

Lettre aux professionnels de santé

Pharmacovigilance et la sécurité d'emploi du buflomédil.

Lettre destinée aux professionnels de santé :

médecins généralistes, cardiologues, angiologues, urgentistes, internistes, chirurgiens vasculaires, rhumatologues, ophtalmologistes, ORL, services des grands brûlés, plasticiens, néphrologues et pharmaciens d'hôpitaux et d'officine.

Madame, Monsieur

L'Afssaps en accord avec les laboratoires commercialisant le buflomédil souhaite vous communiquer des informations importantes conduisant au retrait de l'autorisation de mise sur le marché du dosage 300 mg comprimé, et à des modifications importantes apportées aux Résumés des Caractéristiques des Produits des formes orales et injectables des spécialités à base de buflomédil.

Le buflomédil est un médicament vasodilatateur périphérique commercialisé sous deux formes galéniques depuis 1976 :

- La forme orale (comprimés dosés à 150 mg et 300 mg) dont les indications étaient le traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2), et l'amélioration du phénomène de Raynaud.
- La forme injectable (solution injectable en ampoule dosée à 50 mg/5 ml et solution injectable pour perfusion en poche dosée à 400 mg/120 ml à usage hospitalier) dont l'indication est le traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs chez les patients ayant un risque d'amputation et chez lesquels la revascularisation par chirurgie ou angioplastie a échoué, n'est pas réalisable, ou n'est pas indiquée après confrontation médico-radio-chirurgicale.

Deux enquêtes de pharmacovigilance et de toxicovigilance ont été réalisées à la suite de notifications de cas graves d'atteintes neurologiques (myoclonies, convulsions, état de mal épileptique) et cardiovasculaires (hypotension, troubles du rythme, arrêt cardiaque). Ces cas surviennent généralement lors de surdosages ou dans un contexte de mésusage de ce médicament à marge thérapeutique étroite (non respect des indications, contre-indications, ou absence d'adaptation posologique chez le sujet âgé, et l'insuffisant rénal), mais aussi en cas d'intoxication volontaire ou accidentelle. La plupart des cas d'intoxications volontaires sont survenus avec le dosage de 300 mg. La prise en charge de ces intoxications dont l'évolution peut être fatale, est rendue difficile en raison de la possibilité de survenue rapide et brutale des symptômes neurologiques et cardiaques après l'ingestion. Compte tenu de la facilité avec laquelle la dose toxique peut être atteinte avec la présentation de 300 mg, notamment en cas d'intoxication volontaire, le rapport bénéfice-risque de ce dosage a été jugé défavorable. Toutefois, ceci ne remet pas en cause la possibilité de prescrire buflomédil de 300 mg à 600 mg (posologie maximale recommandée) par jour dans le respect des indications et des contre-indications.

A la suite de la réévaluation du bénéfice-risque du buflomédil, je vous informe des mesures prises :

Forme orale

- Retrait de l'autorisation de mise sur le marché du dosage 300 mg comprimé
- Maintien sur le marché du dosage 150 mg dans la seule indication du traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2) ;
- Suppression de l'indication amélioration du phénomène de Raynaud ;
- Renforcement du résumé des caractéristiques :
 - o ajout de la notion de marge thérapeutique étroite ;
 - o contre-indication dans l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30ml/min) ;
 - o adaptation posologique dans l'insuffisance rénale légère à modérée comprise entre 30 et 80 ml/min (1 comprimé à 150 mg matin et soir) ;
 - o contrôle de la fonction rénale avant et régulièrement pendant le traitement ;
 - o rappel des effets indésirables neurologiques et cardiologiques liés au surdosage en cas de non respect de la posologie ou d'absence d'adaptation de la posologie chez l'insuffisant rénal.

Formes injectables : (ampoule dosée à 50 mg/5ml et perfusion en poche dosée à 400 mg/120ml à usage hospitalier).

