



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

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

Saint-Denis, le 5 juillet 2011

**COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE**

**Compte rendu de la réunion du mardi 24 mai 2011**

**Etaient présents :**

**Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :**

M. CARON (président)  
M. VIAL (vice-président)  
M. MARANINCHI (Directeur Général de l'Afssaps)  
Mme ANGLADE (représentant de la Direction Générale de la Santé)  
M. MALLARET (Président de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes)  
Mme BARBAUD  
Mme BAUMELOU  
M. BERNARD  
M. CAMEMEN  
M. CAMUS (suppléant de Mme DE LARRE DE LA DORIE-LEROY)  
M. CARLIER  
M. CHENIQUE  
M. DERAY  
Mme DUGAST  
M. ESCHALIER  
M. GIROUD  
Mme GUY  
M. HAZEBROUCQ  
M. JACQUES  
Mme JONVILLE-BERA  
Mme LAINE-CESSAC  
Mme LEBRUN-VIGNES (suppléante de Mme JEAN-PASTOR)  
M. LIEVRE  
M. MERLE  
Mme PAULMIER-BIGOT  
Mme PERAULT-POCHAT  
M. RATINEY (suppléant de M. JAVAUDIN)  
M. SAILLER  
M. TESTE  
Mme VEYRAC (suppléante de Mme SGRO)  
M. WESTPHAL (suppléant de Mme LAROCHE)

**CRPV :**  
Mme GAUTIER  
M. RICHE

**EXPERT :**  
M. COHEN

## DOSSIERS TRAITES PAR LABORATOIRES

MERCK SANTE : Enquête officielle de pharmacovigilance relative aux effets indésirables observés avec la nitrofurantoïne

M. RICHARD : Suivi national de pharmacovigilance des spécialités : Equanil® (méprobamate), Méprobamate Richard® (méprobamate), et Mépronizine® (méprobamate+ aceprométazine)

SANOFI AVENTIS France : Suivi national de pharmacovigilance des spécialités : Equanil® (méprobamate), Méprobamate Richard® (méprobamate), et Mépronizine® (méprobamate+ aceprométazine)

SERVIER : Suivi national de pharmacovigilance du Procoralan® (Ivabradine)

PFIZER: Suivi national de pharmacovigilance de Champix® (Varénicline)

### **GESTION DES CONFLITS D'INTERETS**

Plusieurs situations de conflit d'intérêt majeur concernant deux points à l'ordre du jour (Equanil® et Procoralan®) ont été déclarées et évaluées préalablement à la séance de la Commission nationale de pharmacovigilance :

- Monsieur Eschalié, responsable du CRPV de Clermont-Ferrand, ayant déclaré des liens avec le laboratoire Sanofi-Aventis,
- Monsieur Camus, pneumologue, ayant porté à la connaissance de la CNPV un conflit d'intérêt avec le laboratoire Sanofi Aventis,

ont quitté la séance lors du traitement du dossier concerné.

- Monsieur Carlier, médecin généraliste, ayant déclaré une intervention ponctuelle en 2005 pour le compte du laboratoire Servier concernant l'ivabradine (Procoralan®),
- Madame Pérault-Pochat, responsable du CRPV de Poitiers, ayant porté à la connaissance de la CNPV un conflit d'intérêt avec le laboratoire Servier,

ont quitté la séance lors du traitement du dossier concerné.

## TABLE DES MATIERES

<b>I - INTRODUCTION ET ADOPTION DU COMPTE-RENDUS DE LA CNPV DU 29/03/2011 .....</b>	<b>6</b>
<b>II - ENQUETE OFFICIELLE DE PHARMACOVIGILANCE RELATIVE AUX EFFETS INDESIRABLES OBSERVES AVEC LA NITROFURANTOÏNE (FURADANTINE®, FURADOINE®, MICRODOINE®) .....</b>	<b>6</b>
<b>III - SUIVI NATIONAL DES SPECIALITES EQUANIL®, MEPROBAMATE RICHARD® ET MEPRONIZINE®</b>	<b>12</b>
<b>IV - SUIVI NATIONAL DE PROCORALAN® (IVABRADINE) .....</b>	<b>17</b>
<b>V - SUIVI NATIONAL DE CHAMPIX® (VARÉNICLINE) : BILAN A 46 MOIS.....</b>	<b>21</b>

## **I - INTRODUCTION ET ADOPTION DES COMPTE-RENDUS DES CNPV DU 29/03/2011**

Le compte rendu de la CNPV du 29 mars 2011 a été adopté avec la modification suivante :

**Page 8, Ligne 34 : Remplacer** « *l'éducation des parents pour les modalités d'administration...* » **par** « *l'éducation thérapeutique des parents pour les modalités d'administration...* »

### **MOT D'OUVERTURE DE M. MARANINCHI, DIRECTEUR GENERAL DE L'AFSSAPS :**

M. Maraninchi a présenté rapidement les différents chantiers actuellement engagés pour la réorganisation du système de pharmacovigilance et de l'Afssaps. Il a précisé que les conclusions des assises du médicament et le rapport de l'IGAS seront disponibles au mois de juin.

Il a également signalé l'engagement de l'Afssaps dans un chantier de réévaluation du rapport bénéfices/ risques, de certains médicaments selon des critères définis au préalable (AMM avant 2005, médicaments uniquement commercialisés au niveau national, SMR faible ou insuffisant ...)

Par ailleurs, M. Maraninchi a proposé aux membres de la CNPV la transmission vidéo des débats qui sont tenus au sein de cette commission permettant ainsi une illustration des débats contradictoires et une amélioration de la transparence dans le processus de prise de décision.

Enfin M. Maraninchi a présenté Madame Evelyne Falip qui assure temporairement la responsabilité du Service de l'évaluation et de la surveillance du risque et du bon usage des médicaments.

## II - ENQUETE OFFICIELLE DE PHARMACOVIGILANCE RELATIVE AUX EFFETS INDESIRABLES OBSERVES AVEC LA NITROFURANTOÏNE (FURADANTINE®, FURADOINE®, MICRODOINE®)

Nom du CRPV rapporteur : CRPV de Brest

<b>Nom commercial</b>	FURADANTINE®, FURADOINE®, MICRODOINE®
<b>DCI</b>	nitrofurantoïne
<b>Forme pharmaceutique</b>	50 mg comprimés ou gélules
<b>Classe pharmacologique</b>	Antibactériens
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Procédures nationales
<b>Titulaires de l'AMM</b>	Merck Serono Laboratoire du Goménol

La nitrofurantoïne est un antibactérien urinaire de la famille des nitrofuranes.

Trois spécialités sont actuellement disponibles en France : FURADANTINE® et FURADOINE® du laboratoire Merck Serono, et MICRODOINE® du laboratoire du Goménol.

Leurs indications sont limitées :

- chez l'adulte : au traitement de la cystite aiguë non compliquée de la femme, due à des germes sensibles,
- chez l'enfant de plus de 6 ans : au traitement préventif de la cystite récidivante et en traitement préventif des infections urinaires à risque de pyélonéphrite aiguë (reflux vésico-urétéral, uropathie obstructive).

Des recommandations de bonnes pratiques (RBP) de diagnostic et d'antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires, d'une part de l'adulte et d'autre part du nourrisson et de l'enfant ont été élaborées respectivement en juin 2008 et février 2007 par l'Afssaps. Ces deux documents incluent la nitrofurantoïne : pour l'adulte, dans le traitement de la cystite aiguë compliquée et récidivante et dans l'antibioprophylaxie de la cystite récidivante et pour l'enfant à partir de 6 ans, dans l'antibioprophylaxie des infections récidivantes. Ces recommandations sont plus « larges » que l'AMM de la nitrofurantoïne octroyée à l'adulte qui prévoit un traitement de 5 à 8 jours, mais où néanmoins une information précise les précautions à prendre lors de traitement prolongé. De plus, une demande de modification de l'information (DMI), déposée à la suite d'une demande de l'Afssaps et adoptée en juillet 2010, complète la précaution d'emploi existante relative aux traitements prolongés en recommandant la réalisation d'un bilan hépatique avant le début du traitement et tous les 3 mois pendant le traitement.

La nitrofurantoïne a déjà fait l'objet d'une enquête officielle de pharmacovigilance en 2005 dont les principales conclusions étaient les suivantes :

*« L'analyse de la notification spontanée en France montre un chiffre de 70 % d'utilisation non conforme au RCP de la nitrofurantoïne (en faisant abstraction des notifications pour lesquelles le mésusage n'est pas identifiable). Les modalités de prescription de la nitrofurantoïne sont nombreuses, en particulier en ce qui concerne le schéma de prise. En dehors des prises quotidiennes, l'analyse de la notification spontanée montre que les médecins utilisent aussi d'autres schémas de prise notamment en cures annuelles, mensuelles ou des schémas de prises hebdomadaires.*

*Les effets indésirables retrouvés dans l'ensemble des observations de mésusage décrivent fréquemment des effets pulmonaires (20 %), neurologiques (20 %), hépatiques (18 %), cutanés (16 %) et des réactions d'hypersensibilité (11 %). Les prescriptions avec des durées de traitement longues retrouvent plus d'effets hépatiques et pulmonaires.*

*Par ailleurs, les cas issus de la notification spontanée ne permettent pas de mettre en évidence l'existence d'éventuels autres facteurs de risque de survenue d'effets pulmonaires, hépatiques et neurologiques et les mécanismes impliqués sont probablement complexes et variés.*

*En conclusion, la Commission nationale de pharmacovigilance (CNPV) souhaite, à l'unanimité :*

- *qu'une communication soit réalisée auprès des professionnels de santé,*
- *qu'une réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'utilisation de la nitrofurantoïne chez l'adulte et chez l'enfant, à court et long terme, soit effectuée par la Commission d'AMM,*
- *que des études observationnelles sur l'utilisation en France de la nitrofurantoïne soient réalisées,*
- *que les laboratoires initient une réflexion relative à une forme galénique adaptée à l'enfant».*

Par conséquent, une lettre a été adressée en mars 2006 aux professionnels de santé les informant notamment des risques d'effets indésirables hépatiques et pulmonaires en cas de traitement prolongé.

