés (euphorie, détente, effet défatiguant, psychostimulant, antidépresseur). Bien qu'un grand nombre de cas d'hallucinations (par mécanisme dopaminergique ou atropinique) soit rapporté au système de pharmacovigilance, dans le cadre de son utilisation habituelle, le néfopam ne semble pas recherché pour ses effets hallucinogènes. Le syndrome de sevrage lorsqu'il est observé est essentiellement de type anxiodépresseur, sans véritable signe neurovégétatif. La dépendance apparaît dans un délai médian de 3 mois.

Les signes d'imprégnation au long cours sont essentiellement une irritabilité et des décompensations psychotiques. Les complications locales liées à l'injection et générales liées à l'abus sont fréquentes (entre 1 et 10%), mais elles ne mettent pas en jeu le pronostic vital stricto sensu. Le néfopam induit des céphalées chez les patients migraineux. Il doit être ajouté à la liste des antimigraineux concernés par le problème. De plus, par son potentiel de dépendance, le néfopam semble tout aussi problématique que les opioïdes de ce point de vue.

On ne note pas de signal en faveur d'un abaissement du seuil épiléptogène chez les consommateurs de fortes doses ou en association avec le tramadol ou les antidépresseurs.

Trois cas de surdosage peu détaillés sont décrits. Les signes d'intoxication notés à partir des cas publiés sont coma, convulsions, troubles cardiovasculaires (tachycardie, bloc de branche, trouble du rythme ventriculaire). La DL 50 dans plusieurs espèces (souris, rat, chien) va de 20 à 45 mg/ kg par voie IV (Tracqui, J Anal Toxicol, 2002).

Il émerge une différence de potentiel de dépendance entre la voie orale et la voie injectable. En effet la voie IV est associée à une consommation de doses plus élevées et à une durée de consommation plus longue. S'il est difficile de dire que la voie injectable induit un accrochage plus rapide, on attend logiquement un plus grand comportement transgressif et une plus grande prise de risque. Ce point sera à surveiller dans l'avenir. On ne peut non plus conclure que la voie orale est moins à risque car le métabolite actif formé par effet de 1<sup>er</sup> passage semble avoir une activité antalgique plus marquée que le produit père. Il n'est donc pas exclu qu'il produise un effet d'accrochage plus marqué.

La forme comprimé est commercialisée dans d'autres pays que la France : nous n'avons pas de signal d'usage en France de comprimés achetés dans d'autres pays. Il serait intéressant de savoir si d'autres pays européens sont confrontés au problème de déviation d'usage.

#### **4. Conclusions et propositions des Rapporteurs**

En conclusion, le profil de tolérance du néfopam est conforme au RCP. L'importance de son utilisation par voie orale suggère qu'il représente une ressource intéressante dans l'arsenal thérapeutique de la douleur. Si c'est le cas, il faut résoudre ce problème d'utilisation hors AMM par voie orale afin d'encadrer correctement cette voie d'administration, et ce d'autant plus qu'il existe une AMM pour une forme orale qui n'est pas commercialisée en France.

Le seul bémol en terme de sécurité d'emploi est le potentiel d'abus et de dépendance qui se confirme surtout chez les douloureux chroniques, mais qui semble être globalement modéré. La prise du produit par voie orale, usage hors AMM relativement fréquent, ne semble pas associée à un plus grand risque de déviation d'usage à des fins toxicomaniaques.

Les propositions du rapporteur pharmacovigilant sont les suivantes :

- Demander aux laboratoires Biocodex de mieux documenter l'importance de l'utilisation d'ACUPAN® par voie orale.
- Ajouter dans le RCP d'ACUPAN® la possibilité de survenue d'éruptions cutanées, avec ou sans prurit et de troubles du rythme cardiaque

Les propositions du rapporteur addictovigilant sont les suivantes :

- Une modification du résumé des caractéristiques du produit : retirer en 4.4 la mention ambiguë suivante : « Acupan n'est ni un morphinique, ni un antagoniste des morphiniques. De ce fait, arrêter un morphinique chez un patient physiquement dépendant, et traité par Acupan, risque d'aboutir à un syndrome de sevrage ». Ajouter les risques de dépendance en 4.8

- Une meilleure documentation des notifications spontanées
- Des études complémentaires
- Une interrogation de l'EMA sur les problèmes de dépendance sous nefopam dans les autres états membres
- Et une poursuite de la surveillance

Le Comité technique des CEIP du 24 Mai 2012 était d'accord avec ces propositions et proposait également de limiter la durée du traitement à 28 jours. Mais la Commission des Stupéfiants avait décidé de reporter sa décision après une évaluation complète de tous les antalgiques.