- Maintien de leur autorisation de mise sur le marché dans leur indication actuelle du traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs chez les patients ayant un risque d'amputation et chez lesquels la revascularisation par chirurgie ou angioplastie a échoué, n'est pas réalisable, ou n'est pas indiquée après confrontation médico-radio-chirurgicale.
- Renforcement du résumé des caractéristiques :
 - o ajout de la notion de marge thérapeutique étroite ;
 - o contre-indication dans l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30ml/min) ;
 - o adaptation posologique dans l'insuffisance rénale légère à modérée (1 poche par jour maximum à perfuser en au moins 6 heures) ;
 - o contrôle de la fonction rénale avant et régulièrement pendant le traitement ;
 - o rappel des effets indésirables neurologiques et cardiologiques liés au surdosage en cas de non respect de la posologie ou d'absence d'adaptation de la posologie chez l'insuffisant rénal.

Le retrait de l'autorisation de mise sur le marché du dosage 300 mg comprimé aura lieu le 28 novembre 2006. Il sera accompagnée d'un rappel de tous les lots à cette date.

Vous trouverez en annexe, un tableau résumant les principales modifications apportées aux résumés des caractéristiques du produit. Les versions complètes des RCP seront disponibles le 28 novembre 2006 sur le site de l'Afssaps.

D'autre part, vous trouverez un tableau récapitulatif de tous les laboratoires titulaires des AMM des spécialités à base de buflomédil sur le marché.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet de l'Afssaps www.afssaps.sante.fr, ou dans le cahier complémentaire du Dictionnaire Vidal).

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, à l'assurance de ma considération distinguée.

Jean MARIMBERT

PRINCIPALES MODIFICATIONS APPORTEES AUX RCP

FORME ORALE : COMPRIME 150 MG	FORMES INJECTABLES POCHE POUR PERFUSION 400 MG/120ML ET AMPOULE 50 MG/5 ML
4.1 Indication	4.1 Indication
Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2).	Traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs chez les patients ayant un risque d'amputation et chez lesquels la revascularisation par chirurgie ou angioplastie a échoué, n'est pas réalisable ou n'est pas indiquée après confrontation médico-radio-chirurgicale.
4.2 Posologie et mode d'administration	4.2 Posologie et mode d'administration
En raison de la <u>marge thérapeutique étroite</u> du buflomédil, il est indispensable de mesurer la fonction rénale du patient et de respecter les posologies suivantes.	En raison de la <u>marge thérapeutique étroite</u> du buflomédil, il est indispensable de mesurer la fonction rénale du patient et de respecter les posologies suivantes.
Fonction rénale normale : 300 mg à 600 mg par jour en au moins 2 prises. La posologie maximale recommandée ne doit pas dépasser 600 mg par jour.	Fonction rénale normale : <i>Poche pour perfusion / ampoule injectable</i> <u>1 poche par jour maximum</u> / Voie IM ou IV <u>lente</u> : à perfuser en <u>au moins</u> 1 ampoule matin et soir, sans dépasser cette posologie. <u>3 heures.</u>
Insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 80 ml/mn*) : la posologie maximale quotidienne doit être impérativement réduite de moitié, soit 1 comprimé à 150 mg matin et soir. Chez ces patients, la posologie maximale quotidienne ne doit pas dépasser 300 mg.	Insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 80 ml/mn*) : <u>1 poche par jour maximum</u> à perfuser en <u>au moins 6 heures.</u>
Mesure de la fonction rénale : - mesure systématique de la créatinine sérique avant d'instaurer le traitement, - calcul de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft*, notamment chez les sujets de plus de 65 ans et chez les sujets de poids inférieur à 50 kg (voir rubrique 4.4).	Mesure de la fonction rénale : -mesure systématique de la créatinine sérique avant d'instaurer le traitement, - calcul de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft*, notamment chez les sujets de plus de 65 ans et chez les sujets de poids inférieur à 50 kg (voir rubrique 4.4).
4.3 Contre-indications	4.3 Contre-indications
insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn)	insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn)
4.4 Mise en garde et précaution d'emploi	4.4 Mise en garde et précaution d'emploi
Compte-tenu de la marge thérapeutique étroite du buflomédil, les posologies maximales doivent être respectées. En effet, le non respect de la posologie ou de l'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale peut entraîner un surdosage qui se manifeste par des effets neurologiques et cardiaques graves (voir rubriques 4.8 et 4.9).	Compte-tenu de la marge thérapeutique étroite du buflomédil, les posologies maximales doivent être respectées. En effet le non respect de la posologie peut entraîner un surdosage qui se manifeste par des effets neurologiques et cardiaques graves (voir rubriques 4.8 et 4.9).
Le buflomédil étant éliminé par le rein, la créatinine sérique doit être mesurée et la clairance de la créatinine calculée avant la mise en place du traitement. Ces deux paramètres seront contrôlés régulièrement : - au moins une fois par an chez les sujets présentant une fonction rénale normale ; - au moins deux fois par an chez les patients dont la créatininémie est à la limite supérieure de la normale, chez les sujets de plus de 65 ans et chez les sujets de poids inférieur à 50 kg (voir rubrique 4.2).	Le buflomédil étant éliminé par le rein, la créatinine sérique doit être mesurée et la clairance de la créatinine calculée avant la mise en place du traitement. Ces deux paramètres seront contrôlés régulièrement : - au moins une fois par an chez les sujets présentant une fonction rénale normale ; - au moins deux fois par an chez les patients dont la créatininémie est à la limite supérieure de la normale, chez les sujets de plus de 65 ans et chez les sujets de poids inférieur à 50 kg (voir rubrique 4.2).
Ne pas effectuer d'administration simultanée de buflomédil par voie injectable pendant toute la durée du traitement.	Ne pas effectuer d'administration simultanée de buflomédil par voie orale pendant toute la durée du traitement.
4.8 Effets indésirables	4.8 Effets indésirables
Des effets indésirables graves notamment neurologiques et cardiaques peuvent survenir en cas de surdosage (voir rubrique 4.9) ou chez l'insuffisant rénal : signes neurologiques : convulsions, état de mal convulsif, myoclonies ; signes cardiovasculaires : tachycardie sinusale, hypotension artérielle, troubles du rythme ventriculaire graves, troubles de la conduction notamment intra-ventriculaire, pouvant évoluer vers un arrêt circulatoire.	Des effets indésirables graves notamment neurologiques et cardiaques peuvent survenir en cas de surdosage (voir rubrique 4.9) ou chez l'insuffisant rénal : signes neurologiques : convulsions, état de mal convulsif, myoclonies ; signes cardiovasculaires : tachycardie sinusale, hypotension artérielle, troubles du rythme ventriculaire graves, troubles de la conduction notamment intra-ventriculaire, pouvant évoluer vers un arrêt circulatoire.

