

# BULLETIN NIÇOIS de PHARMACOVIGILANCE

## ET SI C'ETAIT LE MEDICAMENT ?

### Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament

Hôpital de Cimiez – BP 1179 – 06003 Nice cedex 1

☎ : 04.92.03.47.08 - Fax : 04.92.03.47.09

e-mail : pharmacovigilance@chu-nice.fr

Rédaction : Drs. B. Baldin, C. Bonnet, R.M. Chichmanian, C. Kouji, F. Rocher, A. Spreux

N°149 – MAI - JUIN 2007

#### Sommaire

#### Communiqués

Stablon\* : pharmaco-dépendance 1

Arixtra\* : Rappel du bon Usage 1

Piroxicam : Recommandations européennes 2

Vos observations au Centre Parfenac\* : urticaire 2

Nous avons lu pour vous Référentiel national des IAM 2

Génériques d'antiépileptiques : discussion 4

BCG SSI\* : Obligation vaccinale 4

Cs de pharmacovigilance Pseudoéphédrine : allergie 4

## COMMUNIQUES

### STABLON\* : PHARMACODEPENDANCE

Une enquête nationale menée par le réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances et les laboratoires Servier a permis de colliger entre 1989 et 2004, **141 cas** d'abus et de pharmacodépendance observés avec Stablon\*, principalement chez des sujets de moins de 50 ans et ayant des antécédents de conduites addictives : abus d'alcool, de tabac, de benzodiazépines et d'héroïne.

La fréquence des cas d'abus et de pharmacodépendance est estimée entre **1 et 3 pour 1 000** patients traités.

En conséquence, le RCP et la notice du Stablon\* ont été modifiés :

◆ Posologie : 1 comprimé x 3 / jour (chez le sujet de plus de 70 ans : ne pas dépasser 2 comprimés / jour)

◆ Mises en garde et précautions d'emploi :

« En cas d'antécédent de pharmacodépendance ou de dépendance à l'alcool, les malades doivent être surveillés tout particulièrement pour éviter l'augmentation de posologie »

### ARIXTRA\* (FONDAPARINUX SODIQUE) : RAPPEL DU BON USAGE

Sur 2 ans de commercialisation, un nombre important de notifications **d'accidents hémorragiques parfois sévères** a été rapporté en France (122 notifications). L'analyse de ces notifications a permis de mettre en évidence 2 points importants :

◆ les patients concernés par ces accidents sont essentiellement des **sujets âgés et/ou insuffisants rénaux**

◆ une utilisation **hors AMM dans 1/3 des cas** (notamment le traitement d'une thrombose veineuse superficielle, une thrombopénie induite par l'héparine ou une fibrillation auriculaire)

Dans ce contexte, l'Afssaps rappelle les conditions suivantes d'utilisation :

**Les indications validées** pour Arixtra\* sont :

◆ la prévention des accidents thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur (genou, fracture de hanche et prothèse de hanche), chez le sujet jugé à haut risque en chirurgie abdominale ou alité pour une affection médicale aiguë

◆ le traitement des thromboses veineuses profondes aiguës et des embolies pulmonaires, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire.

**Les situations à risque hémorragique élevé sont :**

- ♦ le **sujet âgé**
- ♦ le patient ayant **un faible poids corporel**
- ♦ le patient présentant **une insuffisance rénale**

**Arixtra\* est contre-indiqué** lorsque la clairance de la créatinine est :

- ♦ **< 20ml /min en cas de traitement préventif**
- ♦ **< 30ml/min en cas de traitement curatif**

## **PIROXICAM (FELDENE\*,CYCLADOL\*...): RECOMMANDATIONS EUROPEENNES**

Une réévaluation du bénéfice/risque du piroxicam a été effectuée par l'Agence Européenne (EMA) et a mis en évidence un risque élevé de survenue **d'effets indésirables cutanés et digestifs**, parfois graves, pour les formes systémiques. Les recommandations de traitement par piroxicam ont par conséquent été modifiées comme suit :

