



Bulletin d'Information sur le Médicament  
du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de l'Hôpital Fernand Widal  
et du Centre d'Investigation Clinique (CIC) de l'Hôpital Saint-Louis



## NOUVELLES DES AGENCES DU MEDICAMENT

**EMA (European Medicines Agency)** <http://www.emea.eu.int/>

Le 1<sup>er</sup> juin 2006, le comité des médicaments à usage humain (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) a émis un avis favorable sur de nouvelles AMM et extensions d'indications :

- Nouvelle indication :
  - **Remicade® (infliximab)**, extension de l'indication dans le rhumatisme psoriasique: En association avec le méthotrexate, Remicade® est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les patients qui n'ont pas répondu de manière satisfaisante aux autres traitements de fond des rhumatismes inflammatoires (DMARDs) ; *ou seul chez les patients présentant une intolérance ou une contre-indication au méthotrexate.*  
[http://www.emea.eu.int/pdfs/human/opinion/Remicade\\_12323406en.pdf](http://www.emea.eu.int/pdfs/human/opinion/Remicade_12323406en.pdf)
  - **Mabthera® (rituximab)**, traitement d'entretien dans les lymphomes non hodgkiniens folliculaires *chez les patients en rechute ou réfractaire et répondant à un traitement d'induction par une chimiothérapie avec ou sans Mabthera®*. Dans la polyarthrite rhumatoïde *en combinaison avec le méthotrexate chez les patients ne répondant pas aux DMARDs incluant au moins un anti-TNF.*  
[http://www.emea.eu.int/pdfs/human/opinion/MabtheraII-39\\_20477006.en.pdf](http://www.emea.eu.int/pdfs/human/opinion/MabtheraII-39_20477006.en.pdf)
- Nouvelle AMM
  - **Competact® (pioglitazone/metformine)** dans le traitement du diabète de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale lorsqu'un contrôle glycémique suffisant n'a pu être obtenu avec une dose maximale tolérée de metformine seule. Un des intérêts de ce produit est l'utilisation de deux antidiabétiques oraux dans un seul comprimé permettant une meilleure compliance. Les principaux effets indésirables rapportés sont l'hypoglycémie et les œdèmes. [http://www.emea.eu.int/pdfs/human/opinion/Competact\\_4123306en.pdf](http://www.emea.eu.int/pdfs/human/opinion/Competact_4123306en.pdf)
  - **Savene® (dexrazoxane)** dans le traitement de l'extravasation des anthracyclines. Cette substance agit par chélation du fer et/ou inhibition de la topoisomérase II. Elle doit être administrée en intraveineuse dans les 6 heures suivant l'extravasation. Les principaux effets secondaires sont dose-dépendants : nausées, vomissements, diarrhées, stomatites, neutropénie, thrombopénie et élévation des transaminases. [http://www.emea.eu.int/pdfs/human/opinion/Savene\\_17104606en.pdf](http://www.emea.eu.int/pdfs/human/opinion/Savene_17104606en.pdf)
  - **Thelin® (sitaxentan sodium)** dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire de classe III (classification WHO) pour améliorer la capacité d'exercice. Son efficacité a été démontrée dans l'HTAP primitive et l'HTAP associé aux connectivites. Les principaux effets indésirables sont des céphalées, œdème périphérique et congestion nasale. Le risque d'hépatotoxicité nécessite une surveillance particulière. [http://www.emea.eu.int/pdfs/human/opinion/Thelin\\_17458506en.pdf](http://www.emea.eu.int/pdfs/human/opinion/Thelin_17458506en.pdf)

Par ailleurs, la Commission Européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché le 6 avril 2006 au :

- **Proquad®**, vaccin pour la prévention conjointe de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle, à partir de 12 mois. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/proquad/proquad.htm>

**FDA (Food and Drug Administration)**<http://www.fda.gov/>

- Alerte :  
**Tracleer® (bosentan)** : Suite à de nouveaux cas d'hépatotoxicité, le laboratoire Actelion rappelle l'importance de la surveillance mensuelle du bilan hépatique pour toute la durée du traitement ainsi qu'après chaque changement de posologie de ce médicament indiqué dans l'hypertension artérielle pulmonaire.
- Nouvelle AMM :  
**Gardasil® (vaccin recombinant papillomavirus humain type 6, 11, 16, 18)** est indiqué chez les patientes âgées de 9 à 26 ans pour la prévention des maladies provoquées par papillomavirus : cancer du col, condylome, adénocarcinome in situ du col, néoplasie intraépithéliale cervicale grade 1, 2 et 3, néoplasie intraépithéliale vulvaire et vaginale grade 2 et 3.

