



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 décembre 2016

phénobarbital

KANEURON 5,4 POUR CENT, solution buvable en gouttes

1 flacon de 30 ml (CIP : 34009 305 549 6 8)

Laboratoire SERB

Code ATC	N03AA02 (Antiépileptiques, barbituriques et dérivés)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« <u>Chez l'adulte</u> : • soit en monothérapie, • soit en association à un autre traitement antiépileptique : - Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques. - Traitement des épilepsies partielles : crise partielles avec ou sans généralisation secondaire. <u>Chez l'enfant</u> : • soit en monothérapie, • soit en association à un autre traitement antiépileptique : - Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques. - Traitement des épilepsies partielles : crise partielles avec ou sans généralisation secondaire. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 10 décembre 1997 Rectificatif de l'AMM en date du 30/01/2014, du 20/03/2014 et du 1805/2016 (cf. partie 04.2 et « Annexe »).	
Conditions de prescription et de délivrance	Liste II	
Classification ATC	2015 N N03 N03A N03AA N03AA02	Système nerveux Antiépileptiques Antiépileptiques Barbituriques et dérivés phénobarbital

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2011 par tacite reconduction.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 19 octobre 2011, la Commission a considéré que le service médical rendu de KANEURON était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Chez l'adulte :

- soit en monothérapie,
- soit en association à un autre traitement antiépileptique :
 - Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques.
 - Traitement des épilepsies partielles : crise partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Chez l'enfant :

- soit en monothérapie,
- soit en association à un autre traitement antiépileptique :
 - Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques.
 - Traitement des épilepsies partielles : crise partielles avec ou sans généralisation secondaire. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/08/2007 au 10/04/2012).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (rectificatifs du 20/03/2014 et du 18/05/2016) et ont principalement concernées les rubriques :

- « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout selon les recommandations du PhVWP du risque d'idées et comportements suicidaires et du risque de réactions dermatologiques sévères ;
- « 4.6. Grossesse et allaitement » : harmonisation des informations pour toutes les spécialités contenant du phénobarbital suite à l'évaluation de nouvelles données cliniques et précliniques (notamment issues des essais cliniques, de la pharmacovigilance et de la littérature) relatives à l'utilisation du phénobarbital pendant la grossesse ;
- « 4.8. Effets indésirables » : ajout selon les recommandations du PhVWP des effets indésirables « syndrome de Stevens-Johnson » et « nécrolyse épidermique toxique (appelée également syndrome de Lyell) » à une fréquence très rare et ajout des effets indésirables « diminution de la densité minérale osseuse », « ostéopénie », « ostéoporose » et « fractures » chez les patients traités au long cours par KANEURON.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2016), KANEURON a fait l'objet de 1 044 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

D'après les données de vente GERS, 948 unités de la spécialité KANEURON ont été vendues à l'hôpital et 6 609 en ville en 2015, soit un total de 7 557 unités vendues.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'épilepsie et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1,2,3,4}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 19/10/2011, la place de KANEURON dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ National Institute for health and Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Jan. 2012.

² American Epilepsy Society. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. Epilepsy Currents.2015

³ Société française de neurologie. Recommandations de Bonnes pratiques, Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte.2014

⁴ Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia.2013;54(3):551-563

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 19/10/2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► Les crises épileptiques sont des symptômes liés à des affections très hétérogènes. L'épilepsie, définie par la répétition, en général spontanée, à moyen et à long termes de ces crises peut entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient. Les diverses formes d'épilepsie sont des affections graves.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen.

► Il existe des alternatives thérapeutiques, efficaces et mieux tolérées.

► La place des spécialités à base de phénobarbital sous formes orales dans la stratégie thérapeutique est limitée :

- au traitement de recours en cas de contrôle insuffisant des crises par les antiépileptiques actuellement utilisés en première intention,
- et au traitement des patients traités depuis longtemps par phénobarbital et bien équilibrés, pour lesquels il n'y a pas lieu de modifier le traitement.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KANEURON reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Annexe

Tableau comparatif du RCP de la spécialité KANEURON (rectificatifs du 30/01/2014, du 20/03/2014 et du 18/05/2016).