4.9 Surdosage	4.9 Surdosage
<p>En cas de surdosage volontaire ou accidentel, des signes neurologiques à type de convulsions, état de mal convulsif, myoclonies peuvent survenir très rapidement (15 à 90 minutes) et être suivis d'une symptomatologie cardiovasculaire (en particulier tachycardie sinusale, hypotension artérielle, troubles du rythme ventriculaire graves, troubles de la conduction, notamment intra-ventriculaire). Ces signes peuvent évoluer vers un arrêt circulatoire.</p> <p>Ce tableau clinique est un tableau proche de celui d'une intoxication par antidépresseur imipraminique.</p> <p>Conduite à tenir : Hospitaliser <u>immédiatement</u> le malade dans un service spécialisé par transport médicalisé d'urgence. Mettre en place rapidement une surveillance neurologique et électrocardiographique continue, une assistance respiratoire ainsi que le traitement de l'intoxication.</p>	<p>En cas de surdosage volontaire ou accidentel, des signes neurologiques à type de convulsions, état de mal convulsif, myoclonies peuvent survenir très rapidement (15 à 90 minutes) et être suivis d'une symptomatologie cardiovasculaire (en particulier tachycardie sinusale, hypotension artérielle, troubles du rythme ventriculaire graves, troubles de la conduction, notamment intra-ventriculaire). Ces signes peuvent évoluer vers un arrêt circulatoire.</p> <p>Ce tableau clinique est un tableau proche de celui d'une intoxication par antidépresseur imipraminique.</p> <p>Conduite à tenir : Hospitaliser <u>immédiatement</u> le malade dans un service spécialisé par transport médicalisé d'urgence. Mettre en place rapidement une surveillance neurologique et électrocardiographique continue, une assistance respiratoire ainsi que le traitement de l'intoxication.</p>