#### **5. Discussion et conclusions du Comité technique de pharmacovigilance**

Sur la question de la documentation, par le laboratoire, de l'importance de l'utilisation d'Acupan® par voie orale il a été décidé par le comité de ne pas suivre la proposition du CRPV rapporteur compte tenu du fait que cette utilisation hors AMM est déjà bien identifiée.

Il a été précisé que les laboratoires Biocodex ont exprimé leur volonté de commercialiser la forme comprimé et ont informé l'ANSM qu'aucune promotion n'était faite pour leur produit depuis la commercialisation du générique. Il a été décidé de rencontrer le laboratoire afin de l'interroger sur la stratégie qu'il mettra en place pour lutter contre le mésusage identifié et de discuter du calendrier envisagé pour la commercialisation de la forme comprimé dont il détient l'AMM.

D'autre part, les hypothèses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pouvant expliquer l'utilisation de la forme injectable par voie orale ont été discuté par les membres du comité.

Le comité a voté pour l'ajout dans le RCP d'ACUPAN® de la possibilité de survenue d'éruptions cutanées, avec ou sans prurit et exprimé la nécessité d'un suivi des troubles du rythme cardiaque.

Il a également proposé de limiter la durée de traitement à 28 jours. Une décision sera prise sur ce point à l'issue de l'étude sur les antalgiques de palier II conduite par l'ANSM sur l'EGB.

L'interrogation de l'EMA n'a pas été retenue dans la mesure où très peu de pays européens ont des réseaux permettant le suivi des pharmacodépendances.

**L'avis du Comité technique de Pharmacovigilance a été rendu à l'unanimité.**

<b>Nom du dossier</b>		<b>Suivi national de pharmacovigilance: fentanyl</b>			
Dossier thématique		<input type="checkbox"/>			
Dossiers Produits – Substances (National)		<input checked="" type="checkbox"/>			
Dossiers Produits – Substances (Europe)		<input type="checkbox"/>			
Direction en charge du dossier		Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, orl, ophtalmologie, stupéfiants			
CRPV en charge du dossier		CRPV de Nancy			
<b>Critères de passage</b>					
Analyse des données de sécurité					
<i>Retour du réseau de pharmacovigilance</i>					
<b>Références documentaires</b>					
Rapport d'expertise du CRPV et CEIP de Nancy					
<b>Présentation du suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de fentanyl transmuqueux</b>					
Nom commercial	<b>Abstral®</b>	<b>Actiq®</b>	<b>Effentora®</b>	<b>Instanyl®</b>	<b>Pecfent®</b>
DCI	Fentanyl				
Forme pharmaceutique	Comprimé sublingual	Comprimé avec applicateur buccal	Comprimé gingival	Solution pour pulvérisation nasale	Solution pour pulvérisation nasale
Classe pharmacologique	Analgésique opioïde				
Procédure d'enregistrement	Reconnaissance mutuelle (Suède)	Reconnaissance mutuelle (Royaume-Uni)	Centralisée (Allemagne)	Centralisée (France)	Centralisée (Allemagne)
Date d'AMM	23/02/2009	14/03/2002	04/04/2008	20/07/2007	31/08/2010
Début de commercialisation en France	27/07/2009	02/09/2002	01/02/2010	26/04/2010	27/09/2011
Titulaire d'AMM Exploitant	Prostrakan	Teva Pharma BV	Teva Pharma BV	Nycomed Danmark ApS	Archimedes Pharma UK LTD
Rapporteur	CRPV de Nancy				
Conditions de prescription et de délivrance	Stupéfiant Prescription limitée à 28j Délivrance fractionnée de 7j maximum sauf mention expresse « <i>délivrance en une fois</i> »				
<b>1. Introduction</b>					
Cinq spécialités à base de fentanyl à action rapide (ABSTRAL®, ACTIQ®, EFFENTORA®, INSTANYL® et PECFENT®) sont disponibles sur le marché français dans l'indication « <i>Traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse</i> ». Elles font l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance, en raison des risques d'abus, d'usage détourné, d'utilisation hors-AMM et d'intoxication accidentelle, en particulier chez l'enfant.					
Un premier point avait été présenté en comité technique d'Addictovigilance et de Pharmacovigilance puis en Commission Nationale des stupéfiants en octobre 2011. Les rapporteurs avaient mis en évidence, quelle que soit la spécialité i) un mésusage préoccupant, principalement des prescriptions hors AMM et pouvant conduire à des cas de dépendance ii) un profil d'effets indésirables dominé par des					