Enfin, un courrier alertant de nouveau sur ce risque, informant les professionnels de santé de l'initiation d'une révision des indications et recommandant notamment de ne plus initier de traitement prophylactique et de mettre en place les mesures appropriées de surveillance des patients traités a été adressé par l'Afssaps aux prescripteurs et pharmaciens en mars 2011.

## **2 – Méthodologie :**

L'enquête officielle a été ré-ouverte à la suite de la notification de nouveaux cas d'atteintes hépatiques ou pulmonaires graves, notamment un cas de décompensation respiratoire fébrile avec une réintroduction positive, plusieurs cas d'hépatite chronique active et un cas d'hépatite fulminante ayant nécessité une transplantation, survenus après traitements répétés ou prolongés par nitrofurantoïne.

L'ensemble des observations d'atteintes hépatiques, pulmonaires ou de pathologies évoquant une hypersensibilité notifiées en France, aux CRPV et aux laboratoires, depuis 1985 a été analysé.

## **3 – Résultats :**

**578** observations ont été recensées (cf tableau ci-dessous). La répartition par système-organe montre que **74,3 %** des observations où la nitrofurantoïne est considérée comme seul médicament suspect, correspondent à des atteintes pulmonaires, hépatiques et à des pathologies évoquant une hypersensibilité. Pour la suite de l'analyse, seules ont été retenues les observations où la nitrofurantoïne a été considérée comme seul médicament suspect.

Systeme-organe	Nombre de cas (nitrofurantoïne seul médicament suspect)	Nombre de cas (plusieurs médicaments suspects)	Total
Poumon	139	12	151
Foie	73	50	123
Immuno-allergie	69	38	107
Digestif	22	25	47
Sang-Coagulation	14	31	45
SNC	26	14	40
Peau	13	8	21
Rein	2	3	5
Interaction (AVK)	7	3	10
Grossesse-Allaitement	2	7	9
Divers	11	9	20
Total	378	200	578

### **Les atteintes hépatiques**

40 des 73 cas d'atteintes hépatiques ont été retenus et analysés (33 cas exclus pour défaut d'information ou du fait d'une autre étiologie retenue). La nature des atteintes hépatiques est la suivante :

- 21 atteintes hépatiques cytolytiques (dont une transplantation hépatique) ou cholestatiques, correspondant à des schémas de prises courts (15 cas) ou séquentiels (6 cas) ;
- 14 atteintes hépatiques chroniques avec ou sans auto-anticorps, dont un décès (cirrhose), avec majoritairement des schémas d'administration prolongés (entre 6 mois et plus de 4 ans) ;
- 5 atteintes mixtes du foie et du poumon, avec des durées de traitement variant de 3,5 mois à 5 ans.

### **Les atteintes pulmonaires et les symptômes d'hypersensibilité**

Pour les atteintes pulmonaires aiguës et les symptômes d'hypersensibilité, seuls les cas notifiés depuis 2005 et survenus après un traitement de moins de 1 mois, soit 39 cas, ont été retenus pour le calcul d'incidence.

Par ailleurs, 49 observations d'atteintes pulmonaires chroniques (32 fibroses pulmonaires et 17 pneumopathies interstitielles) pour lesquelles le schéma d'administration était précisé ont été notifiées depuis 1985. Deux schémas d'administration sont retrouvés : soit une durée de traitement supérieure à 1 mois, soit une administration séquentielle. Le traitement a été poursuivi dans 16 cas après le début des premiers signes cliniques avec des durées de traitement variant de 14 jours à 2 ans. Lorsqu'elle est précisée, l'évolution est favorable dans 19 cas, avec séquelles dans 17 cas et fatale dans 2 cas (une fibrose après un traitement séquentiel pendant 5 ans et une pneumopathie interstitielle avec une prise tous les 2 jours pendant 1 an).

### **Données des études de prescription**

La prescription de nitrofurantoïne est réalisée à 86 – 87 % par les médecins généralistes. Les spécialistes prescripteurs sont des chirurgiens – urologues et des gynécologues, et très rarement des pédiatres. Les indications sont à près de 90 % conformes aux indications de l'AMM.

La prescription chez les patients de plus de 65 ans représente 55 % de la prescription en 2010. La durée moyenne de traitement est de 18 jours. Entre 73,1 et 78,7 % des prescriptions concernent des durées de traitement



inférieures à 10 jours. Le taux de renouvellement rapporté est de 17,6 % à 33,5 %, soit une prescription sur 4 (ou 5) en renouvellement d'ordonnance.

### Estimation des taux de notification

Pour l'estimation des taux de notification, seuls les cas survenus depuis 2005 et pour lesquels la nitrofurantoïne a été considérée comme seul médicament suspect ont été pris en compte. Le calcul a reposé sur le nombre annuel moyen de cas notifiés entre 2005 et juin 2010

Les données DOREMA montrent la faible représentation des prescriptions avec une longue durée de traitement. Sur une prescription annuelle de 261 000 actes en 2010, 235 600 correspondent ainsi à un traitement de moins de 1 mois, et seulement 25 300 à un traitement de plus de 1 mois. Bien que le mode séquentiel de prescription n'apparaisse pas dans les études de prescription, le laboratoire estime que le nombre d'ordonnances avec une durée de traitement supérieure à 4 mois se situe entre 1 500 à 2 500 ordonnances. Sur la base de ces éléments, et en prenant en compte le type d'atteinte ou la durée du traitement, les estimations suivantes peuvent être faites :

Type d'atteinte	Taux de notification
Atteintes hépatiques, pulmonaires ou d'hypersensibilité (12,7 cas/an en moyenne)	1 cas pour 20 551 prescriptions
Atteintes hépatiques (3,8 cas/an en moyenne)	1 cas pour 68 684 prescriptions
Atteintes pulmonaires (5,3 cas/an en moyenne)	1 cas pour 49 245 prescriptions
Durée de traitement	
Atteintes hépatiques, pulmonaires ou d'hypersensibilité avec traitement < 1 mois (9,5 cas/an en moyenne)	1 cas pour 24 800 prescriptions
Atteintes hépatiques ou pulmonaires avec traitement > 1 mois (3,3 cas/an en moyenne)	1 cas pour 7 666 prescriptions
Atteintes chroniques pulmonaires ou hépatiques avec traitement > 4 mois (2,9 cas/an en moyenne)	1 cas pour 517 à 862 prescriptions

Le rapporteur insiste sur la difficulté d'identifier dans l'enquête parmi les traitements dits de courte durée les traitements prolongés séquentiels (quelques jours par mois pendant plusieurs mois).

### 4 – Discussion et conclusion du rapporteur :

Environ les 2/3 des notifications concernent des pathologies en rapport avec un mécanisme d'hypersensibilité, et il s'agit majoritairement d'atteintes pulmonaires ou hépatiques, non prévisibles.

Les descriptions cliniques des cas notifiés en France confirment celles de la littérature, avec des formes aiguës et des formes chroniques. La durée du traitement apparaît comme un facteur de risque avec une incidence croissante pour les traitements prolongés. Les atteintes hépatiques aiguës sont plutôt cytolytiques et parfois graves. Les atteintes hépatiques et pulmonaires, en particulier chroniques, sont souvent graves (cirrhoses hépatiques et fibroses pulmonaires) et leur prise en charge hétérogène..

Les fibroses pulmonaires sont parfois réversibles après l'arrêt du traitement, avec ou sans corticothérapie. Par ailleurs, et probablement du fait de la méconnaissance de la toxicité pulmonaire de ce médicament, le traitement par nitrofurantoïne a été poursuivi sur des durées parfois longues (jusqu'à 2 ans) après le début des symptômes dans environ un tiers des atteintes pulmonaires chroniques.

Le nombre d'atteintes hépatiques ou pulmonaires, quelles que soient les modalités du traitement est 2 fois plus élevé chez les sujets > 65 ans. L'apparition de cas dans la population âgée plaide pour un rôle potentiel de l'insuffisance rénale. Bien que la nitrofurantoïne soit actuellement contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance à la créatinine < 30 ml/minute, ceci pose la question du bénéfice de la nitrofurantoïne en traitement préventif de la cystite dans la population âgée.

Concernant plus particulièrement la pédiatrie, les observations signalent des cas d'atteintes hépatiques graves chez l'enfant ou l'adulte jeune (notamment un conduisant à une transplantation hépatique). Des symptomatologies pulmonaires pour des traitements inférieurs ou égaux à 4 mois ont également été recensées, mais le nombre de cas déclarés n'est pas suffisant pour mettre en évidence un profil de risque différent de celui de l'adulte. Toutefois, s'agissant de l'usage sur une longue durée, il n'existe pas d'argument suggérant des conclusions différentes de celles chez l'adulte.

Si l'intérêt thérapeutique est démontré, il serait nécessaire d'envisager de contre-indiquer l'usage prolongé continu et intermittent, en accord avec le projet des nouvelles recommandations de l'Afssaps concernant la prise en charge des infections urinaires et de mettre à jour l'information sur les effets indésirables potentiels par le biais de modifications du RCP et de la notice (rubriques « Mises en garde et précautions d'emploi » et « Effets indésirables »). Une nouvelle information des prescripteurs devrait être faite et une surveillance devrait être mise

en place afin d'établir un bilan annuel des cas de toxicité hépatique et pulmonaire et une analyse du mode de prescription à distance de l'envoi de ces recommandations.

