Lors de sa réunion mensuelle qui s'est tenue du 10 au 13 juin 2014 à Londres, le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a discuté des réévaluations de la bromocriptine dans l'inhibition de la lactation, des spécialités administrées par voie orale contenant de la méthadone et de la povidone en tant qu'excipient et de l'ibuprofène utilisé à fortes doses.

Bromocriptine dans l'inhibition de la lactation

La **bromocriptine** [1] est indiquée dans l'inhibition de la lactation pour raison médicale dans le post-partum immédiat ou tardif. En France, deux spécialités (Parlodel, inhibition de la lactation et Bromocriptine Zentiva, inhibition de la lactation) dosées à 2,5 mg sont commercialisées dans cette indication.
A la suite de la réévaluation de la bromocriptine dans cette indication au niveau national [2] , l'ANSM a souhaité porter cette question au niveau européen en raison des effets indésirables rares mais parfois graves au niveau cardiovasculaire, neurovasculaire ou psychiatrique et dans une indication où il s'agit de mettre un terme à un mécanisme physiologique.

Les réponses des laboratoires ont été analysées par les Pays-Bas et la France et ont été discutées pour la première fois au cours de la réunion du PRAC de juin 2014.

Au vu des données analysées, la survenue d'effets indésirables rares mais graves, tels que cardiovasculaires, neurovasculaires ou psychiatriques ne peut pas être exclue. Afin de pouvoir mettre en place les mesures de minimisation de risque adéquates, en particulier quant à l'indication précise et aux messages de précautions d'emploi à renforcer, une liste complémentaire de questions a été élaborée.

Le sujet sera de nouveau abordé au PRAC de juillet 2014.

Dans l'attente des conclusions de la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque de ces m

Réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités administrées par voie orale contenant de la méthadone et de la povidone en tant qu'excipient

Le PRAC a débuté, en avril 2014, à l'initiative de la Norvège, une réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments administrés par voie orale contenant de la **méthadone** et

de la
povidone
en tant qu'excipient. La méthadone commercialisée en France n'est pas concernée par cet arbitrage puisqu'elle ne contient pas de povidone.

Les médicaments à base de méthadone sont indiqués dans le traitement substitutif des pharmacodépendances aux opiacés. Ils sont administrés par voie orale.

Des cas d'insuffisance rénale incluant des décès et survenus dans un contexte de mésusage par injection intraveineuse de Méthadone Martindale (non autorisée en France) ont été rapportés en Norvège au cours des derniers mois. A la biopsie, des dépôts de povidone (excipient présent dans la méthadone Martindale) ont été retrouvés au niveau rénal chez tous les patients. La Norvège a décidé de suspendre l'AMM de ce médicament et de débuter une réévaluation européenne.
Le périmètre de l'arbitrage a été fixé à la réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments administrés par voie orale contenant de la méthadone et de la povidone en tant qu'excipient.

Les premières discussions ont eu lieu au PRAC du mois de juin. Afin de clarifier certaines incertitudes demeurant sur l'impact clinique d'éventuels dépôts de povidone et sur une éventuelle variabilité de cet impact en fonction du poids moléculaire de la povidone utilisée, une liste complémentaire de questions à destination des laboratoires a été établie.

Les prochaines discussions et la finalisation de la procédure de réévaluation est prévue pour le PRAC de juillet.

Initiation de la réévaluation des données sur le risque cardiovasculaire des médicaments contenant de l'ibuprofène utilisé à fortes doses

A la demande de l'Agence du médicament du Royaume-Uni (MHRA), le PRAC a débuté une réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de l'**ibuprofène** utilisés à fortes doses (2 400 mg par jour) par voie orale
[3]
chez l'adulte.

Depuis 2006, les autorités sanitaires européennes explorent le profil de sécurité cardiovasculaire de l'ensemble de la classe des Anti-inflammatoires Non Stéroidiens (AINS) aboutissant, le cas échéant, à des nouvelles contre-indications ou mises en garde. Dans le contexte de cette revue systématique, une méta-analyse faite sur plus de 600 essais cliniques utilisant des AINS [4] a suggéré que le risque cardiovasculaire associé à de fortes doses de diclofénac et d'ibuprofène pouvait être similaire à celui décrit pour les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2) appelés coxibs.
A partir de ces données, le PRAC avait débuté une première réévaluation du rapport bénéfice/risque pour les médicaments contenant du diclofénac, dont la décision a été rendue par la Commission européenne en septembre 2013. De même, le MHRA a demandé au PRAC que soit débutée une réévaluation similaire pour les médicaments contenant de l'ibuprofène utilisé à fortes doses.

L'ibuprofène est l'un des médicaments les plus utilisés pour la prise en charge de la douleur, de l'inflammation ou de la fièvre, et dont le profil de sécurité aux doses usuelles est bien établi.

L'évaluation du risque cardiovasculaire concerne seulement l'ibuprofène utilisé à fortes doses (2 400 mg par jour) pris lors de traitements prolongés et correspondant à des doses anti inflammatoires.

Les doses d'ibuprofène utilisées chez l'adulte en traitement ponctuel à visée antalgique (doses plus faibles de 200 mg à 1 200 mg maximum par jour), correspondant à l'utilisation majoritaire des médicaments contenant de l'ibuprofène, ne sont pas concernées par cette réévaluation ; les données disponibles ne semblant pas mettre en évidence à ce jour un risque tel que décrit pour les fortes doses.

Cette réévaluation concerne également les données d'interaction entre l'aspirine à faibles doses (indiquée dans la prise en charge des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux) et l'ibuprofène, afin d'évaluer si l'information à destination des professionnels de santé et des patients est suffisante et adaptée.

Les premières discussions sur cette réévaluation sont prévues au PRAC du mois de décembre 2014.

Dans l'attente des résultats de cette réévaluation européenne, il est recommandé aux patients de

Lire aussi

- Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 10-13 June 2014

---

[1] Les indications dans l'hyperprolactinémie ou dans la maladie de Parkinson ne sont pas concernées par cette réévaluation européenne.

[2] Voir le compte-rendu de la commission de suivi du bénéfice/risque du 30 avril 2013.

[3] Les spécialités à usage cutané (crème, gel, spray, patchs) ne sont pas concernées par cette revue des données en raison du faible passage de la molécule dans la circulation générale lors d'un usage local.

[4] Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. The Lancet - 30 May 2013