

Actualités en Pharmacovigilance 2011 - 2012

Emmanuelle Bondon-Guitton, Delphine Abadie
Pas de conflits d'intérêt

Service de Pharmacologie Clinique
Centre Midi-Pyrénées de PharmacoVigilance, de
PharmacoEpidémiologie et d'Informations sur le Médicament
CHU de Toulouse, Faculté de Médecine
37 allées Jules Guesde, 31 000 TOULOUSE
www.BIP31.fr

Médicaments retirés du marché en 2012...



Méprobamate *per os*
(Equanil[®], Meproamate Richard[®], Mépronizine[®])

- Risque de **coma** et décès quand surdosage volontaire
- **Effets indésirables « graves »**
 - Troubles de la conscience, syndromes extra-pyramidaux, chutes
 - Sujet âgé +++
- **Mésusage**
- **Inducteur Enzymatique**, Demi-vie très variable

Kétoconazole *per os* (Nizoral[®])

- **Atteintes hépatiques**
 - Augmentations des transaminases,
 - **Hépatites aiguës** avec nécrose à la biopsie, associées ou non à un ictère, et/ou insuffisance hépatique pouvant conduire à une **transplantation hépatique** ou à un **décès**
- **Inhibiteur Enzymatique (CYP 3A4)**
- **En attendant**
 - ATU nominative pour le syndrome de Cushing
 - Forme locale : gel ou crème

Pioglitazone (Actos[®], Competact[®])

- En France : Suspension AMM et retrait du marché (11/07/2011)
- Avis de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) du 21 juillet 2011 : maintien l'AMM, en renforçant les mises en garde
 - ➔ Procédure de recours engagée par la France
- Attente de la décision finale de la Commission Européenne

Réévaluation de la balance Bénéfice/Risque...



Ranélate de strontium (Protélos[®])

- **Mécanisme**
 - Majore formation osseuse, diminue activité ostéoclastes...
- **Indications**
 - Ostéoporose chez femme ménopausée
 - Réduit risque de fractures vertébrales et de la hanche
 - Mais, même ordre que acide alendronique FOSAMAX[°]
- **Effets indésirables « graves »**
 - Thrombo-emboliques veineux
 - Allergie (DRESS)
- **ASMR V, En attendant : mises en garde**
 - Réévaluer bénéfice/risque pour les patients
 - Patientes < 80 ans ayant une contre-indication ou intolérance aux biphosphonates et à risque élevé de fractures

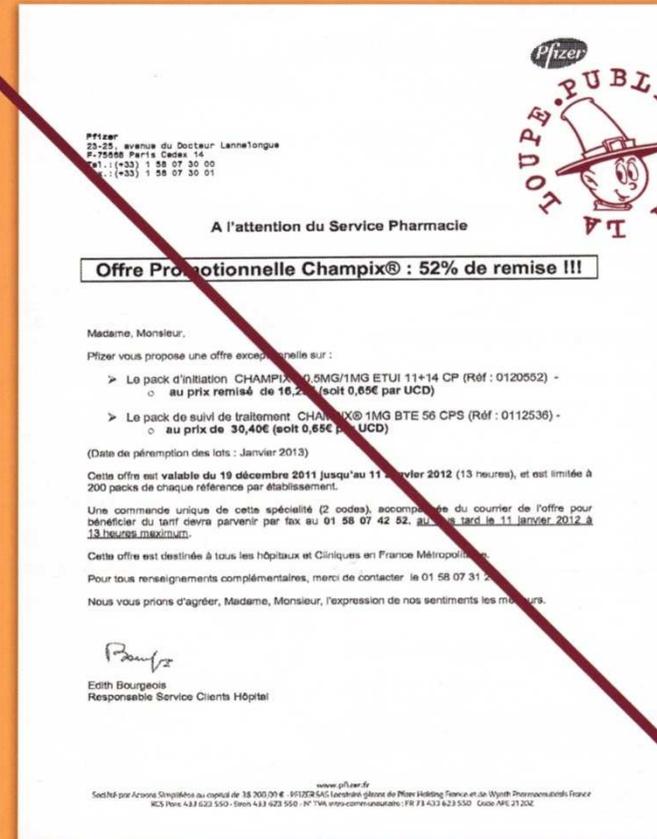
Varénicline (Champix®)

- Bénéfice/risque favorable (EMA)

Pourtant...