#### **5 – Conclusion du comité technique de pharmacovigilance :**

Les résultats de cette enquête officielle de pharmacovigilance montrent que les principaux effets indésirables rapportés avec la nitrofurantoïne sont de natures pulmonaires, hépatiques ou évoquant une hypersensibilité. Par ailleurs, l'analyse révèle que le profil d'effets indésirables varie selon les modalités de traitement, notamment la durée d'administration, avec des réactions habituellement moins sévères et moins fréquentes pour des traitements courts et des réactions graves (fibrose, cirrhose) et fréquentes voire très fréquentes pour des durées plus longues (> 1 mois). Cependant, les limites de l'analyse résident d'une part dans la sous-notification, probablement importante pour ces médicaments bénéficiant d'une réputation d'innocuité par les professionnels de santé, et d'autre part dans l'impossibilité d'identifier clairement la fréquence réelle d'utilisation de la nitrofurantoïne en traitements séquentiels.

Compte-tenu de l'évolution des résistances bactériennes, la nitrofurantoïne demeure un élément important dans l'arsenal thérapeutique du traitement des infections urinaires. Néanmoins, son utilisation en traitement prolongé doit être revue. La proposition de contre-indication de l'usage prolongé devra être soumise au groupe de travail anti-infectieux (GTA).

#### **6 – Données complémentaires des laboratoires Merck Serono :**

Les laboratoires Merck Serono n'ont pas émis de commentaires sur le rapport présenté et souhaitent également limiter au maximum le risque chez les patients traités de façon prolongée par la nitrofurantoïne.

#### **7 – Avis du groupe de travail anti-infectieux (GTA)**

D'après l'analyse du Groupe de Travail des médicaments anti-infectieux (GTA), l'intérêt microbiologique de la nitrofurantoïne réside dans le fait que, contrairement à d'autres antibiotiques, elle garde un potentiel d'activité vis-à-vis des entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), dont l'émergence représente une préoccupation de santé publique en termes de difficulté de prise en charge voire d'impasse thérapeutique. En outre, on observe à ce jour un faible taux de résistance à la nitrofurantoïne.

Le GTA souligne que le traitement curatif par la nitrofurantoïne est uniquement destiné aux infections urinaires basses non compliquées. Ce traitement peut concerner autant l'adulte que l'enfant, l'indication pédiatrique en curatif n'étant pas validée actuellement dans l'AMM en vigueur mais pouvant y prétendre compte tenu des discussions du GTA. Si l'utilisation chez le très jeune enfant n'a pas lieu d'être, l'intérêt du traitement curatif de la cystite chez la petite fille à partir de l'âge de 6 ans se superpose à celui de l'adolescente et de la jeune femme. Aussi la présentation pharmaceutique (gélule/comprimé) ne présente pas d'inconvénient par rapport à l'âge de ces jeunes patientes. Il faut rappeler que chez l'enfant, la pratique systématique d'un ECBU est requise, ce qui encadre le choix de l'antibiotique.

L'évaluation de la nitrofurantoïne en prévention des infections urinaires doit être appréhendée en tenant compte des considérations actuelles sur l'utilisation d'antibiotiques en prophylaxie. En effet, la littérature internationale relate une interrogation générale sur la prévention des infections urinaires par antibiotiques en raison du faible intérêt en termes d'efficacité et compte tenu du risque d'antibiorésistance.

Aussi, compte tenu d'une efficacité très limitée et du risque d'effets indésirables pulmonaires et hépatiques liés à l'utilisation de la nitrofurantoïne en traitement prolongé continu ou intermittent, le rapport bénéfice – risque de cet antibiotique en traitement prophylactique ne peut plus être jugé comme favorable. Cette utilisation doit donc être bannie des pratiques, attitude qui n'exposera pas les patients à des difficultés de prise en charge.

Par conséquent, en termes d'indication, le traitement préventif doit être supprimé et le traitement curatif des cystites doit davantage être encadré en le réservant au traitement curatif des cystites documentées lorsqu'aucun autre antibiotique ne peut être utilisé par voie orale.

Étant donné que l'utilisation de la nitrofurantoïne en traitements prolongés (continus ou séquentiels itératifs) est largement ancrée dans les pratiques, l'intérêt de mentionner une contre-indication pour les traitements prolongés continus ou intermittents semble indispensable, même si l'indication « prophylaxie » n'y figure plus et que le traitement curatif est limité à une semaine maximum. En revanche, il n'est pas possible d'émettre des recommandations particulières en cas de renouvellement éventuel de traitements curatifs.

#### **8 – Discussion de la Commission nationale de pharmacovigilance (CNPV) :**

Concernant les atteintes pulmonaires, il est souligné que les formes aiguës sont plus faciles à diagnostiquer en raison de leur caractère précoce. En revanche, les formes chroniques peuvent faire l'objet d'un retard au diagnostic important. L'arrêt du traitement, qui doit être le plus précoce possible, permet par ailleurs une

stabilisation mais pas pour autant une amélioration. Enfin, il n'existe pas d'argument dans la littérature permettant d'affirmer que les traitements itératifs sont sensibilisants.

Concernant la toxicité hépatique, certaines atteintes liées à la nitrofurantoïne sont bien identifiées comme d'origine immunoallergique, notamment les granulomatoses, et d'autres sont de type idiosyncrasique et se développent à bas bruit, entraînant hépatite chronique et cirrhose. Ces atteintes ne sont pas prévisibles.

Quant aux patients âgés ou présentant une insuffisance rénale, le laboratoire ne dispose pas de donnée pharmacocinétique permettant de justifier une adaptation posologique en fonction de la clairance de la créatinine.

Les recommandations « infections urinaires » actuellement en cours de révision pourront tenir compte des résultats de cette enquête de pharmacovigilance. Elles ne proposeront plus la nitrofurantoïne en traitement prophylactique, et vont limiter son utilisation dans le cadre du traitement curatif des cystites.

L'évolution de l'AMM de la nitrofurantoïne et des recommandations devra s'accompagner d'une communication adaptée auprès des professionnels de santé. En effet, il apparaît que la pratique d'utilisation de la nitrofurantoïne en traitements prolongés (continus ou séquentiels itératifs) est appréciée par les néphrologues et urologues, qui semblent méconnaître le profil de risques associés (notamment hépatiques et pulmonaires).

De plus, ces mesures devront s'accompagner d'une étude d'impact visant à surveiller l'évolution des prescriptions et de l'utilisation de la nitrofurantoïne après la mise en place des mesures et de la publication des nouvelles RBP.

### **9 – Conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance :**

A la suite de cette discussion, les membres de la CNPV proposent:

- ❖ pour l'AMM à l'unanimité :
  - la suppression des indications thérapeutiques relatives à la prophylaxie ;
  - l'introduction d'une contre-indication de la nitrofurantoïne en traitement prolongé continu ou intermittent ;
  - une mise à jour des rubriques « Mises en garde et précautions d'emploi » et « Effets indésirables » du RCP.
- ❖ après la mise en place de ces mesures et nouvelles recommandations : un suivi annuel des cas de toxicité hépatique et pulmonaire survenus en France et la réalisation d'études de prescriptions visant à suivre l'évolution des pratiques d'utilisation de la nitrofurantoïne (26 voix pour, 0 contre et deux abstentions)

Enfin, le plan d'action de communication sera présenté à une prochaine CNPV pour information.

### III - SUIVI NATIONAL DES SPECIALITES EQUANIL®, MEPROBAMATE RICHARD® ET MEPRONIZINE®

Rapporteur : CRPV de Lille

#### 1- INTRODUCTION

<b>Nom commercial</b>	<b><u>EQUANIL®</u></b>
<b>DCI</b>	méprobamate
<b>Forme pharmaceutique</b>	250 mg, comprimé enrobé 400 mg, comprimé enrobé sécable 400 mg/5ml, solution injectable (IM)
<b>Classe pharmacologique</b>	Anxiolytique (Carbamates) Code ATC : N05BC01
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Nationale Date de l'AMM : 17/06/1987 comprimé 23/10/1986 solution injectable
<b>SMR/ASMR</b>	Faible/V
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Laboratoire SANOFI-AVENTIS

<b>Nom commercial</b>	<b><u>MEPROBAMATE RICHARD®</u></b>
<b>DCI</b>	méprobamate
<b>Forme pharmaceutique</b>	200 mg, comprimé enrobé 400 mg, comprimé enrobé
<b>Classe pharmacologique</b>	Anxiolytique-(Carbamates) Code ATC : N05BC01
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Nationale Date de l'AMM : 22/01/1991
<b>SMR/ASMR</b>	Faible/V
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Laboratoire RICHARD

<b>Nom commercial</b>	<b><u>MEPRONIZINE®</u></b>
<b>DCI</b>	méprobamate 400 mg/acéprométazine 10mg
<b>Forme pharmaceutique</b>	comprimé enrobé sécable
<b>Classe pharmacologique</b>	Anxiolytique+antihistaminique H1
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Nationale Date de l'AMM : 16/09/1986
<b>SMR/ASMR</b>	Faible/V
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Laboratoire SANOFI-AVENTIS

Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Lille a présenté les données de sécurité des spécialités EQUANIL®, MEPROBAMATE RICHARD® et MEPRONIZINE®, contenant du méprobamate. Ces données ont été initialement présentées au comité technique de pharmacovigilance du 5 avril 2011. En complément, un bilan actualisé des cas d'exposition au méprobamate notifiés aux centres antipoison et de toxicovigilance a été présenté à la CNPV du 24 mai 2011.