**Santé Canada** <http://www.hc-sc.gc.ca/>

- Effets indésirables : **Isotrétinoïne**  
Depuis sa mise sur le marché au Canada (1983) jusqu'au 31 décembre 2005, Santé Canada a reçu 11 déclarations de troubles cardiovasculaires : accidents vasculaires cérébraux (3/11), troubles thromboemboliques (5/11 : 2 embolies pulmonaires, 1 thrombophlébite, 1 thrombose veineuse hépatique, 1 thrombose sans précision), infarctus du myocarde (1/11) et 2 cas de troubles cérébrovasculaires sans précision. Les patients, en majorité de sexe féminin (7/11), étaient âgés de 18 à 48 ans. Le délai d'apparition des troubles varie de 4 jours à 4 mois. Les posologies d'isotrétinoïne se situent entre de 40 à 80 mg. Aucun facteur de risque n'a été retrouvé chez 4 patients, les autres facteurs étant principalement le tabagisme, l'HTA, la contraception orale et le syndrome des anti-phospholipides. Ces effets indésirables ne sont pas mentionnés dans la monographie du produit. Santé Canada encourage les professionnels de santé à déclarer ce type d'effets indésirables pouvant être associés à la prise d'isotrétinoïne. [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei\\_v16n2\\_f.html#3](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v16n2_f.html#3)

**AFSSAPS** <http://afssaps.sante.fr/>

- Communiqué de presse :
  - L'EMEA recommande d'étendre l'indication du **Prozac® (fluoxétine)** au traitement des épisodes dépressifs majeurs d'intensité modérée à sévère chez les enfants âgés de 8 ans ou plus pour lesquels un traitement de type psychothérapeutique n'est pas suffisant. L'Afssaps va mettre en place avec le laboratoire Lilly un dispositif national de surveillance. <http://afssaps.sante.fr/htm/10/filcoprs/indcompr.htm>
  - Des cas de lymphomes spécifiques et sévères touchant le foie et la rate ont été observés aux Etats-Unis chez quatre enfants et deux jeunes adultes atteints de la maladie de Crohn. Ces patients étaient traités par **Remicade® (infliximab)** associé à d'autres médicaments (Imurel® ou Purinethol®) dont la responsabilité ne peut être écartée. L'Afssaps rappelle que, chez les patients de moins de 18 ans, Remicade® n'a d'autorisation de mise sur le marché ni en France ni dans les autres Etats européens. L'état actuel des données sur le risque doit être pris en compte par les prescripteurs ayant choisi cette option thérapeutique chez les enfants et les jeunes adultes atteints de la maladie de Crohn. <http://afssaps.sante.fr/htm/10/filcoprs/indcompr.htm>
- Alerte :  
Le 19 avril 2006, la Direction générale de la santé a été alertée de l'hospitalisation de six personnes dans des hôpitaux de la région d'Ile de France avec des signes d'intoxication thyroïdienne sévère (palpitations, fièvre, vomissements, diarrhée, troubles de la conscience, déshydratation). Ces personnes avaient en commun la prise d'une préparation magistrale à base de **poudres d'extraits thyroïdiens**, sous forme de gélules portant le numéro de lot 111300, délivrée par la même pharmacie dans le 17<sup>ème</sup> arrondissement de Paris et par le même prescripteur .  
A la suite de cette alerte, 161 personnes ont été identifiées comme ayant reçu cette préparation magistrale, 18 ont été hospitalisées dont 10 en soins intensifs et 1 décès dans un tableau de thyrotoxicose aiguë associant essentiellement à des degrés variables, signes neuropsychiatriques, cardiovasculaires et musculosquelettiques. L'analyse des gélules 111300 retrouve la présence d'extraits de glande thyroïde de porc associés à un taux élevé de lévothyroxine sodique aux alentours de 30mg par gélule.  
Le 18 mai 2006, Le directeur général de l'Afssaps, après consultations des ordres professionnels et des organisations professionnelles concernées, a pris une décision de police sanitaire qui interdit l'importation, la préparation, la prescription et la délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières contenant de la poudre de thyroïde, des extraits de thyroïde, des hormones thyroïdiennes ou des dérivés d'hormones thyroïdiennes. Cette interdiction est parue au Journal Officiel le 13 juin 2006. <http://www.journal-officiel.gouv.fr/frameset.html>

o Autorisation temporaire d'utilisation (ATU):

Au cours de la commission d'AMM des médicaments du 16 mars 2006, un avis favorable a été émis pour l'ATU de cohorte pour le **Nexavar® (sorafénib)** et le **Sutent® (sunitinib malate)**. Ces deux nouveaux médicaments sont actuellement en cours d'évaluation de demande d'AMM déposée auprès de l'EMA.