effets locaux graves.

Sur demande de l'ANSM, une actualisation des données a été préparée, couvrant la période du 01/08/2011 au 31/12/2012 et incluant PECFENT<sup>®</sup>, commercialisé depuis.

## 2. Méthodes

Données des laboratoires : fiches CIOMS des cas graves français, revues trimestrielles des cas graves et non graves français et mondiaux incluant les chiffres de vente, revues semestrielles des cas de mésusage, PSURs et PGR.

Données des réseaux de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance : requête auprès de la BNPV et du réseau des CEIP afin d'inclure les cas notifiés durant la période étudiée.

## 3. Principaux résultats et discussion

### ▪ Par produit

- **ACTIQ<sup>®</sup> 165 cas** (78 G) dont 159 cas avec au moins un mésusage – 5 cas de décès rapportés

Cette mise à jour confirme un important mésusage (prescription hors indication cancéreuse mais dans le traitement de la douleur, traitement de fond inexistant ou insuffisant, doses prescrites supérieures aux recommandations et dépendance) et le profil d'effets indésirables graves locaux à type d'atteintes gingivales ou dentaires pouvant conduire à une extraction de la totalité des dents.

- **EFFENTORA<sup>®</sup> 72 cas** (23 G) dont 67 cas avec au moins un mésusage – 3 cas de décès rapportés

Le mésusage est en augmentation (notamment prescription hors indication cancéreuse, doses excessives prescrites, dépendance) et tout comme lors de la 1<sup>ère</sup> période de suivi il est noté des effets indésirables locaux (atteinte gingivale notamment).

- **INSTANYL<sup>®</sup> 66 cas** (26 G) dont 58 cas avec au moins un mésusage – 6 cas de décès rapportés

Le mésusage est en nette augmentation (prescription hors indication cancéreuse, traitement de fond inexistant ou insuffisant, doses prescrites supérieures aux recommandations et abus/dépendance). Tout comme lors de la 1<sup>ère</sup> période de suivi, des atteintes locales sont identifiées (épistaxis, rhinorrhée) dont un cas de perforation de la cloison nasale.

- **ABSTRAL<sup>®</sup> : 11 cas** (10 G) dont 10 cas avec au moins un mésusage – 1 cas de décès rapporté

Peu de notifications sont disponibles, laissant supposer une sous notification importante. Il est donc plus difficile d'évaluer la sécurité du produit, et ceci malgré des chiffres de vente en augmentation. Cependant, les données rapportent des cas graves de mésusages pouvant s'accompagner d'effets indésirables sévères (sommolence proche du coma, hallucinations, décès de cause inexplicée...).

- **PECFENT<sup>®</sup> 10 cas** (3 G) dont 5 cas avec au moins un mésusage – 1 cas de décès rapporté

Les données sont peu nombreuses en raison de sa commercialisation récente. Des cas graves pouvant s'accompagner d'effets indésirables sévères (détresse respiratoire) sont cependant rapportés, parfois dans des contextes de mésusages.

## 4. Conclusions et propositions du Rapporteur

Quelle que soit la spécialité, l'actualisation des données confirme le mésusage important (utilisation hors AMM dans le traitement de la douleur non cancéreuse, et quelques cas de dépendance) ainsi que des effets indésirables locaux, parfois graves.