#### 2- EQUANIL

EQUANIL® fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance depuis novembre 2007, dont l'objectif est de mesurer l'impact des mesures prises à la suite de la réévaluation du bénéfice/risque des formes orale et injectable. Ces mesures incluaient :

- l'actualisation de la rubrique surdosage du RCP ;
- la restriction d'indication de la forme injectable aux « états aigus d'anxiété ou d'agitation en deuxième intention », la réduction de la durée de traitement (de préférence limitée à un maximum de trois jours), accompagnées de l'envoi d'une lettre aux prescripteurs par le laboratoire datée du 4 novembre 2008 ;
- la mise à disposition de nouveaux conditionnements pour les formes orales (boîtes de 10 comprimés à 400 mg au lieu de 30, et boîtes de 20 comprimés à 250 mg au lieu de 30), et la révision de l'indication des formes orales à « l'aide au sevrage chez le sujet alcoolo-dépendant lorsque le rapport bénéfice risque des benzodiazépines ne paraît pas favorable », accompagnées de l'envoi d'une lettre aux prescripteurs par le laboratoire le 16 juillet 2009.

## ◇ **Méthodologie**

Le CRPV a présenté les données de la notification spontanée pour la période du 20 juillet 2009 au 31 mars 2011, issues de la base nationale de pharmacovigilance et des observations recueillies par le laboratoire, et les a comparées à celles de la période du 01 mai 2006 au 20 juillet 2009 (date du changement de conditionnement pour la forme orale).

## ◇ **Résultats**

### ○ **Données d'exposition**

L'exposition sur la période juillet 2009-octobre 2010 est estimée (source GERS) à 57 309 400 d'unités vendues (comprimés) pour la forme orale à 250 mg, 77 287 181 unités vendues (comprimés) pour la forme orale à 400 mg et 239 750 unités vendues (ampoules) pour la forme injectable. Ces données mettent en évidence une légère diminution de l'exposition des patients par rapport à la période mai 2006-juillet 2009 (-10% pour la forme à 250 mg ; -27% pour la forme à 400 mg).

### ○ **Données de la notification spontanée**

Le nombre de notifications spontanées n'a pas diminué malgré la légère diminution de l'exposition des patients, avec un total de 119 observations médicalement confirmées depuis juillet 2009 (dont 82 graves) pour la forme orale, soit un nombre mensuel de 5,7 notifications, comparé à un nombre mensuel de 5,4 notifications sur la période 2006-2009. Trois cas non graves ont été notifiés pour la forme injectable (erreurs d'administrations sans conséquence pour le patient).

### ○ **Posologies et durée de traitement**

La durée de traitement et la posologie journalière correspondent, pour trois quarts des patients pour lesquels ces données sont spécifiées, aux recommandations de l'AMM. Le dernier quart correspond en grande partie à des surdosages volontaires. Une durée de traitement supérieure à 1 an est rapportée dans 20% des cas, ce qui soulève le problème d'une potentielle pharmacodépendance.

### ○ **Profil des effets indésirables**

Le profil de distribution des effets indésirables est comparable à celui décrit avant les modifications intervenues en 2009, les systèmes organes « neurologie, psychiatrie et lésions/intoxications et complications liées aux procédures » étant les plus concernés. On note un total de 43 surdosages, dont dix associés à un coma et trois d'issue fatale, soit environ deux fois plus de surdosages notifiés que sur la période 2006-2009, mais de gravité identique.

Une diminution du nombre des décès sur la période juillet 2009-mars 2011 n'est pas mise en évidence, avec 7 cas (3 liés à un surdosage et 4 cas chez des patients de plus de 65 ans) versus 15 cas (dont 7 en surdosage) sur la période précédente, montrant un impact encore faible du changement de conditionnement de la forme orale.

Dans la majorité des observations, il s'agit de patients polymédicamentés, notamment avec d'autres déprimeurs du système nerveux central (benzodiazépines, neuroleptiques et antidépresseurs), ce qui a pu contribuer à majorer les risques de toxicité.

Les patients âgés de plus de 65 ans, représentant 40% des patients exposés à l'EQUANIL® sur la période analysée (soit une diminution de 10%), et les patients âgés de plus de 75 ans (32% des patients) sont particulièrement concernés par les effets indésirables du système nerveux central (sommolence, troubles de la conscience, confusion).

Il est noté également 9 cas de pharmacodépendance, associés à une durée de traitement supérieure à 12 semaines dans un quart des notifications.

## ◇ **Discussion et conclusion du rapporteur**

Une légère diminution du nombre d'unités vendues est mise en évidence pour EQUANIL® pour la période juillet 2009-octobre 2010, vraisemblablement liée aux modifications d'indication et à l'information faite aux prescripteurs. L'exposition des patients a vraisemblablement diminué sans que l'on puisse statuer sur une diminution du nombre de patients ou sur une diminution de la durée de traitement. Malgré cette baisse de l'exposition, les données issues de la notification spontanée sont comparables à celles qui avaient été étudiées sur la période mai 2006-juillet 2009. Le risque de surdosage volontaire reste important, représentant plus d'un tiers (36%) des notifications avec la forme orale. Ces dernières données sont à confronter avec les données des centres anti-poisons ou avec les demandes d'analyses des laboratoires de Toxicologie. Le problème de l'exposition des patients âgés de plus de 65 ans persiste, avec des conséquences neurologiques et psychiatriques souvent graves. Au total, il n'est pas mis en évidence d'impact significatif des mesures au vu des données de sécurité analysées pour EQUANIL® entre juillet 2009 et mars 2011.

### 3- **MEPRONIZINE®**

MEPRONIZINE® fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance depuis le 17 septembre 2009, dont l'objectif est de mesurer l'impact des mesures prises à la suite de la réévaluation du rapport bénéfice/risque. Ces mesures incluaient :

- l'actualisation de la rubrique surdosage du RCP ;
- la limitation de l'indication à l'insomnie occasionnelle chez l'adulte lorsque le rapport bénéfice risque des benzodiazépines ne paraît pas favorable ;
- la diminution de la posologie à 1 comprimé par jour, pour une durée de traitement de 2 à 5 jours, avec une recommandation de réduction de posologie et une mise en garde chez le sujet âgé, et particulièrement de plus de 75 ans en raison du risque de sédation et/ou sensations vertigineuses pouvant favoriser les chutes (mesure mise en place en octobre 2010) ;
- la demande de mise à disposition par le laboratoire d'un nouveau conditionnement (boîtes de 5 comprimés à 400 mg/10 mg au lieu de 30). Cette mesure n'a pas pu être mise en œuvre du fait de l'avis défavorable de la Commission de Transparence, daté du 27 avril 2011 à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux de Mépronizine, comprimé enrobé sécable, boîte de 5, suite à la demande d'inscription par Sanofi-Aventis France le 5 août 2010
- l'envoi d'une lettre aux prescripteurs par le laboratoire le 29 septembre 2010.

#### ◇ **Méthodologie**

Le CRPV a présenté les données de sécurité pour la période du 1<sup>er</sup> octobre 2005 au 31 mars 2011. Les données sont issues du rapport périodique de pharmacovigilance soumis dans le cadre du renouvellement quinquennal déposé par le laboratoire en novembre 2010, et des données de la base nationale de pharmacovigilance. Ces données ont été comparées à celles du rapport périodique de pharmacovigilance soumis par le laboratoire pour la période 2001-2006.

#### ◇ **Résultats**

##### ○ **Données d'exposition**

L'exposition sur la période octobre 2005-septembre 2010 est estimée (source GERS) à 20 739 270 d'unités vendues (comprimés) à l'hôpital et 306 570 870 d'unités vendues (comprimés) en ville. Le nombre de jours de traitement en France estimé par le laboratoire durant la période étudiée est de 262 133 656.

##### ○ **Données de la notification spontanée**

Le nombre de notifications spontanées n'a pas diminué sur la période 2005-2011, avec un total de 365 observations médicalement confirmées, dont 277 graves et 88 non graves.

##### ○ **Posologies et durée de traitement**

En dehors des cas de surdosage, les posologies (précisées pour la moitié des dossiers) et la durée de traitement (précisée pour un quart des dossiers) sont conformes à l'AMM dans respectivement deux tiers des cas et un quart des cas. D'après les données DOREMA (interrogation en mars 2011), le taux moyen annuel de renouvellement de prescription est de 8 boîtes en moyenne chez des sujets de plus de 60 ans, la durée moyenne de traitement de 36,5 jours, et la posologie quotidienne moyenne de 1,3 comprimés. L'indication « troubles du sommeil » ne concerne que 40% des prescriptions. Un mésusage sur les doses, la durée et les indications est donc confirmé avec ce médicament.

##### ○ **Profil des effets indésirables**

Le profil de distribution des effets indésirables est comparable à celui décrit pour la période 2001-2006. Les effets indésirables principaux concernent le plus fréquemment les systèmes organes suivants : affections du système nerveux (34%), lésions/intoxications et complications liées aux procédures (8%) et troubles généraux (8%).

Les surdosages (134 cas soit un tiers des notifications) et les comas (75 cas dont 71 dans le cadre d'un surdosage) sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la MEPRONIZINE®. Dans la très grande majorité des cas de surdosage, la MEPRONIZINE® est associée à d'autres psychotropes déprimeurs du système nerveux central. Quinze pour cent des surdosages ont une issue fatale.

Le risque de chute (39 cas) est observé dans 64% des cas chez des sujets âgés de plus de 65 ans, le plus souvent poly-médicamentés.

Des troubles de la conscience (sommolence, altération de conscience, perte de conscience) et des troubles extrapyramidaux sont rapportés respectivement dans 36 et 25 cas graves

Le risque de pharmacodépendance est peu rapporté (17 cas dont 13 graves) mais est très vraisemblablement sous estimé, comme en attestent les durées de traitement par la MEPRONIZINE® dans les observations : 78% ne correspondent pas aux durées de l'AMM, avec 20% de patients (dont un tiers de plus de 65 ans) traités depuis plus d'un an.