- El neuropsychiatriques
 - Comportements agressifs, idées d'homicide, de suicide...
- El cardiovasculaires (méta-analyse)
 - Infarctus du myocarde...

NON À LA VARÉNICLINE MÊME AU RABAIS !



Les effets indésirables de la varénicline (Champix®) sont toujours trop cher payés par les patients

Accidents cardiovasculaires, troubles psychiques, etc. : lire ou relire entre autres n° 336 pages 747 et 755-756.

Informations / Alertes Afssaps

Citalopram (Séropram[®]), escitalopram (Seroplex[®]) et allongement de l'intervalle QT

- Allongement intervalle QT dose-dépendant chez adultes sains sous **citalopram**
 - El révélé par un **essai clinique**
 - El confirmé par **notifications spontanées**



- Dose maximale journalière abaissée (>65 ans +++),
CI, interactions médicamenteuses, précautions
d'emploi

-Idem pour escitalopram
(Pas de supériorité % citalopram)

Dompéridone (Motilium[®], Périidys[®]) et allongement de l'intervalle QT/ arythmies ventriculaires

- **Neuroleptique « caché »**
- 2010 : 2 nouvelles études cas/témoins ; cas=décès soudain d'origine cardiaque ou arythmies ventriculaires non fatales
 - Pays Bas¹
 - 1366 cas et 14114 témoins appariés
 - OR=4.17 [IC95%: 1.33-13.1]
 - Etats unis²
 - 1608 cas et 6428 témoins appariés
 - OR=1.59 [IC95%:1.28-1.98]



Prudence, en particulier chez les patients avec facteurs de risque, de plus de 60 ans ou chez ceux traités par des doses orales supérieures à 30 mg

1 Van Noord C. et al. Drug Saf 2010; 33 (11): 1003-1014

2 Johannes C. et al. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2010; 19:881-888

Contre-indication du métoclopramide (Primpéran[®], Prokinyl[®]) chez l'enfant et l'adolescent

- **Neuroleptique « caché »**
- **Population pédiatrique** : rapport bénéfice/risque défavorable
 - Risque augmenté dose-dépendant d'effets neurologiques, notamment de **syndromes extra-pyramidaux**
 - **Efficacité insuffisante**
 - ➔ **Contre-indication**
- Chez l'adulte, reste indiqué mais :
 - Renforcement du RCP (mises en garde, Els, surdosage)
 - Ré-évaluation balance B/R au niveau européen

Saxagliptine (Onglyza[®])

- Inhibiteur de la Dipeptylpeptidase 4 (DPP 4),
Incrétinomimétique
- ➔ Augmentation des concentrations d'hormones incrélines
actives : glucagon like peptide-1 (GLP-1) et glucose-dépendant
insulino-tropique polypeptide (GIP)
- ➔ Diminution des concentrations de glucagon
- ➔ Augmentation de la capacité de réponse au glucose des
cellules bêta

- ➔ élévation des concentrations du peptide-C et de l'insuline

Saxagliptine (Onglyza®)

- **Hypersensibilités graves**
 - Angioœdème et réaction anaphylactique
 - CI chez patients aux antécédents de réaction d'hypersensibilité grave
 - Prudence avec les autres inhibiteurs de DPP4
- **Pancréatites aiguës**
 - Informer les patients des symptômes caractéristiques d'une pancréatite aiguë : douleur abdominale persistante et sévère.

décembre 2011

Lettre aux professionnels de santé

Pharmacovigilance

Information destinée aux médecins généralistes, dermatologues, rhumatologues, médecins spécialistes en rééducation fonctionnelle et médecine du sport, pharmaciens, kinésithérapeutes et ostéopathes

**Gels de kétoprofène :
mesures visant à réduire le risque de photosensibilité**

- Respecter les contre-indications (antécédents de réaction de photosensibilité, d'allergie cutanée au kétoprofène...
- Rappeler aux patients l'importance de suivre des mesures préventives (ne pas s'exposer jusqu'à 2 semaines après l'arrêt, protéger les zones traitées...)