Les rapporteurs proposent :

- une limitation et/ou un encadrement de la prescription (prescription initiale réservée à certains spécialistes / instauration d'une surveillance particulière durant le traitement au moyen d'un carnet-patient qui devra être présenté lors de la délivrance),
- une implication des caisses d'Assurance Maladie (modalités d'implication des caisses d'assurance maladie à discuter avec ces dernières - exemple : arrêt du remboursement en cas de prescription hors AMM)
- une communication sur la nécessité du respect du RCP auprès des prescripteurs,
- une communication sur les risques d'atteintes locales auprès des prescripteurs, des dentistes et des ORL.

## **5. Discussion et conclusions du Comité technique**

Sur la limitation ou l'encadrement de la prescription, le comité a discuté de la difficulté à cibler les spécialistes concernés par la prescription de fentanyl. Il a donc été suggéré de réserver la prescription au milieu hospitalier bien qu'il ait été soulevé le problème de l'accès à la prise en charge de la douleur paroxystique cancéreuse en ville, en cas de restriction. Il a donc été jugé nécessaire de consulter les sociétés savantes d'algologie et d'oncologie avant de se prononcer sur des restrictions des conditions de prescription et délivrance.

Sur les effets indésirables locaux, le comité a jugé nécessaire de communiquer dans un premier temps auprès des prescripteurs, des dentistes et des ORL et de sensibiliser le patient aux problèmes locaux liés à l'utilisation de ces formes galéniques.

Les membres du comité ont également émis un avis favorable sur la nécessité de rencontrer les laboratoires concernés afin d'étudier leurs propositions pour minimiser la prescription hors AMM de fentanyl.

**L'avis du Comité technique de Pharmacovigilance a été rendu à l'unanimité.**

L'ensemble des problématiques soulevées dans ce dossier seront discutées par la commission nationale des stupéfiants et psychotropes du 25 Avril 2013.

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national: baclofène</b>	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, orl, ophtalmologie, stupéfiants	
CRPV en charge du dossier	CRPV de Grenoble	
<b>Critères de passage</b>		
Analyse des données de sécurité		
<i>Retour du réseau de pharmacovigilance</i>		
<i>Suivi national du baclofène dans son utilisation hors AMM dans le sevrage alcoolique</i>		
<b>Références documentaires</b>		
Rapport d'expertise du CRPV de Grenoble		
<b>Présentation du suivi national de pharmacovigilance du baclofène dans son utilisation hors-AMM dans le sevrage alcoolique</b>		
Nom commerciaux	<b>Lioresal® (Novartis)</b> <b>Baclofène Zentiva® (Sanofi)</b>	
DCI	Baclofène	
Forme pharmaceutique	Comprimés à 10 mg Boîtes de 30 cp pour Baclofène Zentiva Boîtes de 50 cp pour Lioresal	
Classe pharmacologique	Antispastique Myorelaxant à action centrale : Code ATC M03BX01	
Procédures d'enregistrement	Nationales	
Début d'utilisation en France	1974 (1999 pour le générique)	
Titulaire d'AMM / Exploitant	Novartis, Sanofi	
Rapporteur	CRPV/CEIP de Grenoble	
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Remboursé à 35%	
<b>1-Introduction</b>		
<p>Le baclofène, un agoniste des récepteurs centraux et périphériques GABA-B, est indiqué dans le traitement des contractures spastiques de la sclérose en plaques, des contractures spastiques des affections médullaires et d'origine cérébrale.</p> <p>Les premiers signaux d'utilisation hors AMM du baclofène dans le traitement de l'addiction à l'alcool en France datent de 2008. Depuis, un usage hors AMM grandissant du baclofène est observé à la suite de la publication du livre du Dr Olivier Ameisen. Un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place en mars 2011 pour analyser le profil de tolérance du baclofène lors de son utilisation à haute dose dans le sevrage alcoolique. Un premier point sur le suivi national de pharmacovigilance a été présenté au Comité Technique de Pharmacovigilance du 6 mars 2012 et à la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 22 mai 2012. Les résultats du suivi national du baclofène ont également été présentés lors du Comité Technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 2 juillet 2012.</p> <p>En juin 2011, l'Afssaps a diffusé un premier point d'information pour mettre en garde sur l'utilisation hors AMM du baclofène dans l'alcoolodépendance, actualisé en avril 2012. Un second point</p>		

d'information a été diffusé en novembre 2012 par l'ANSM et actualisé en mars 2013 afin de présenter les deux essais cliniques autorisés (étude BACLOVILLE et étude ALPADIR) qui ont pour objectif d'acquérir une meilleure connaissance des profils d'efficacité et de sécurité du baclofène dans la prise en charge de l'alcool-dépendance.