Trente cas de décès ont été rapportés. Pour 27 d'entre eux, les patients prenaient par ailleurs des psychotropes associés (benzodiazépines, neuroleptiques et/ou antidépresseurs). Vingt décès s'intègrent dans un contexte de surdosage. Les autres surviennent dans le cadre de troubles cardiaques (2 cas), d'une hépatite fulminante (1 cas, > 75 ans), d'une exposition in utero avec malformations fœtales (un cas), d'un œdème pulmonaire (1 cas), d'un hématome (1 cas) et des troubles psychiatriques ou neurologiques (2 cas, >75 ans). Deux décès surviennent sans plus de détail. La relation avec la prise de MEPRONIZINE est considérée comme possible dans tous les cas.

- **Principales caractéristiques chez les patients de plus de 65 ans**

Les sujets de plus de 65 ans représentent un quart des patients pour lesquels un effet indésirable grave est déclaré. La posologie, lorsqu'elle est précisée, est conforme à l'AMM pour trois quarts de ces patients. La durée de traitement n'est pas conforme pour 84% des dossiers où elle est précisée, avec 31% de ces patients qui prennent le traitement depuis plus d'un an.

- ◇ **Discussion et conclusion du rapporteur**

Le risque de surdosage avec la MEPRONIZINE® demeure important (un tiers des notifications, la moitié conduisant à un coma, et 15% d'issue fatale). A ce jour, les risques persistent, en particulier le risque de surdosage, et le risque chez les patients âgés de plus de 65 ans (chutes et confusion). De plus, d'après les données d'exposition, les modifications d'indications et des modalités de traitement n'ont pas eu d'impact sur le nombre d'unités vendues mensuellement en France. Enfin, le risque de pharmacodépendance et de mésusage semble avéré d'après les données de prescription et des observations.

#### **4- MEPROBAMATE RICHARD®**

MEPROBAMATE RICHARD® fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance depuis le 27 novembre 2010, dans l'objectif de mesurer l'impact de l'arrêt de commercialisation des conditionnements de 50 comprimés pour MEPROBAMATE RICHARD® 200 mg (AMM abrogée le 23/01/2008), et de la mise à disposition du conditionnement de 20 comprimés pour cette même spécialité (en date du 16/04/2010).

Aucun cas n'a été notifié pour la période considérée.

#### **5- DONNEES DES CENTRE ANTIPOISON ET DE TOXICOVIGILANCE (CAPTV)**

A la demande du comité technique de pharmacovigilance du 05 avril 2011, un bilan actualisé des cas d'exposition au méprobamate notifiés aux centres antipoison et de toxicovigilance a été présenté à la CNPV. Une analyse rétrospective a été effectuée sur la période 2000-2011 afin d'évaluer l'impact des mesures de réduction de risques prises pour les spécialités concernées.

L'analyse montre une persistance des cas d'intoxications graves au méprobamate avec 42 décès rapportés en 2010. La moyenne d'âge des patients exposés est de 41 ans. Les conduites suicidaires représentent 82,6% des expositions.

Pour EQUANIL® 250 mg, EQUANIL® 400 mg, MEPROBAMATE RICHARD® 200 mg, cette analyse montre une tendance à la baisse du nombre et de la gravité des cas d'exposition notifiés aux CAPTVs pour ces spécialités, après ajustement au nombre global de notifications aux CAPTV. Cette baisse indique un possible impact positif des mesures de réduction du conditionnement et de la diminution des chiffres de vente. Cependant, le recul depuis la mise à disposition du nouveau conditionnement (incluant une période de transition avec une co-existence de l'ancien et du nouveau conditionnement), n'est pas assez important à la date de cette analyse pour en mesurer l'impact réel. Par ailleurs, il a été soulevé que cette diminution de notification aux CAPTVs pourrait être due en partie à une augmentation de la notification vers les CRPVs, à la suite de la communication faite aux professionnels de santé pour les informer des mesures prises pour cette spécialité.

En revanche, cette analyse montre l'augmentation des cas notifiés, et de leur gravité, pour la MEPRONIZINE®, après ajustement sur le nombre global de notifications aux CAPTV et sur le volume de vente, le conditionnement de cette spécialité n'ayant pas été encore modifié au moment de l'analyse.

Sur l'ensemble de la période 2000-2010, le nombre de cas d'intoxications sévères était de 1122 pour EQUANIL® et MEPROBAMATE RICHARD® contre 1469 avec MEPRONIZINE® (en association avec d'autres médicaments). Le nombre de décès était de 53 pour EQUANIL et MEPROBAMATE RICHARD® contre 91 avec MEPRONIZINE®. Il apparaît donc un excès de risque associé à MEPRONIZINE®.

Cette analyse pose la question du maintien sur le marché des spécialités à base de méprobamate dont la toxicité aiguë est bien connue et de prise en charge particulièrement délicate (choc cardiogénique), dans des indications pour lesquelles des alternatives thérapeutiques sont disponibles sur le marché et moins à risques lors d'une exposition dans un contexte suicidaire

## 6- CONCLUSION DE LA CNPV du 24 mai 2011:

### - EQUANIL® forme orale et MEPROBAMATE RICHARD® :

- ◇ La CN constate la persistance du risque d'effets indésirables graves avec les formes orales (notamment le risque d'intoxications volontaires graves potentiellement fatales), malgré les mesures prises en 2009 (restriction d'indication, modification de la taille du conditionnement...), et s'est prononcée à 23 voix pour, 0 voix contre et 1 abstention pour le retrait des formes orales de méprobamate dans les conditions actuelles de l'AMM.
- ◇ Par ailleurs, la CN souhaite à l'unanimité que l'intérêt thérapeutique du méprobamate sous forme orale dans le traitement de l'anxiété aiguë (indication hors AMM) chez le sujet âgé dément soit évalué par la commission d'AMM.

### - EQUANIL® forme injectable:

- ◇ La CN se prononce à 23 voix pour, 0 voix contre et 1 abstention au passage de cette forme à la réserve hospitalière et aux Urgences.

### - MEPRONIZINE® :

La CNPV a été informée de l'avis défavorable de la commission de transparence du 27 avril 2011 relatif au maintien de l'inscription de la Mépronizine® 400mg/10mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (boîte de 30 comprimés), et au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités (boîte de 30 comprimés) ainsi que de l'avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics de Mépronizine, comprimé enrobé sécable, boîte de 5. Un courrier a été adressé par le laboratoire Sanofi-Aventis à l'Afssaps le 18 mai 2011, dans lequel il demande l'arrêt de commercialisation de la Mépronizine pour raisons commerciales. Toutefois, la CNPV souhaite statuer sur l'AMM de la MEPRONIZINE®, et s'est prononcée à l'unanimité en faveur du retrait du marché de la MEPRONIZINE® au vu des données de pharmacovigilance présentées.

Enfin, la CN a été informée que d'autres produits à base de méprobamate vont faire l'objet d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque (KALEOGAIS®, PRECYCLAN®)

Les membres de la CNPV qui se sont abstenus durant le vote n'ont pas souhaité s'exprimer sur les raisons de leur abstention.

### **NOTE POST-CN :**

***Ce dossier a été examiné par la commission d'AMM le 26 mai 2011.***

***A la suite des avis rendus par les commissions de pharmacovigilance et d'AMM, le Directeur Général de l'Afssaps a décidé de suspendre les AMM des spécialités Equanil® (forme orale), Méprobamate Richard® et Mépronizine®.***

***Cette suspension prendra effet en janvier 2012.***



## **IV - SUIVI NATIONAL PROCORALAN® (IVABRADINE)**

Rapporteur : CRPV de Lille

<b>Nom commercial</b>	PROCORALAN®
<b>DCI</b>	Ivabradine
<b>Forme pharmaceutique</b>	5 mg, comprimé pelliculé 7.5 mg, comprimé pelliculé
<b>Classe pharmacologique</b>	Antiangineux
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Centralisée (Pays-Bas comme pays rapporteur)
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Laboratoires Servier

### **1. Introduction**

PROCORALAN® (ivabradine) a une AMM européenne depuis Octobre 2005 et est commercialisé en France depuis septembre 2007. Il s'agit d'un « bradycardisant pur », agissant par inhibition du courant « pacemaker » If du nœud sinusal. PROCORALAN® est indiqué dans le « traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal » :

- chez les patients présentant une contre-indication ou une intolérance aux bêtabloquants ;
- chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêta-bloquants et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 battements par minute » (extension d'indication européenne obtenue en octobre 2009).

PROCORALAN® existe sous forme de comprimés à 5 mg sécables et à 7.5 mg non sécables. La posologie initiale recommandée est de 5 mg matin et soir, à augmenter en fonction de la réponse thérapeutique (notamment au niveau de la fréquence cardiaque) à 7.5 mg matin et soir après 3 à 4 semaines de traitement.

La Commission de la Transparence considère que Procoralan® possède un service médical rendu important et qu'il apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III).

L'ivabradine, substrat du CYP 3A est contre-indiqué avec les médicaments inhibiteurs puissants du CYP3A4 tel les antifongiques azolés, les macrolides et les inhibiteurs de protéases. Une association est par ailleurs déconseillée avec les médicaments allongeant l'intervalle QT ainsi qu'avec le diltiazem et le vérapamil en raison de leurs effets bradycardisants, et de leurs effets inhibiteurs modérés du CYP3A4 amenant à une augmentation de l'aire sous la courbe de l'ivabradine par un facteur de 2 à 3.

Un premier suivi national avait été présenté au comité technique du 7 avril 2009, alors que les chiffres de ventes étaient très faibles. Ce premier suivi avait conclu à des données de sécurité conformes aux données du RCP et ne faisant pas apparaître de signal particulier.