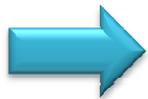
Autres risques

- **Biphosphonates et fractures atypiques du fémur**
 - Recommandations prescripteurs /patients
- **Aliskiren (Rasilez®) et EI cardio-vasculaires et rénaux chez diabétiques de type 2 traités par IEC ou sartans et avec des FR cardio-vasculaires et rénaux**
 - Arrêt de l'aliskiren
- **Natalizumab (Tysabri®) et leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)**
 - Réévaluer B/R après 2 ans
 - 3 facteurs favorisants
 - Immunosuppresseurs
 - Ac anti virus JC
 - Exposition > 2 ans
- **Dasatinib (Sprycel®) et HTAP → surveiller**

Surdosages

- **Colchicine (Colchicine Opocalcium[®], Colchimax[®])**
 - Métabolisée par l'isoenzyme 3A4 du CYP450
 - Substrat de la PgP

Alerte suite à une série de surdosages parfois mortels
(macrolides +++)



Prudence en cas de co-prescription
médicamenteuse, en cas d'insuffisance hépatique,
d'insuffisance rénale ou chez le sujet âgé

- **Méthotrexate (Novatrex[®], Methotrexate Bellon[®] et Imeth[®]) :**
prises quotidiennes au lieu d'hebdomadaire (4 cas
supplémentaires en 2011, dont 2 décès)

Topiramate (Epitomax[®]) et détournement d'usage

- Indications :
 - Anti-épileptique chez adulte et enfant
 - Anti-migraineux chez adulte
- Détournement à **visée amaigrissante**
 - Inhibiteur de anhydrase carbonique
 - Risques
 - Rénaux (lithiase...)
 - Oculaires (cécité, glaucome...)
 - Diminution de l'efficacité des contraceptifs oestro-progestatifs (doses importantes)

Autres alertes

- **Anticholinestérasiques (HAS)**

- Efficacité modeste, pertinence clinique contestable
- Chutes, bradycardies et interactions (macrolides inhibiteurs CYP 3A4)
- Pas de données cliniques à long terme (>6 mois)
- ➔ Réévaluation du bénéfice/risque après 6 mois de traitement

- **Paracétamol**

- **Hépatites aiguë grave et transplantation hépatique (Gulmez E et al. Drug Safety 2011)**
 - Étude européenne dans 7 pays : étude Salt
 - Intoxication volontaire = 1^{ère} cause de transplantation hépatique en France (31/181 = 17%)
 - Même si pas d'intoxication volontaire (24/181 = 13%)
- **Données rassurantes pendant la grossesse**
 - Cryptorchidie, asthme

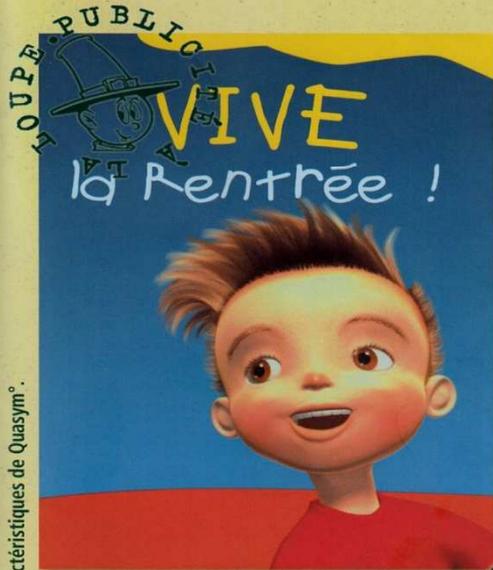
- **Dutastéride (Avodart®), Finasteride (Chibro-Proscar®, Propécia®) (FDA)**

