

Actualités en Pharmacovigilance 2010 - 2011

Delphine Abadie, Emmanuelle Bondon-Guitton

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

Surveillance renforcée

L'orlistat

(Xenical[®], Alli[®])



- Inhibiteur des lipases gastro-intestinales
- Adjuvant au traitement de l'obésité et du surpoids

- Accessible sans ordonnance
à demi-dose depuis **2009** (Alli[®])



- Principaux EI : troubles digestifs (**ex: stéatorrhée!**), diminution de l'absorption des vitamines liposolubles

MAIS AUSSI: pancréatites, atteintes hépatiques, détérioration de la fonction rénale

L'orlistat (Xenical[®], Alli[®])



- **Interactions médicamenteuses +++**

- Diminution de l'absorption des autres médicaments

- Contraception orale → **risque de grossesse**
- Lévothyroxine → **hypothyroïdies**
- Anti-épileptiques → **convulsions**
- Ciclosporine, anti-arythmiques...



- AVK → augmentation du risque d'**hémorragie**

- **Mésusage**

Tout ceci pour... Un simple bénéfice esthétique!

Alertes de Pharmacovigilance

Nimésulide (Nexen[®]) et atteinte hépatique

- Recommandations :
 - 2^{ème} intention
 - Durée < 15 jours
 - CI : patients alcooliques, toxicomanes, fièvre, manifestations grippales
- Réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque en Mai 2011



Nitrofurantoïne (Furadantine[®], Furadoine[®], Microdoine[®]) et atteinte hépatique, pulmonaire

- Risque +++ si :
 - Traitement prolongé (> 8 jours)
 - Traitement prophylactique des infections urinaires récidivantes
- ➔ Ne pas initier de nouveau ttt prophylactique
- ➔ Si ttt prophylactique en cours : surveiller
- ➔ Informer sur le risque, les symptômes



Dronédarone (Multaq®) et atteinte hépatique

- 2 cas d'insuffisance hépatique (transplantation)
 - Bilans hépatiques
- ➔ Stop si ALAT > 3N sur 2 tests
- ➔ Informer sur le risque, les symptômes



Nouveaux systèmes et surdosage

- Instanyl[®] solution pour pulvérisation nasale (fentanyl) 



- Exelon[®] dispositif transdermique (rivastigmine)
 - Cas de surdosage avec décès
 - Nausées, vomissements, diarrhées, sudations, hallucinations, hypertension



- Ebixa[®] solution buvable avec pompe doseuse (mémantine)



Etude PEIMA

Prévalence des effets indésirables médicamenteux chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer

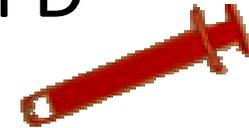


- 15/02/2010 – 15/05/2010 en France
- 1332 patients : 919 Femmes / 413 Hommes
- Age moyen = 82 ans [46-108]

- 67 patients → 5,03% (IC_{95%} : 2,87-6,04)
- 69 effets indésirables
- 32% d'EI « graves » (troubles tensionnels, chute et conséquences de surdosage)
- 48% d'EI « évitables » ou « potentiellement évitables »
- Facteur de risque : Nombre de médicaments

Uvéstérol et problème d'administration

- Uvéstérol Vitaminé ADEC[®] et Uvéstérol D[®]



- Cas de malaise (fausse route) : +++ chez prématurés ou nouveau-nés de moins de 1 mois

→ Recommandations d'administration

Position semi-assise et administration lente



Toux chez les enfants de moins de 2 ans

- Avril 2010 : Contre-indication des mucolytiques, des fluidifiants et de l'Hélicidine[®]
- Mars 2011 : Anti-H1 (Hexapneumine[®], Broncalene[®], Theralène[®] ...) et Pneumorel[®] (fenspiride)
- Bientôt : Suppositoires à base de dérivés terpéniques (Biquinol[®], Brondermine[®], Coquelusédal[®] ...)

Points d'information

Tamoxifène (Nolvadex®) / IRS

- Cancer du sein hormono-dépendant
- Tamoxifène $\xrightarrow{\text{CYP2D6}}$ Endoxifène
- Métaboliseurs lents : risque + élevé de récidence



- Interactions avec les inhibiteurs enzymatiques du 2D6
Tamoxifène / **paroxétine** : étude* sur 2340 patientes traitées
→ inefficacité
Tamoxifène / **fluoxétine** : à éviter
Tamoxifène / **citalopram** : alternative envisageable

* *BMJ. 2010;340:c693.*

Clopidogrel (Plavix®) / IPP

Avec tous, certains ou pas d'interaction ???

Clopidogrel $\xrightarrow{\text{CYP2C19}}$ métabolite actif

- Risque +++ :
 - Métaboliseurs lents
 - IPP + clopidogrel SANS aspirine

J. Am. Coll. Cardiol. 2010;56:134

Dépend du risque CV de base



Plausibilité chronologique avec l'arrivée du Prasugrel Efient®?

IPP

- Risque de fractures (hanche, colonne vertébrale ou poignet) : utilisation prolongée (>7 ans), dose élevée, sujets de + de 50 ans

Press Announcements - FDA: Possible Fracture Risk with High Dose, Long-term Use of Proton Pump Inhibitors [Internet]

- Infection à *Clostridium difficile*

Arch. Intern. Med. 2010 ;170:784

- Pneumonie : risque supérieur durant le 1^{er} mois

Pharmacol. Ther. 2010;31:1165

- Néphrites interstitielles

BMJ. 2010;341:c4412

Pertinence d'une exposition prolongée par IPP ?



Génériques

- « Une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. »

- Avantages : Prix bas
- Inconvénients :
 - Excipients différents
 - Galénique différente



- Problème de substitution :
 - Certaines classes pharmacologiques
 - Certains malades

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>