### **2. Données de pharmacovigilance françaises**

De Janvier 2009 à décembre 2010, 207 observations ont été rapportées (dont 48 en 2009), incluant les données de la BNPV et les données du laboratoire Servier. Sur ces 207 observations, 74 (178 EI) sont graves (dont 13 observations datant du suivi de 2009) et 133 (142 EI) non graves (dont 35 observations datant du suivi de 2009). Quatre décès ont été rapportés dont 3 avec facteurs confondants et un décès par accident de la circulation chez un patient présentant des effets indésirables visuels en présence d'ivabradine. L'analyse globale des 74 cas graves retrouvent majoritairement des hommes (44/74), avec un âge médian de 65.5 ans. On peut noter que parmi les 52 cas où l'indication est renseignée, 13 prescriptions sont hors AMM (9 fois pour une tachycardie, 4 fois pour une insuffisance cardiaque).

Les principaux effets indésirables appartiennent aux classes systèmes organes suivants :

- « Affections cardiaques » : 28 cas graves de bradycardie, 7 cas graves de bloc auriculo-ventriculaire (BAV) du premier et deuxième degré. Trois décès après choc cardiogénique (2 arrêts cardio-respiratoires et 1 arrêt circulatoire) ont été observés. Ces 3 patients (2 F et 1 H) avaient des antécédents cardio-vasculaires importants.
- « Affections oculaires » : 41 cas non graves et 5 cas graves de phosphènes, de vision trouble, d'hallucinations, de trouble visuel et d'accident de la circulation (dont 1 mortel)
- « Troubles généraux » : 18 cas graves et 4 non graves : malaise, syncope, perte de connaissance, chute
- « Affections hépatobiliaires » : 6 cas.

- 3 cas d'interactions médicamenteuses : 2 avec les AVK (augmentation de l'INR) et 1 avec la rosuvastatine (crampes et augmentation des CPK).

### **3. Données issues des études émanant du PGR**

Le PGR européen prévoit une surveillance renforcée pour les risques identifiés suivants : bradycardies et troubles visuels, ainsi que pour les risques potentiels suivants : fibrillations atriales et tachyarythmies supraventriculaires. Dans le cadre de ce PGR, plusieurs études ont été mises en place :

- L'étude CL-057, dite « Associate », réalisée dans le but d'un élargissement d'indication (association avec les  $\beta$ -bloquants) et n'ayant pas montré de nouveau signal de sécurité ;
- L'étude CL3-056, dite « Beautiful », de morbi-mortalité n'ayant pas montré de nouveau signal de sécurité ;
- L'étude CL3-067 réalisée dans le but d'évaluer la sécurité de l'ivabradine sur le plan visuel. Les résultats sont théoriquement attendus en 2013, mais les inclusions sont faibles compte tenu d'un protocole très complexe et contraignant ;
- L'étude CL3-044 de suivi à long terme, à 7 ans. Les résultats sont attendus en 2012. Une analyse intermédiaire à 5 ans a été transmise à l'EMA en mars 2009. Dans cette étude, 557 patients ont été inclus. Les événements indésirables graves les plus fréquemment rapportés sont : angine de poitrine 6.5%, angor instable 3.9%, infarctus du myocarde 2.5%, fibrillation atriale 1.1% et tachycardie ventriculaire 0.5%. Les événements indésirables de la classe système organe « Affections cardiaques » conduisant le plus fréquemment à l'arrêt de l'ivabradine étaient : angor instable (2.0%), fibrillation atriale (1.6%), angine de poitrine (1.1%), bradycardie et diminution de la fréquence cardiaque (1%).

Dans le cadre du PGR, une analyse du bon usage du produit en conditions réelles d'utilisation, avait été mise en place en Allemagne et au Royaume-Uni en 2007 et n'avait pas mise en évidence de mésusage notable.

### **4. Données des Periodic Safety Update Report (PSUR)**

Depuis Octobre 2005, 6 PSURs (4 semestriels et 2 annuels, couvrant la période du 25/10/2005 au 25/10/2009) et un renouvellement quinquennal (25/10/2005 au 25/12/2009) ont été réalisés.

Au total, au niveau des PSURs, 147 EI listés, dont 34 EI listés graves, et 281 EI non listés, dont 112 EI non listés graves sont présents. Aucune action spécifique à la suite de l'analyse des 6 PSURs de l'ivabradine n'a été prise au niveau européen en termes de sécurité. Ces 6 PSURs ont amené au dépôt, par les Laboratoires Servier au niveau de l'EMA, de 2 variations de type II relatives à l'ajout des EI suivants :

- Demande d'ajout dans la rubrique 4.8 du RCP (« Effets indésirables ») : « Allongement de l'intervalle PQ sur l'ECG ».
- Demande d'ajout dans la rubrique 4.8 du RCP (« Effets indésirables ») en juillet 2010 de :
  - « Rash, érythème, prurit » ;
  - « Hypotension, malaise, syncope (en relation possible avec une bradycardie) ».

Une demande est actuellement à l'étude, au niveau de l'EMA, pour introduire dans le paragraphe 4.8 du RCP (« Effets indésirables ») les EI suivants :

- Urticaire, angioedème ;
- Fatigue, asthénie en tant que signes associés à la bradycardie.

Au niveau du renouvellement quinquennal, 20 effets indésirables de la classe système organe « Affections hépatobiliaires », dont 8 observations « d'hépatites », ont été rapportés depuis la commercialisation de l'ivabradine. Ces cas sont souvent insuffisamment documentés et d'imputabilité faible, ou associent des médicaments co-prescrits potentiellement hépatotoxiques, ou présentent des facteurs confondants d'atteintes hépatiques, notamment des désordres hémodynamiques contemporains à l'atteinte hépatique..

Quarante huit observations, concernant 49 EI dermatologiques, incluant principalement 16 éruptions cutanées, dont 12 prurigineuses, ainsi que 7 urticaires/angioedèmes ont été rapportées. Seize effets indésirables rénaux, notamment 3 insuffisances rénales aiguës survenant dans un contexte de rhabdomyolyse pour l'une (C1S1), de rhabdomyolyse et de nécrose tubulaire aiguë pour la deuxième (C2S1), et de surdosage intentionnel mortel pour la troisième (C2S1), ne constituent pas un signal compte tenu des facteurs favorisants fréquents d'atteintes rénales dans ces observations (sujets âgés, insuffisances cardiaques, traitement par diurétiques de l'anse, par spironolactone, par inhibiteurs de l'enzyme de conversion et/ou par antagonistes de l'angiotensine II, vomissements, déshydratation, AINS associés ...).

Cumulativement depuis la commercialisation de l'ivabradine, 39 cas de trouble du rythme supraventriculaires, incluant 28 cas de fibrillation atriale, ont été rapportés par la notification spontanée et les essais cliniques.

En France, les chiffres de vente des deux formes pharmaceutiques de PROCORALAN<sup>®</sup> sont croissants de février 2009 à décembre 2010. D'après les Laboratoires Servier, et à titre indicatif, 46441 patients auraient pu être traités jusqu'à fin mars 2010 pour une durée moyenne de traitement de 1 an.

### **5. Actualisation du PGR à la date du 18 mai 2011**

Une actualisation du PGR de l'ivabradine a été soumise le 18 mai 2011 par les Laboratoire Servier à l'EMA et transmise en parallèle au rapporteur, lui accordant ainsi un délai très court pour en prendre connaissance. Cette actualisation des données bénéficie principalement de l'apport de deux grandes études cliniques réunissant des nombres importants de patients traités par ivabradine versus placebo (études CL3-065 et étude CL3-063).

L'analyse des données de l'ensemble des essais cliniques, réalisée dans cette dernière actualisation du PGR, amènera prochainement les Laboratoires Servier à proposer l'ajout, au niveau de la rubrique 4.8 du RCP (« Effets indésirables »), de deux nouveaux risques identifiés que sont les « fibrillations auriculaires » et « blocs auriculo-ventriculaires du 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> degré ».

De plus, après analyse de ce PGR, les Laboratoires Servier proposent de suivre en tant que « risques potentiels », la possibilité d'augmentation de la pression artérielle chez les patients hypertendus ; ce risque pourrait d'ailleurs faire l'objet d'une variation à l'occasion d'une future évaluation.

### **6. Conclusions du Rapporteur**

Les laboratoires Servier proposaient en Juillet 2010, d'ajouter au RCP du PROCORALAN<sup>®</sup> dans la section 4.8 (« Effets indésirables ») les termes « rash, érythème, prurit, hypotension, malaise, syncope en relation avec une bradycardie ». Cet ajout apparaît justifié et le terme rash pourrait être remplacé en français par le terme « éruption cutanée » et est en vigueur depuis le 29 novembre 2010.

- Le rapporteur estime que l'ajout de « Bloc auriculo-ventriculaire du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> degré » est nécessaire et d'autant plus justifié qu'il est désormais possible d'associer l'ivabradine aux bêtabloquants.
- L'ajout dans ce même paragraphe des termes « urticaire » et « angioedème », proposé par le laboratoire Servier au cours d'une variation déposée en février 2011, paraît également justifié.
- Compte tenu de l'actualisation récente du PGR de l'ivabradine et des données présentées il est logique d'ajouter la fibrillation auriculaire (atriale), les BAV du deuxième et troisième degré, mais également la possibilité d'un mauvais contrôle de la pression artérielle en cas d'hypertension artérielle afin que les prescripteurs, dans ces circonstances, puissent surveiller la pression artérielle lors de la prescription d'ivabradine.
- Les cas d'hépatopathies sont à surveiller. et une analyse par un expert hépatologue méritera d'être fournie lors du prochain suivi du produit.
- Le suivi de l'ivabradine reste justifié en raison des chiffres de ventes non stabilisés et croissants du PROCORALAN<sup>®</sup> en France et d'un élargissement possible dans l'avenir des indications de l'ivabradine dans l'insuffisance cardiaque, compte tenu des données de l'étude SHIFT récemment publiée (Swedberg K, Komadja M, Böhm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010;376:875-85).