- ♦ **Les indications** sont restreintes au traitement symptomatique de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante. Il ne doit pas être utilisé en première intention
  - ♦ **La posologie** doit être la plus faible possible (**maximum 20mg/j**)
  - ♦ **La durée de traitement** doit être **limitée**, avec réévaluation du traitement au bout de **14 jours**
  - ♦ **La prescription** est **réservée** aux médecins spécialistes des pathologies rhumatismales dégénératives ou inflammatoires
  - ♦ **La coprescription** d'un gastroprotecteur doit être envisagée
  - ♦ Le piroxicam **ne doit pas être prescrit** chez les patients ayant des antécédents de saignements gastro-intestinaux ou des réactions cutanées avec tout autre médicament.
  - ♦ Le piroxicam **ne doit pas être co-prescrit** avec un autre AINS ou un anticoagulant.
- Le RCP et la notice des médicaments seront modifiés en conséquence.

## **VOS OBSERVATIONS AU CENTRE**

### **PARFENAC\* : URTICAIRE**

*Un jeune enfant de 25 mois a présenté une urticaire généralisée avec hyperthermie 12 heures après une application unique de Parfenac\* sur une cheville. L'évolution était favorable en 2 jours après arrêt du Parfenac\* et administration d'un traitement correcteur.*

Nos commentaires : Il y a quelques années, une analyse des notifications de pharmacovigilance a permis de mettre en évidence un nombre non négligeable de réactions allergiques suite à l'application de Parfenac\*(bufexamac). Ces réactions décrivaient des éruptions cutanées, essentiellement des eczémas et des urticaires, localisées au site d'application mais également parfois généralisées. Les réactions étaient dans certains cas accompagnées de prurit, d'oedèmes ou de fièvre.

Le bufexamac est connu pour être sensibilisant et entraîner des réactions allergiques, ce qui a motivé son inscription sur la liste II des substances vénéneuses en 2002. Par ailleurs, le Parfenac\* contient un excipient également allergisant, le parahydroxybenzoate de méthyle (paraben).

## **NOUS AVONS LU POUR VOUS**

### **REFERENTIEL NATIONAL DES « INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES »**

#### **MISE A JOUR DU 20 JUIN 2007**

De nouvelles interactions ont été rajoutées et des modifications du libellé et/ou du niveau de contrainte ont été faites sur cette dernière mise à jour.

Nous aborderons dans ce numéro uniquement les **CONTRE INDICATIONS** et les **ASSOCIATIONS DECONSEILLEES** en limitant notre synthèse aux médicaments **disponibles en ville**.

<b>CONTRE-INDICATION</b>			
Aprépitant (Emend*)	+	Pimoside (Orap*)	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire (T. de P.)
Citalopram (Séropram*...)	+	Pimoside (Orap*)	Risque majoré de troubles du rythme (T. de P.)
Méthadone	+	Sultopride (Barnétil*)	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire (T. de P.)
Nifédipine (Adalate*...)	+	Diltiazem (Tildiem*..)	Diminution du métabolisme de la nifédipine → Augmentation des concentrations → hypoTA sévère
Vardénafil (Lévitra*)	+	Antiprotéases du VIH	↑ des concentrations du vardénafil → hypotension sévère
Véralipride (Agréal*)	+	Neuroleptiques antiémétiques et antipsychotiques	Augmentation des effets indésirables neurologiques et psychiatriques