## **2-Méthodes**

Les sources des données analysées sont la littérature scientifique, les cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance reçus ou survenus au cours de l'année 2012, les cas français déclarés aux laboratoires Novartis et Sanofi en 2012 et les chiffres de vente 2012 des spécialités à base de baclofène.

## **3-Résultats et discussion**

Le nombre de comprimés de baclofène vendus a progressé de 52% en 2012 par rapport à l'année 2011. D'après les estimations des laboratoires, la proportion de l'usage hors AMM dans le traitement de l'alcool-dépendance correspondrait à environ 50% des ventes de baclofène sur le territoire national en 2012. L'analyse des notifications de pharmacovigilance montre des doses utilisées très hétérogènes, avec une dose médiane de 120 mg par jour. Le profil des prescripteurs reste mal caractérisé, cependant il ressort que les principaux prescripteurs sont des addictologues, psychiatres et généralistes.

Au cours de l'année 2012, 263 cas (93 graves et 170 non graves) correspondant à 405 effets indésirables ont été rapportés dans le traitement des addictions, soit 163 cas de plus que pour l'année 2011. Cette augmentation peut s'expliquer par une moindre sous-notification et/ou une augmentation de la fréquence de survenue des effets indésirables.

Les types d'effets indésirables les plus souvent rapportés sont les troubles neurologiques (33,6%), les troubles psychiatriques (21,2%) et les troubles gastro-intestinaux (10,1%). Comparativement à l'augmentation des chiffres de vente (x 1,5), une nette progression des effets attendus a été observée, en particulier pour les effets indésirables neurologiques (troubles mnésiques, x 7) et psychiatriques (troubles dépressifs x 10, syndrome de sevrage x 10, abus et dépendance x 8).

Au cours de la période étudiée, de nouveaux signaux ont été observés, témoignant d'un profil d'effets indésirables différent du baclofène dans le traitement des addictions : troubles sensitifs et sensoriels (24), erreurs de prise (19), xérostomie (16), insomnie (14), décompensation maniaque (14), accidents (11), syndrome de sevrage sur le mode confusionnel et hallucinatoire se rapprochant du delirium tremens alcoolique (10), sudation excessive (10), abus-dépendance (8) et syndrome œdémateux (5).

D'autres signaux plus faibles émergent également et devront faire l'objet d'une surveillance à l'avenir : hypertriglycémie (3), prise de poids (3), troubles anxieux paradoxaux (3), rétrécissement du champ visuel (2), allongement du QT en cas de surdosage (2), diabète insipide en cas de surdosage (2), syndrome d'apnée du sommeil (2 dont 1 à réévaluer).

Ces nouveaux signaux témoignent de notre connaissance limitée dans les diverses fonctionnalités du récepteur GABA-B dont la pharmacologie est complexe et non élucidée. La notification spontanée doit être encouragée et la poursuite du suivi national est indispensable. Certains effets indésirables déclarés apparaissent clairement comme des effets indésirables limitants : décompensation maniaque, dépression et risque suicidaire, risque convulsif, ainsi que toutes les formes d'abus.

Les signaux dont la surveillance active avait été conseillée dans le rapport précédent, à savoir les troubles mnésiques et l'abaissement du seuil épiléptogène en cours de traitement en particulier lors d'alcoolisation, sont confirmés.

Le suivi national pour l'année 2012 ne confirme pas certains signaux attendus du fait de la pharmacologie du produit, tels que les troubles extrapyramidaux et les syndromes des jambes sans repos, le syndrome amotivationnel, l'hémorragie digestive, le syndrome sérotoninergique ou l'abus à des fins dopantes par analogie avec le GHB. Certains signaux émergeant dans le rapport précédent

tels que les cancers et les troubles hématologiques ne sont pas confirmés mais doivent toutefois faire l'objet d'une surveillance.