### **7. Présentation des laboratoires Servier**

Les Laboratoires Servier sont en accord avec l'analyse du rapporteur. et ont fait part aux membres de la Commission Nationale de Pharmacovigilance de leur accord à soumettre à expertise les cas d'hépatopathies notifiés en présence d'ivabradine et les données présentes au niveau des essais cliniques. Il a par ailleurs été précisé que les chiffres de vente de PROCORALAN<sup>®</sup> semblaient s'être stabilisés à 70 000 boîtes par mois en début d'année 2011 par rapport à l'année 2010.

### **8. Discussion et conclusions**

Les membres de la Commission Nationale de Pharmacovigilance se sont prononcés en faveur des propositions du rapporteur.

La discussion des membres de la Commission nationale a porté principalement sur le déséquilibre de la pression artérielle chez les patients hypertendus lors du switch entre PROCORALAN<sup>®</sup> et bêta-bloquants. Une information auprès des praticiens et des patients, sur la surveillance de la pression artérielle chez les hypertendus après un switch est essentielle. L'ajout du déséquilibre de la pression artérielle chez les patients hypertendus est donc à recommander dans la rubrique 4.8 « Effets indésirables » et la rubrique 4.4 « Mises en garde et précautions d'emploi ». Ce produit étant en procédure centralisée (avec la Hollande en tant que pays rapporteur), cette demande de modification fera l'objet d'une future variation.

- Devant les 2 cas de gêne visuelle à la conduite automobile et celui d'accident de la circulation automobile, il est demandé de surveiller le nombre de cas d'effet indésirable visuel. Il est cependant noté précisément dans le RCP du produit l'apparition possible de phénomènes lumineux, spécialement lors de la conduite de nuit. Le produit

possède un pictogramme de niveau 2. Si le nombre de cas était amené à augmenter, il faudrait réfléchir à prendre des mesures de minimisation du risque.

- Un rapport d'expertise sur l'hépatotoxicité est effectivement souhaitable et a été demandé aux Laboratoires Servier pour le prochain suivi national, c'est-à-dire dans un an.

Les membres de la Commission nationale se sont prononcés :

- à l'unanimité, en faveur de la poursuite du suivi national et en faveur de la nécessité d'un rapport d'expertise sur l'hépatotoxicité (à réaliser pour le prochain suivi national)
- à 25 voix pour, 0 voix contre, et 1 abstention, en faveur de l'ajout dans la rubrique 4.8 « Effets indésirables » et 4.4 « Mises en garde et précautions d'emploi », du contrôle de la pression artérielle en cas d'hypertension artérielle. Cette proposition de demande de modification de l'information sera transmise par la France au pays rapporteur et interviendra lors d'une future variation.

Le membre de la CNPV qui s'est abstenu durant le vote n'a pas souhaité s'exprimer sur les raisons de son abstention

## **V - SUIVI NATIONAL DE CHAMPIX® (VARÉNICLINE) : BILAN A 46 MOIS**

Nom du CRPV rapporteur : CRPV de Paris-Pitié-Salpêtrière

### **1 – Introduction :**

<b>Nom commercial</b>	CHAMPIX®
<b>DCI</b>	varénicline
<b>Forme pharmaceutique</b>	comprimé pelliculé 0,5 mg et 1 mg
<b>Classe pharmacologique</b>	Agoniste partiel des récepteurs nicotiniques
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Européenne centralisée (DK)
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Pfizer

La varénicline est un agoniste partiel des récepteurs nicotiniques, indiqué dans le sevrage tabagique chez l'adulte. L'administration de CHAMPIX® doit débuter 1 à 2 semaines avant la date fixée pour arrêter de fumer. La dose recommandée est de 1 mg x 2/jour après 1 semaine d'augmentation posologique. La durée d'une cure est de 12 semaines. Le produit est commercialisé en France depuis le 12 février 2007, uniquement sur prescription médicale.

Un plan de gestion des risques a été instauré au niveau européen. En France, un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place et confié au CRPV de Paris-Pitié-Salpêtrière.

En raison de la survenue de cas de troubles de l'humeur, d'idées suicidaires et de tentatives de suicide, une modification du RCP et de la notice a été décidée au niveau européen. Cette décision a été accompagnée d'un communiqué de presse de l'Afssaps (17 décembre 2007), dans lequel il était précisé que la relation de causalité entre la prise du médicament et ces symptômes n'était pas établie, ceux-ci pouvant apparaître au cours du sevrage tabagique indépendamment de toute prise médicamenteuse. Le RCP et la notice de CHAMPIX® ont été renforcés au cours de l'année 2008 et un nouveau communiqué de presse a été publié par l'Afssaps (8 juillet 2008), mettant en garde les prescripteurs sur le risque de survenue d'humeur dépressive, d'idées suicidaires ou de modifications du comportement chez des patients en cours de sevrage tabagique.

Lors de la dernière présentation, en novembre 2009, des résultats de ce suivi national, la Commission nationale de pharmacovigilance avait proposé que le suivi national de pharmacovigilance de CHAMPIX® soit maintenu en ciblant celui-ci sur la surveillance des effets psychiatriques graves et les cas de décès.

### **2 – Méthodologie :**

L'ensemble des cas notifiés au laboratoire a été transmis au CRPV de Paris-Pitié-Salpêtrière. Chaque cas grave a été requalifié en grave ou non grave et imputé par le CRPV.

Cette analyse a inclus également l'ensemble des cas notifiés aux CRPV. Les doublons ont été identifiés.

### **3 – Résultats :**

Durant la période de suivi (du 12 février 2007 au 31 décembre 2010), 2 960 cas ont été notifiés au laboratoire Pfizer et au réseau des CRPV, dont 373 cas graves. Il est à noter que 20 observations graves notifiées au laboratoire proviennent de patients ou de non professionnels de santé.

### Synthèse des cas graves psychiatriques et des cas de décès

	<b>Total</b>
<b>Nombre d'observations graves</b> dont	<b>373 *</b>
- Décès	23
- Hospitalisation ou prolongation	181
- Mise en jeu du pronostic vital	53
- Autres situations médicales graves :	119
<i>dont idées suicidaires</i>	96
<i>grossesse (fausse-couche)</i>	5
Incapacité	1
<b>Troubles psychiatriques graves</b> dont	<b>206</b>
- Dépressions graves	15
- Tentatives de suicide	44
- Idées suicidaires	99
- Suicides	13
- Troubles bipolaires, accès maniaques, exacerbation d'une maladie bipolaire, état mixte	6
- Agressivité, tentative ou idées d'homicide, abus sexuel	7
- Autres troubles psychiatriques	22

\* 4 cas présentent 2 critères de gravité

Les cas de décès font suite à treize suicides, trois infarctus du myocarde, deux arrêts cardiaques, un accident vasculaire cérébral, une embolie pulmonaire, une suspicion d'ischémie mésentérique et deux cas de mort subite ou de cause inconnue.

Les cas d'effets indésirables psychiatriques (206) représentent 56 % de l'ensemble des cas graves. Lorsque l'âge est connu, ils concernent des patients âgés de 18 à 76 ans.

Dans 76 % des cas graves de troubles psychiatriques, il s'agit de manifestations suicidaires (idées suicidaires, tentatives de suicide ou suicide). L'analyse de ces cas ne révèle aucun antécédent psychiatrique pour 27 % (56) des patients. Les délais de survenue de ces troubles sont variables et se répartissent tout au long du traitement (du 1<sup>er</sup> jour de traitement à 5 mois). Seuls quelques cas sont survenus après l'arrêt du traitement (21). Environ 50 % des patients avaient totalement arrêté ou fortement diminué leur consommation de tabac au moment de la survenue des effets indésirables psychiatriques.

Ces données ne permettent par ailleurs pas de mettre en évidence de facteur de risque de comportement suicidaire.

### Synthèse des autres cas graves/non graves

Les autres effets graves sont principalement des effets cardiovasculaires (12 %), neurologiques (10 %) et gastro-intestinaux (5 %).

Par ailleurs, 2 587 cas non graves ont été analysés (issus des CRPV, du laboratoire ou de la requalification des cas graves du laboratoire). Ces notifications rapportent 5 082 effets indésirables dont :

- 25 % d'effets indésirables psychiatriques (principalement troubles du sommeil et humeur dépressive),
- 23 % d'effets indésirables gastro-intestinaux,
- 12 % d'effets indésirables neurologiques.
- 12 % d'effets généraux,

### Analyse « observé/attendu » des cas de suicide et de tentative de suicide

Une analyse « observé/attendu » des cas de suicide et de tentatives de suicide a été réalisée. Pour les cas observés, deux périodes à risques « extrêmes », respectivement de 1 et 3 mois après le début du traitement par varénicline, ont été définies. Le nombre de cas attendus s'est basé sur le taux brut annuel de décès par suicide (données INSERM, CepiDC, 2007-2008) et une estimation de l'incidence des tentatives de suicide (données INSERM, UPMC, InVS, 2007-2010) en France métropolitaine

Dans la première hypothèse (période à risque de 1 mois), le nombre observé de suicides dans le suivi national est similaire au nombre de suicides attendus. Dans l'autre hypothèse (période à risque de 3 mois), le nombre observé de suicides est 3,5 fois moins important que le nombre de suicides attendus.

De même, pour l'analyse « observé/attendu » des cas de tentative de suicide, selon l'hypothèse choisie, le nombre de tentatives de suicide sous varénicline observé dans le suivi national est entre 2 et 5,5 fois moins important que le nombre de tentatives de suicide attendu.