<b>ASSOCIATION DECONSEILLEE</b>			
Acide fusidique (Fucidine*..)	+	Toutes les statines	Diminution du métabolisme hépatique des statines → risque de rhabdomyolyse
Alfluzozine (Urion*, Xatral*)	+	Ketoconazole, Clarithromycine, Erythromycine, Ritonavir	Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfluzosine → EI majorés
Ciprofloxacine (Ciflox*,....)	+	Méthotrexate	Augmentation de la toxicité du MTX par inhibition de sa sécrétion tubulaire rénale
Josamycine (Josacine*....)	+	Tacrolimus (Prograf*...)	Inhibition du métabolisme du tacrolimus → augmentation des concentrations plasmatiques de tacrolimus et de la créatininémie
Méthadone	+	Mdts susceptibles de donner des torsades de pointe (sauf sultopride)	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire (T. de P.)
Modafinil (Modiodal*)	+	Estroprogestatifs	Induction enzymatique des EP par le modafinil → diminution d'efficacité des EP
Topiramate (Epitomax*) ≥ 200mg/j)	+	Estroprogestatifs	diminution d'efficacité des EP par diminution des concentrations en Estrogènes → utiliser un autre mode de contraception

T. de P. : torsades de pointe

## **GENERIQUES D'ANTIEPILEPTIQUES : DISCUSSION**

L'Académie américaine de neurologie vient de s'opposer à la substitution de médicaments antiépileptiques par des génériques sans avis du médecin traitant. Les arguments avancés :

♦ Les variations des paramètres pharmacocinétiques admises (- 20% à + 25% pour accepter la bioéquivalence) font redouter une couverture insuffisante menant à la récurrence des crises d'épilepsie

♦ La FDA répond à cela qu'elle ne reçoit pas de notification. Les auteurs demandent aux prescripteurs de notifier les effets indésirables qu'ils constatent et de les documenter en dosant les taux plasmatiques du produit actif lors d'une éventuelle récurrence épileptique et en la comparant aux valeurs obtenues avec le médicament princeps.

Cette démarche est nécessaire pour clore la discussion et éliminer d'éventuels risques de sur- ou sous-dosage pour des génériques de produits actifs à index thérapeutique étroit.

---

Liow K. et al. Neurology 2007 ; 68 : 1249-50 et Berg MJ 68 : 1245-6

## **BCG SSI \* : LEVEE DE L'OBLIGATION VACCINALE TOUJOURS EN SUSPENS**

En date du 9 Mars 2007, le Comité technique des vaccinations a accepté les résultats de l'Audition publique de Novembre 2006 sur la levée de l'obligation vaccinale pour le BCG :

♦ suspension de l'obligation vaccinale chez l'enfant et l'adolescent dès la mise en œuvre du programme national de lutte contre la tuberculose

♦ recommandation de la vaccination pour les enfants à risque élevé de tuberculose au cours du 1<sup>er</sup> mois de vie.....

Ce dossier attend l'avis des autorités ministérielles. La levée de l'obligation n'est pas encore prononcée et les médecins doivent donc poursuivre l'incitation à la vaccination.

## **CONSULTATION DE PHARMACOVIGILANCE**

### **PSEUDOEPHEDRINE ET ALLERGIE**

*Une patiente de 74 ans était adressée pour allergie à divers antibiotiques. Le 9 avril elle débutait un traitement par Zithromax\* et Nurofen Rhume\*. Le lendemain, elle présentait une éruption érythémateuse prurigineuse généralisée nécessitant un traitement par antiH1. 2 mois plus tard elle était traitée par Izilox\* et Sudafed\* et présentait la même réaction allergique*

Notre Réponse : Le point commun entre ces 2 réactions allergiques est la pseudoéphédrine présente dans Nurofen Rhume\* et Sudafed\*.

Ce vasoconstricteur, utilisé comme décongestionnant nasal peut (comme tous les médicaments !!) produire des effets indésirables allergiques : la littérature décrit des effets indésirables cutanés à type d'éruptions érythémateuses, de prurit parfois d'intensité importante avec œdème, fièvre ; des patch-tests réalisés avec la pseudoéphédrine se sont révélés positifs dans la majorité des cas.

Même si ces réactions allergiques sont rares, leur existence doit être connue car ces spécialités décongestionnantes ORL sont aussi des produits conseil et peuvent être consommés en auto-médication.

**Pensez à nous signaler vos effets indésirables**