#### **4-Conclusions et propositions du Rapporteur**

La nette progression des ventes et la probable moindre sous-notification ont fait évoluer la connaissance du profil d'effets indésirables du baclofène à hautes doses dans le traitement des addictions. Celui-ci est sensiblement différent par rapport au traitement de la spasticité. Actuellement, la mesure de minimisation de risque la plus efficace semble être la prescription centralisée, pluridisciplinaire (protocole CAMTEA mis en place à Lille). En effet, il apparaît clairement que dans le cadre de ce système de prescription, la gravité des effets indésirables est diminuée (25% à Lille versus 57% dans le reste de la France) du fait d'une sélection rigoureuse des patients et d'un suivi régulier.

Le rapporteur préconise :

- la poursuite du suivi national de pharmacovigilance
- l'accès à une RTU (Recommandation Temporaire d'Utilisation) qui permettra la mise en place de mesures de minimisation de risques (orientation des patients vers des centres d'excellence, diffusion d'une information de sécurité validée, stimulation de la notification spontanée)
- de ré-analyser les études de phase 1 et 2 déposées par les laboratoires, et voir si des études complémentaires sont nécessaires à des doses élevées
- une harmonisation et actualisation des RCP
  - o A la rubrique « mise en garde et précaution d'emploi » : risque de décompensation maniaque, risque de dépression et de passage à l'acte suicidaire
  - o A la rubrique « effet indésirables » : syndrome œdémateux, sécheresse buccale, troubles anxieux paradoxaux, syndrome d'apnée du sommeil
  - o A la rubrique surdosage : diabète insipide, allongement du QT

#### **5-Présentation des données EGB**

Objectif : Evaluer l'incidence des nouvelles prescriptions de baclofène en France selon l'indication présumée (dépendance à l'alcool ou pathologie neurologique) et, secondairement, décrire les caractéristiques de prescription de baclofène et les prescripteurs.

Schéma de l'étude : Cohorte rétrospective incluant des patients nouvellement traités par baclofène, sur la base de données de "l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires" (EGB).

Participants : Patients avec une première délivrance de baclofène entre le 01/01/2007 et le 31/12/2011, suivie d'une seconde dans les 120 jours suivants. Les patients ont été considérés traités par baclofène pour des troubles neurologiques, si au moins une des conditions suivantes était retrouvée :

- 1) pathologie neurologique identifiée par l'ALD ou les codes CIM-10,
- 2) délivrance de dantrolène, un autre médicament anti spastique,
- 3) hospitalisation pour une affection neurologique correspondant à des codes CIM-10 pour lesquels le baclofène peut être prescrit. Tous les autres patients ont été considérés comme traités pour une dépendance à l'alcool.

Mesure : taux d'incidence annuel calculé comme le rapport des patients incidents sur les personnes-années enregistrées dans la base de données EGB pour chaque année.

Résultats : entre le 01/01/2007 et le 31/12/2011, 676 patients ont été définis comme incidents. Alors que le taux d'incidence annuel des patients nouvellement traités par baclofène pour des troubles neurologiques est resté stable, le taux d'incidence annuel des patients nouvellement traités par baclofène pour une dépendance à l'alcool a augmenté d'un facteur 2,9 entre 2007 et 2011. Dans le groupe « dépendance à l'alcool », la durée médiane du traitement était de 143,5 [74,0 ; 377,0] jours et la dose quotidienne médiane de 24,4 [14,8 ; 39,5] mg de baclofène, soit des durées et des doses plus faibles que celles attendues. Les prescriptions émanaient en majorité de médecins libéraux (74,5%) et, parmi eux, de médecins généralistes (59,3%). La principale limite de cette étude est la non prise en compte des prescriptions non remboursées de baclofène.

## **6-Conclusions du Comité technique**

Une demande de RTU est actuellement en cours d'instruction et devrait être finalisée durant l'été 2013.