- Inhibiteurs de 5 alpha réductase
- Risque de cancers de la prostate de haut grade

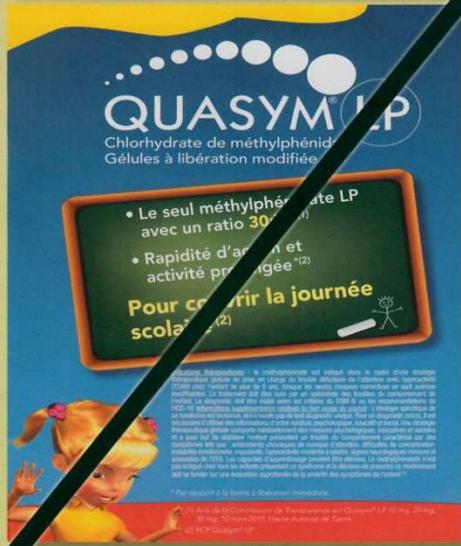
Vaccins Papillomavirus des données rassurantes !

- **Vaccin 6, 11, 16, 18 GARDASIL®**
 - Enquête France CRPVs
 - 1672 EI dont 352 « graves » (21%)
 - EI « non graves »
 - douleur locale, fièvre, céphalées, vertiges...
 - Syncopes liées au geste (vacciner couché)
 - EI « graves »
 - 16 anaphylaxies
 - 10 EI thromboemboliques
 - Pas + de maladies auto-immunes que population générale
 - Données rassurantes chez femme enceinte
- **Vaccin 16, 18 CERVARIX®**
 - Pas de particularité + RAS chez femme enceinte
- **Conclusions**
 - Risques acceptables
 - Mais, bénéfices > 5 ans inconnus +++

NON à la médication de l'existence !



Extraits d'un dépliant de 8 pages, dont 4 consacrées au résumé des caractéristiques de Quasym®.



Les enfants ne sont pas des pantins.

Pour faire le point sur les effets indésirables du *méthylphénidate* (un amphétaminique) et les rares situations où il est acceptable d'y exposer des enfants, lire ou relire dans ce numéro p. 55, et notamment :

- Méthylphénidate : retards de croissance staturo-pondérale n° 328 p. 108-109
- Méthylphénidate : abus et dépendances n° 300 p. 751
- Méthylphénidate : troubles psychotiques et maniaques étoffés dans les RCP n° 297 p. 496
- Méthylphénidate : risques cardiaques n° 272 p. 343
- Méthylphénidate : un amphétaminique à ne manier qu'avec beaucoup de précautions n° 330 p. 263
- Méthylphénidate et mort subite : RCP plus informatifs n° 289 p. 820
- Hyperactivité avec déficit de l'attention : gare au dérapage (suite) ; le méthylphénidate n'est qu'un recours n° 249 p. 289-291

Méthylphénidate
(Ritaline®,
Concerta®, Quasym®)

- **Amphétamine !**
- Enquête CRPV France
 - ➔ Els neuropsychiatriques
 - ➔ Els cardiovasculaires
- **Et aussi : Retards de croissance staturo-pondérale (Zhang H. Neuropediatrics 2010)**

Renforcement de la Pharmacovigilance

- Nationale
 - Notification de tout EI
 - Renforcement CRPV
 - Afssaps devient ANSM
 - Moins de commissions
 - Plus de décisions
- Européenne
 - Vigibase européenne
 - Plus de contrôles
- Mais, surtout
 - Enseignement, implication, formation

Comment déclarer un effet indésirable ?

AU CHOIX :

- **Courrier** : Service de Pharmacologie Clinique et Médicale
37 Allées Jules Guesde – 31000 – Toulouse
- **Tel** : 05 61 25 51 12
- **Fax** : 05 61 25 51 16
- **E-mail**: pharmacovigilance.toulouse@cict.fr
- **En ligne** : <http://www.bip31.fr/declarationenligne.php>