Ces deux analyses ne mettent pas en évidence d'excès de risque de suicide ou de tentative de suicide attribuable à CHAMPIX®, par rapport à celui existant dans la population générale en France.

Pendant, ces chiffres sont à interpréter avec prudence étant donné :

- que le nombre de patients exposés n'est qu'estimé à partir du nombre de boîtes d'initiation vendues,
- la sous-notification des effets indésirables médicamenteux,
- la sous-estimation du nombre de suicide en France (de l'ordre de 20 % [1]),
- l'augmentation du risque suicidaire dans la population de fumeurs (risque multiplié par 2 [2]).

#### Grossesses exposées à la varénicline

Cinq cas de fausses couches survenus entre 6 et 10 semaines d'aménorrhée ont été notifiés. Ils concernent des femmes âgées de 25 à 40 ans, dont 4 présentaient des antécédents de fausse couche.

Par ailleurs, les données colligées par le CRAT (centre de référence sur les agents tératogènes) et TERAPPEL (données des CRPV) révèlent 43 grossesses exposées à CHAMPIX®, dont 2 dossiers rétrospectifs.

Parmi ces grossesses, 42 correspondent à une exposition au 1<sup>e</sup> trimestre. Les évolutions rapportées sont :

- 2 fausses couches spontanées,
- 1 mort *in utero* à 10 SA,
- 1 grossesse extra-utérine,
- 2 interruptions volontaires de grossesse,
- 31 naissances dont 2 avec anomalie congénitale (1 dysplasie de la hanche et 1 AVC sylvien gauche) et 5 avec pathologie néonatale (1 bradycardie, 1 hypothermie, 1 détresse respiratoire [césarienne en urgence pour placenta prævia], 1 déshydratation [césarienne sur placenta prævia] et 1 léger strabisme),
- 5 évolutions étaient en cours ou inconnues.

La dernière grossesse concerne une exposition au 2<sup>e</sup> trimestre sans pathologie néonatale observée.

#### Taux de notification

Au cours de la période considérée (jusqu'à fin décembre 2010), il a été estimé, à partir du nombre de boîtes d'initiation de traitement vendues, que 1 078 910 patients ont été exposés à la varénicline. Les chiffres de ventes se stabilisent autour de 20 000 boîtes d'initiation/mois.

Le taux de notification des cas graves jusqu'au 31 décembre 2010 est de 3,5/10 000 patients traités. Le taux de notification des effets psychiatriques graves est de 2/10 000 et le taux de notification des suicides de 0,12/10 000.

#### **4 – Analyse synthétique de la littérature :**

Une recherche dans Medline le 03 février 2011 (varenicline AND Adverse effects) a permis de retrouver 195 références.

Parmi les plus récentes :

*Fagerström K, Gilljam H, Metcalfe M, Tonstad S, Messig M. Stopping smokeless tobacco with varenicline: randomised double blind placebo controlled trial. Br Med J 2010;341:c6549*

Etude randomisée : varénicline 1 mg (213 patients) vs placebo (218 patients) traités pendant 12 semaines puis suivis pendant 14 semaines. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont les troubles neuropsychiatriques, les troubles gastro-intestinaux et les troubles généraux.

*Tonstad S, Davies S, Flammer M, Russ C, Hughes J. Psychiatric adverse events in randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials of varenicline: a pooled analysis. Drug Saf 2010;33:289-301*

Méta-analyse de 10 études randomisées varénicline vs placebo. Au total, 3 091 patients sont traités par varénicline et 2 005 patients par placebo. Les patients avec pathologie psychiatrique en cours ont été exclus. Cette étude révèle :

- des troubles psychiatriques (hors troubles du sommeil) : 10,7 % sous varénicline vs 9,7 % sous placebo (NS)
- des troubles du sommeil : varénicline vs placebo : RR = 1,70 (IC95 % 1,50 – 1,92).

Aucune idée ou comportement suicidaire n'a été rapporté dans les 10 études randomisées.

*Moore TJ, Glenmullen J, Furberg CD. Prescription drugs associated with reports of violence towards others. PLoS One 2010;5:e15337.*

Cet article a analysé le nombre de comportements violents signalés dans la base de données de la FDA de 2004 à septembre 2009 et montre que la varénicline est le médicament le plus fréquemment cité pour les cas de comportement agressif.

---

1 Jouglu E et al. Epidémiologie et histoire de la prévention du suicide. ADSP 2003;45:31-62

2 Hughes JR et al. Smoking and suicide: a brief overview. Drug Alcohol Depend 2008 Dec 1;98(3):169-78

Enfin, il est à noter la publication début 2011 de plusieurs articles dans des journaux « généralistes » informant du dépôt d'environ 1200 plaintes aux USA par des patients traités par la varénicline et ayant présenté des manifestations suicidaires.

#### **5 – Conclusions du rapporteur :**

Au 31 décembre 2010, après presque 4 ans de commercialisation, on constate que les ventes de CHAMPIX® et le taux de notification d'effets indésirables graves se stabilisent depuis le début de l'année 2009.

La nature des effets indésirables notifiés est superposable aux bilans précédents, avec prépondérance des effets psychiatriques, et parmi ceux-ci des manifestations suicidaires. Les données recueillies ne permettent cependant pas de faire la part entre le rôle du sevrage tabagique, celui de CHAMPIX® et celui du terrain dans la survenue de ces manifestations.

Une analyse « attendu/observé » des suicides et tentatives de suicide ne met pas en évidence un excès de risque des patients traités par la varénicline.

Par ailleurs, il n'existe pas de signal portant sur les autres classes organes. Après les troubles psychiatriques, les effets graves cardiovasculaires sont les plus fréquemment rapportés (12 %, dans une population à risque), suivis des effets neurologiques (10 %) puis des effets gastro-intestinaux (5 %).

De même, le bilan disponible des grossesses exposées en France ne montre pas de signal particulier.

Au total, le suivi national à près de 4 ans de commercialisation confirme les bilans précédents et montre une stabilisation de la notification spontanée, aussi bien quantitativement que qualitativement.

#### **6 – Conclusion du comité technique de pharmacovigilance :**

Après presque 4 ans de commercialisation de CHAMPIX®, les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés sont des effets psychiatriques. Aucun nouveau signal n'est apparu.

Néanmoins, au vu des articles récemment publiés concernant les comportements auto- et hétéro-agressifs, il est demandé au CRPV rapporteur de compléter ce point par l'analyse de l'ensemble des cas neuropsychiatriques graves et non graves issus du laboratoire ou des CRPV.

Par ailleurs, des estimations des nombres de cas de suicides et de tentatives de suicides attendus/observés, tenant compte de la durée d'exposition à la varénicline devront être calculées.

Les résultats de ce bilan feront l'objet d'une présentation lors d'une prochaine Commission nationale de pharmacovigilance. A cette occasion, les résultats de la demande non-urgente danoise d'informations en 50 pharmacovigilance (NUI) relative aux comportements agressifs sous CHAMPIX® seront également présentés.

#### **7 – Données complémentaires des laboratoires Pfizer :**

Les laboratoires Pfizer sont en accord avec les données présentées. Selon les laboratoires Pfizer :

- les essais cliniques actuellement en cours n'ont pas mis en évidence de nouveau signal et le suivi des effets indésirables psychiatriques (notamment les suicides, les tentatives de suicide et les comportements agressifs) n'a pas montré de risque particulier. Néanmoins, ces effets indésirables continuent à faire l'objet d'une surveillance.
- des études chez des patients avec ou sans antécédents psychiatriques ont été récemment finalisées, sont en cours ou vont bientôt débuter (notamment une étude chez environ 8 000 patients dont les résultats seraient attendus vers 2017).
- l'affinité de la varénicline pour des récepteurs autres que les récepteurs nicotiques serait très faible, rendant la relation entre la varénicline et la survenue des effets indésirables psychiatriques peu claire,
- 80 cas d'exposition au cours de la grossesse ont été colligés dans les registres européens ; aucune analyse n'est disponible pour l'instant (données attendues pour 2015 – 2017).

#### **8 – Discussion de la Commission nationale de pharmacovigilance :**

Sur la base de ce suivi national à 46 mois, les membres de la commission prennent acte :

- d'un profil de sécurité d'emploi conforme à celui attendu et actuellement bien décrit dans le RCP
- de l'absence d'effet indésirable inattendu grave et nouveau identifié
- des difficultés à distinguer la responsabilité de CHAMPIX® de celle liée à la consommation de tabac ou au sevrage tabagique, notamment dans la survenue des effets cardiovasculaires et des effets neuropsychiatriques.
- de la compilation des réponses européennes à la NUI danoise relative aux comportements agressifs sous varénicline (réponse de 22 états membres colligeant 494 cas). Les taux de notification demeurent faibles au sein de l'UE et les cas notifiés concernent surtout l'Irlande ( $1.5 \times 10^{-4}$ ), le Royaume-Uni



( $3.2 \times 10^{-4}$ ), et la France ( $9 \times 10^{-6}$ ), sachant que ces données doivent être interprétées avec prudence au vu de l'hétérogénéité de la notification spontanée au sein de l'UE.

Un des membres de la commission a toutefois proposé d'envisager la mise en place d'une étude épidémiologique de type cas-temoins permettant d'évaluer le risque de comportement suicidaire ou agressif sous CHAMPIX®, sans attendre les résultats des études en cours. En écho à cette proposition méthodologique, d'autres membres de la commission ont alors proposé que l'avis du groupe PGR-PEPI soit demandé.

**9 – Conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance :**

La commission propose à l'unanimité que le suivi national de pharmacovigilance de CHAMPIX®, ciblé sur la surveillance des effets psychiatriques graves et non graves et des cas de décès soit maintenu.

Le prochain point concernant le suivi national de pharmacovigilance de CHAMPIX® sera effectué dans un an.