RCP en vigueur avant le 30 janvier 2014	RCP en vigueur depuis le 18 mai 2016
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u> [...] <u>Précautions d'emploi</u> L'administration de phénobarbital sera interrompue en cas de manifestations d'hypersensibilité, d'atteinte cutanée ou hépatique. Diminuer éventuellement la posologie chez les insuffisants rénaux, les insuffisants hépatiques (surveillance biologique car risque d'encéphalopathie hépatique), les sujets âgés et les éthyliques. Ce médicament contient 93 mg d'alcool pour 10 gouttes. Il doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant de maladies du foie, d'alcoolisme, de même que chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 12 ans. L'absorption de boissons alcoolisées est formellement déconseillée pendant le traitement. Chez l'enfant soumis au traitement par le phénobarbital au long cours, adjonction d'un traitement prophylactique du rachitisme: vit. D2 (1200 à 2000 UI/j) ou 25 OH.-vit. D3.	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u> [...] <u>Risque suicidaire</u> Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés versus placebo portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour le phénobarbital. Par conséquent, les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients (et leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue d'idées et de comportements suicidaires. <u>Précautions d'emploi</u> L'administration de phénobarbital sera interrompue en cas de manifestations d'hypersensibilité, d'atteinte cutanée ou hépatique. Diminuer éventuellement la posologie chez les insuffisants rénaux, les insuffisants hépatiques (surveillance biologique car risque d'encéphalopathie hépatique), les sujets âgés et les éthyliques. Ce médicament contient 93 mg d'alcool pour 10 gouttes. Il doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant de maladies du foie, d'alcoolisme, de même que chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 12 ans. L'absorption de boissons alcoolisées est formellement déconseillée pendant le traitement. Chez l'enfant soumis au traitement par le phénobarbital au long cours, adjonction d'un traitement prophylactique du rachitisme: vit. D2 (1200 à 2000 UI/j) ou 25 OH.-vit. D3. <u>Réactions dermatologiques sévères</u> Des réactions dermatologiques sévères et parfois fatales incluant des nécrolyses épidermiques toxiques (appelées également syndrome de Lyell) et des syndromes de Stevens-Johnson (SJS) ont été rapportées très rarement avec KANEURON. Les patients devront être informés des signes et symptômes et devront surveiller étroitement toute

RCP en vigueur avant le 30 janvier 2014	RCP en vigueur depuis le 18 mai 2016
	réaction cutanée. Le risque de survenue de SJS ou de syndrome de Lyell est plus élevé en début de traitement. Si des signes ou symptômes évocateurs d'un SJS ou d'un syndrome de Lyell apparaissent (par exemple éruption cutanée progressive, souvent associée à des bulles ou à des lésions des muqueuses), KANEURON doit être arrêté immédiatement. Les meilleurs résultats lors de la prise en charge d'un SJS ou d'un syndrome de Lyell sont liés à un diagnostic précoce et à un arrêt immédiat du médicament suspecté. L'arrêt précoce du médicament est associé à un meilleur pronostic. Si le patient a développé un SJS ou un syndrome de Lyell sous phénobarbital, aucun médicament contenant du phénobarbital ne devra être réintroduit chez ce patient, et ce tout au long de sa vie.
4.6. Grossesse et allaitement Grossesse <u>Risque lié aux antiépileptiques :</u> Tous épileptiques confondus, il a été montré que dans la descendance des femmes épileptiques traitées, le taux global de malformations est de 2 à 3 fois supérieur à celui (3 % environ) de la population générale; bien qu'on constate une augmentation du nombre d'enfants malformés avec la polythérapie, la part respective des traitements et de la maladie n'a pas été réellement établie. Les malformations le plus souvent rencontrées sont des fentes labiales et des malformations cardio-vasculaires. L'interruption brutale du traitement antiépileptique peut entraîner pour la mère une aggravation de la maladie préjudiciable au fœtus. <u>Risque lié au phénobarbital :</u> • Chez l'animal: l'expérimentation met en évidence un effet tératogène; • Dans l'espèce humaine: pour le phénobarbital, les résultats des différentes études sont contradictoires. Cependant, le risque tératogène, lors d'exposition au 1er trimestre s'il existe, apparaît très faible. Compte tenu de ces données: • chez une femme épileptique traitée par le phénobarbital, il ne semble pas légitime de déconseiller une conception; • si une grossesse est envisagée, c'est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement antiépileptique; • pendant la grossesse, un traitement antiépileptique efficace par le phénobarbital ne doit pas être interrompu.	4.6. Grossesse et allaitement Femmes en âge de procréer Le phénobarbital ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique moins tératogène. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement (voir rubrique 4.5). Si une grossesse est envisagée le recours à d'autres thérapeutiques moins tératogènes en vue de cette grossesse doit être envisagé. Grossesse Risques liés à l'épilepsie et aux antiépileptiques: Un avis médical doit être donné aux femmes en âge de procréer. Le traitement antiépileptique doit être réévalué lorsqu'une femme envisage une grossesse. Chez les femmes traitées pour une épilepsie, un arrêt brutal du traitement antiépileptique doit être évité car cela peut entraîner la réapparition de crises dont les conséquences pour la mère et le fœtus peuvent être graves. Une monothérapie doit être utilisée chaque fois que possible. En effet, une polythérapie avec plusieurs antiépileptiques peut être associée à un risque plus élevé de malformations congénitales qu'une monothérapie. Le risque lié à la polythérapie varie en fonction des antiépileptiques co-administrés et est, en particulier, plus important avec le valproate. Risques liés au phénobarbital : Chez l'animal: l'expérimentation effectuée sur une seule espèce (souris) met en évidence un effet tératogène de type fente palatine (voir rubrique 5.3). Dans l'espèce humaine: les données disponibles vont dans le sens d'une augmentation de l'incidence de malformations congénitales, en particulier de fentes labiales et/ou palatines, de malformations cardiovasculaires et d'hypospadias. Des dysmorphies faciales, microcéphalies, hypoplasies des ongles ont également été rapportées. Des données publiées suggèrent une relation dose-effet mais celle-ci reste à confirmer. Compte tenu de ces données, le phénobarbital ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique moins tératogène.