LABORATOIRES TITULAIRES D'AMM	NOM DE LA SPECIALITE COMMERCIALISEE* Code CIP
CEPHALON	FONZYLANE® 150 mg, comprimé pelliculé – CIP 346 595-2 (B/20) FONZYLANE® 300 mg, comprimé pelliculé – CIP 346 594-6 (B/10) FONZYLANE® 50 mg/5 ml, solution injectable en ampoule CIP 346 596-9 : 5 ml en ampoule (verre) ; (B/2) FONZYLANE® 400 mg / 120 ml, solution injectable pour perfusion en poche (usage hospitalier) – CIP 557 525-4 : 120 ml en poche (PVC) ; (B/10)
MERCK Génériques	BUFLOMEDIL MERCK 150 mg, comprimé pelliculé – CIP 343 084-7 : 20 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC). BUFLOMEDIL MERCK 300 mg, comprimé pelliculé – CIP 347 408-1 : 10 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC).
Laboratoire QUALIMED	BUFLOMEDIL QUALIMED 150 mg, comprimé pelliculé – CIP 363 310-2 : 20 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC). BUFLOMEDIL QUALIMED 300 mg, comprimé pelliculé – CIP 363 311-9 : 10 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC).
ZYDUS FRANCE	BUFLOMEDIL ZYDUS 150 mg, comprimé – CIP 352 842-8 (B/20) BUFLOMEDIL ZYDUS 300 mg, comprimé – CIP 352 843-4 (B/10)
SANDOZ	BUFLOMEDIL Sandoz 150 mg, comprimé – CIP 365 974-5 (B/20) BUFLOMEDIL GNR 150 mg, comprimé – CIP 352 686-6 (B/20) BUFLOMEDIL G GAM 150 mg, comprimé pelliculé – CIP 352 698-4 (B/20) BUFLOMEDIL Sandoz 300 mg, comprimé – CIP 365 832-6 (B/10) BUFLOMEDIL GNR 300 mg, comprimé – CIP 352 689-5 (B/10) BUFLOMEDIL G GAM 300 mg, comprimé pelliculé – CIP 352 699-0 (B/10)
Laboratoire RPG Ranbaxy Pharmacie Génériques	BUFLOMEDIL RPG 150 mg, comprimé – CIP 354 049.3 (B/20) BUFLOMEDIL RPG 300 mg, comprimé – CIP 354 050.1 (B/10)
TEVA CLASSICS	BUFLOMEDIL TEVA® 150 mg, comprimé pelliculé - CIP 362 676-3 (B/20) BUFLOMEDIL TEVA® 300 mg, comprimé pelliculé – CIP 362 678-6 (B/10)
EGLABO Laboratoires EuroGenerics	BUFLOMEDIL EG 150 mg, comprimé pelliculé – CIP 360 004-8 (B/20) BUFLOMEDIL EG 300 mg, comprimé pelliculé – CIP 360 005-4 (B/10)
BIOGARAN	BUFLOMEDIL BIOGARAN 150 mg, comprimé pelliculé – CIP 351 537-7 (B/20) BUFLOMEDIL BIOGARAN 300 mg, comprimé pelliculé – CIP 351 538-3 (B/10)
ARROW GENERIQUES	BUFLOMEDIL ARROW 150 mg, comprimé – CIP 357 427-9 (B/20) BUFLOMEDIL ARROW 300 mg, comprimé – CIP 357 437-4 (B/10)
WINTHROP MEDICAMENTS	BUFLOMEDIL IREX® 150 mg comprimé – CIP 353 856-2 (B/20) BUFLOMEDIL IREX® 300 mg comprimé – CIP 354 048-7 (B/10)

* D'autres spécialités ayant une autorisation de mise sur le marché existent mais ne sont pas mentionnées dans ce tableau, car non commercialisées.