Dans cette attente, le Comité Technique considère qu'un point d'information synthétique sur les risques mis en évidence lors de l'utilisation de hautes doses de baclofène devrait être rapidement publié sur le site de l'ANSM, et souhaite une harmonisation des RCP du princeps et du générique. Dans un second temps, les RCP pourront être actualisés (ajout d'effets indésirables, de mises en garde, adaptation de la rubrique surdosage), selon l'issue de la RTU.

**L'avis du Comité technique de Pharmacovigilance a été rendu à l'unanimité.**

### **Note Post-CT :**

Une précision concernant la proportion de prescriptions hors AMM du baclofène a été demandée par le laboratoire Novartis.

En effet, 8,3% des prescriptions de Lioresal® étaient dans le cadre d'une alcoolo-dépendance, et 1.6% dans le cadre d'une autre dépendance. Concernant le Baclofène Zentiva®, 63% des prescriptions étaient dans le cadre d'une alcoolo-dépendance, et 3% dans le cadre d'une autre dépendance.

Nom du dossier		Transplantations hépatiques pour hépatite fulminante
Dossier thématique		<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)		<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)		<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier		Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie.
CRPV en charge du dossier		CRPV de Paris-Henri Mondor
<b>Critères de passage</b>		
Analyse des données de sécurité		
<i>Retour du réseau de pharmacovigilance</i>		
<b>Références documentaires</b>		
Rapport d'expertise du CRPV de Paris-Henri Mondor		
<b>Présentation de l'enquête sur les hépatites fulminantes</b>		
<p>Le CRPV de Créteil a présenté les résultats de l'enquête sur les hépatites fulminantes demandée afin d'identifier d'éventuels cas liés à la prise d'orlistat. La recherche a été effectuée sur les cas de transplantations hépatiques pour hépatite fulminante issus du fichier de l'Agence de Biomédecine (ABM) depuis la commercialisation de l'orlistat de 1998 à 2010.</p> <p>Parmi les 563 cas identifiés d'hépatites fulminantes ayant nécessité une transplantation hépatique. 390 cas ont été analysés (les 173 autres cas n'ont pas été transmis aux CRPV par les services de soins concernés).</p> <p>Parmi les 390 cas analysés, plus d'un cas sur trois est d'origine médicamenteuse (126/390 soit 33%). Le médicament le plus souvent incriminé est le paracétamol (57/126 soit 45%), dans un contexte de surdosage volontaire ou accidentel.</p> <p>Les AINS représentent la deuxième cause de survenue d'hépatite fulminante, associés à une autre médication dans 65% des cas.</p> <p>Les antituberculeux occupent la troisième place avec un délai de survenue de un à deux mois après le début du traitement.</p> <p>Aucune prise d'orlistat n'a été mentionnée parmi les 126 cas d'hépatopathies médicamenteuses rapportées.</p> <p>L'histologie montre souvent une nécrose hépatocellulaire centrolobulaire.</p> <p>Toutefois, cette enquête présente des limites pour la recherche des cas d'hépatotoxicité liés à la prise d'orlistat du fait que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les hépatites fulminantes non suivies de transplantation ou ayant conduit au décès n'ont pas été prises en compte.</li> <li>- la prise d'orlistat n'entraîne pas d'hépatite fulminante, mais plutôt une hépatite cytolytique sévère.</li> <li>- l'étiologie médicamenteuse n'est pas systématiquement renseignée dans le logiciel de l'ABM.</li> </ul> <p>Au total :</p> <p>Les informations du registre de l'ABM ont été difficiles à obtenir.</p> <p>La majorité des cas récupérés dans le registre n'avait pas été notifié dans la Base Nationale de Pharmacovigilance.</p>		

Cette enquête prenant en compte les cas d'hépatites fulminantes suivis de transplantation présentait des limites pour la recherche des cas d'hépatotoxicité liés à la prise d'orlistat  
Les membres du Comité technique ont proposé de poursuivre ce travail qui permettrait de préparer par la suite, une communication sur les risques hépatiques avec la prise de paracétamol, notamment en cas de surdosage accidentel.

**L'avis du Comité technique de Pharmacovigilance a été rendu à l'unanimité.**