RCP en vigueur avant le 30 janvier 2014	RCP en vigueur depuis le 18 mai 2016
	Chez les femmes en âge de procréer : • Il est recommandé d'avoir recours à des alternatives thérapeutiques moins tératogènes; • En cas d'instauration d'un traitement par phénobarbital : - o on s'assurera que la femme en âge de procréer n'est pas enceinte - o les patientes doivent être informées des risques de l'utilisation de phénobarbital pendant la grossesse - o les patientes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 45 jours après l'arrêt du traitement. En raison du caractère inducteur enzymatique du phénobarbital, le traitement par KANEURON peut conduire à un échec des contraceptifs oraux contenant des œstrogènes et/ou de la progestérone, une autre méthode efficace de contraception doit donc être utilisée (voir rubrique 4.5).
Nouveau-né : Les antiépileptiques, particulièrement le phénobarbital, ont pu provoquer: • parfois, un syndrome hémorragique dans les 24 premières heures de la vie chez le nouveau-né de mère traitée. Une prévention par la vitamine K1 10 à 20 mg/24 heures per os chez la mère dans le mois précédant l'accouchement et un apport adapté au moment de la naissance chez le nouveau-né (1 à 10 mg en une injection IV) semblent	Si une femme envisage une grossesse et chez la femme enceinte : • Une visite préconceptionnelle est recommandée • L'arrêt du traitement doit être envisagé sauf en l'absence d'alternative thérapeutique moins tératogène • La patiente doit être pleinement informée des risques • Si le traitement par phénobarbital devait absolument être maintenu pendant la grossesse : - o il est recommandé d'utiliser la dose minimale efficace - o l'efficacité d'une supplémentation en acide folique n'est pas étayée à ce jour chez les femmes exposées au phénobarbital en cours de grossesse. Toutefois compte tenu de son effet bénéfique dans d'autres situations, celle-ci peut être proposée avant et pendant la grossesse - o en cas d'exposition pendant la grossesse, une surveillance prénatale spécialisée orientée sur les malformations décrites ci-dessus doit être instaurée afin de détecter la survenue de malformations. Le dépistage des malformations sera identique que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique. Nouveau-né Les antiépileptiques, particulièrement le phénobarbital, ont pu provoquer: • Parfois, un syndrome hémorragique dans les 24 premières heures de la vie chez le nouveau-né de mère traitée. Une prévention par la vitamine K1 10 à 20 mg /24 heures per os chez la mère dans le mois précédant l'accouchement et un apport adapté au moment de la naissance chez le nouveau-né (1 à 10 mg en une injection IV)

RCP en vigueur avant le 30 janvier 2014	RCP en vigueur depuis le 18 mai 2016
efficaces. • rarement: un syndrome de sevrage modéré (mouvements anormaux, succion inefficace). Allaitement Déconseillé car possibilité d'une mauvaise courbe pondérale, de sédation et de difficulté de succion dans la période immédiatement néonatale.	semblent efficaces. • Des symptômes liés à l'imprégnation du nouveau-né par le phénobarbital, notamment une sédation, une hypotonie et une mauvaise succion. • Rarement : un syndrome de sevrage modéré (mouvements anormaux, succion inefficace). Allaitement Déconseillé, car possibilité de sédation pouvant entraîner des difficultés de succion à l'origine d'une mauvaise courbe pondérale dans la période immédiatement néonatale.
4.8. Effets indésirables • Somnolence en début de journée. • Réveil difficile avec parfois difficultés pour articuler. • Troubles de la coordination et de l'équilibre. • Rarement vertiges et céphalées. • Réactions allergiques cutanées le plus souvent sous forme d'éruptions maculo-papuleuses morbiliforme ou scarlatiniformes. • Possibilité de réactions cutanées graves incluant de très rares cas de syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson. • Effets hépatiques: une augmentation isolée de la gammaglutamyltranspeptidase est liée au caractère inducteur enzymatique hépatique des barbituriques. En règle générale, cette augmentation est sans signification clinique. Une élévation, isolée et modérée d'une transaminase et/ou des phosphatases alcaline est très occasionnellement observée. De très rares cas d'hépatites sont également décrits. • Syndrome d'hypersensibilité: des réactions d'hypersensibilité multisystémique avec le plus souvent fièvre, éruption cutanée, éosinophilie ont été rapportées. L'existence de rares cas de réactions croisées entre le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine doit rendre prudent le remplacement de phénobarbital par l'une ou l'autre des molécules. • Arthralgies (syndrome épaule-main ou « rhumatisme gardénalique »).	4.8. Effets indésirables • Somnolence en début de journée. • Réveil difficile avec parfois difficultés pour articuler. • Troubles de la coordination et de l'équilibre. • Rarement vertiges et céphalées. • Réactions allergiques cutanées le plus souvent sous forme d'éruptions maculo-papuleuses morbiliforme ou scarlatiniformes. • Effets indésirables cutanés graves : syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (appelée également syndrome de Lyell) ont été rapportés très rarement (voir rubrique 4.4). • Effets hépatiques: une augmentation isolée de la gammaglutamyltranspeptidase est liée au caractère inducteur enzymatique hépatique des barbituriques. En règle générale, cette augmentation est sans signification clinique. Une élévation, isolée et modérée d'une transaminase et/ou des phosphatases alcaline est très occasionnellement observée. De très rares cas d'hépatites sont également décrits. • Syndrome d'hypersensibilité: des réactions d'hypersensibilité multisystémique avec le plus souvent fièvre, éruption cutanée, éosinophilie ont été rapportées. L'existence de rares cas de réactions croisées entre le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine doit rendre prudent le remplacement de phénobarbital par l'une ou l'autre des molécules. • Arthralgies (syndrome épaule-main ou « rhumatisme gardénalique »). • Une diminution de la densité minérale osseuse, une ostéopénie, une ostéoporose et des fractures ont été rapportées chez des patients traités au long court par KANEURON 5,4 pour cent, solution buvable en gouttes. Le mécanisme par lequel KANEURON 5,4 pour cent, solution buvable en gouttes affecte le

RCP en vigueur avant le 30 janvier 2014	RCP en vigueur depuis le 18 mai 2016
• Troubles de l'humeur. • Anémie mégaloblastique par carence en acide folique. • La prise prolongée de phénobarbital (100 mg/j pendant 3 mois) peut entraîner l'apparition d'un syndrome de dépendance. Les effets graves intéressant les systèmes hépatique et/ou dermatologique ainsi que les réactions d'hypersensibilité imposent l'arrêt du traitement.	métabolisme osseux n'a pas été identifié. • Troubles de l'humeur. • Anémie mégaloblastique par carence en acide folique. • La prise prolongée de phénobarbital (100 mg/j pendant 3 mois) peut entraîner l'apparition d'un syndrome de dépendance. Les effets graves intéressant les systèmes hépatique et/ou dermatologique ainsi que les réactions d'hypersensibilité imposent l'arrêt du traitement. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (Site internet: www.ansm.sante.fr).
6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur Flacon (verre brun de type III) de 30 ml, fermé par un bouchon (polyéthylène) avec capsule compte-gouttes (polyéthylène). Pipette-doseuse graduée en volume à 0.5ml et 1 ml et en gouttes à 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 et 80 gouttes constituée d'un corps (polystyrène et d'un piston polyéthylène basse densité).	6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur Flacon (verre brun de type III) de 30 ml, fermé par un bouchon (polyéthylène) avec capsule compte-gouttes (polyéthylène). Pipette-doseuse graduée en gouttes à 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 et 80 gouttes constituées d'un corps (polyéthylène basse densité) et d'un piston (polystyrène).