- o **Nexavar® (sorafénib)** : est un inhibiteur multikinase ayant des propriétés anti-prolifératives et anti-angiogéniques indiqué dans le traitement des cancers du rein métastatiques de l'adulte, par voie orale, après échec d'un traitement à base de cytokine. Les effets indésirables les plus fréquents sont : syndromes main-pied, éruptions, troubles gastro-intestinaux, alopecie. Des effets cardiovasculaires, hématologiques et accidents hémorragiques ont été décrits lors des essais cliniques. <http://agmed.sante.gouv.fr/hm/5/atu/rcp/mexava.pdf>
- o **Sutent® (sunitinib malate)** : est un inhibiteur multicible des tyrosine kinases indiqué dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), en cas d'intolérance ou de résistance à un traitement bien conduit par l'imatinib et dans le traitement des cancers du rein métastatiques après échec d'un traitement à base de cytokine. Les principaux effets secondaires rapportés sont : embolies pulmonaires, thrombopénies, hémorragies intratumorales, neutropénies fébriles et hypertension artérielle. <http://agmed.sante.gouv.fr/hm/5/atu/rcp/rsutent.pdf>

### ACTUALITES GROSSESSE : Paroxétine et malformations cardiovasculaires.

L'AFSSAPS a communiqué sur ce risque en septembre 2005<sup>(1)</sup>. Des précisions ont été apportées par la FDA en décembre 2005<sup>(2)</sup>. L'origine est une étude menée par GSK sur le risque malformatif des antidépresseurs. 5956 mères traitées lors du premier trimestre par paroxétine ou d'autres antidépresseurs ont été colligées. Une augmentation modérée du risque de malformations cardiovasculaires (en particulier communication interventriculaire (CIV) 9/12) avec la paroxétine par rapport aux autres antidépresseurs est observée. La prévalence de l'ensemble des malformations congénitales est également augmentée avec la paroxétine (3,8%) par rapport aux autres antidépresseurs (2,1%). D'autres études, publiées à la suite, semblent aller dans le même sens. L'une à partir du registre suédois<sup>(3)</sup> des naissances et des malformations, portant sur 5175 enfants nés de 5123 femmes traitées par IRSS en début de grossesse. 815 de ces femmes étaient exposées à la paroxétine donnant naissance à 822 enfants. Le taux global de malformations (4,9%) n'est pas différent du taux de la population générale (4,8%). Il existe une augmentation du risque de malformations cardiovasculaires (CIV et communication interauriculaire (CIA), 13/19 malformés cardiaques) chez les enfants « paroxétine » comparé à la population générale (1,3%).

Plusieurs études préliminaires avec des nombres de grossesses exposées à la paroxétine variant de 89 à 97, mais prospectives n'avaient pas retrouvé de risque particulier<sup>(4,5,6,7)</sup>.

Une petite étude compare fluoxétine et paroxétine<sup>(8)</sup>. Les enfants exposés à la paroxétine au premier trimestre ont un risque de malformations majeures à 5,1% (13/257) par rapport à un groupe exposé à des médicaments non tératogènes 2,6% (25/1062). Ceci ne sort pas pour la fluoxétine.

A la suite de ces diverses publications : il n'y a pas de raison majeure d'alarmer une femme bien équilibrée par son traitement alors qu'une grossesse est découverte. Par mesure de prudence, une échographie rigoureuse est indispensable avec une attention particulière pour le cœur. Si une femme enceinte nécessite un traitement, il semble par contre raisonnable de ne pas choisir la paroxétine dans l'état actuel des connaissances, de même une femme traitée par paroxétine et souhaitant une grossesse, devrait pouvoir bénéficier d'une modification de son traitement, dans la mesure du possible.

1. <http://agmed.sante.gouv.fr/hm/10/filcoprs/indcompr.htm>
2. <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/paroxetine/default.htm>
3. J.Chir.Psychopharmacol 2005 ; 25 :59-73
4. JAMA 1998 ; 279 : 609-10
5. Abstract Organisation of Teratology Information Services 14<sup>th</sup> Annual Meeting Program, 2001
6. Teratology 2002, 65, 298
7. 7 J. Obstet. And Gynecol 2003 ; 188, 812-5
8. Reproductive Toxicology 2005 ; 20 : 459

### POINT LITTÉRATURE

o **Velcade® (bortezomib)/complications pulmonaires sévères**

Velcade® est un inhibiteur du protéasome affectant de multiples cascades de signaux à l'intérieur de la cellule, entraînant la mort de la cellule cancéreuse. Il est indiqué dans le traitement des patients atteints de myélome multiple ayant reçu au moins deux traitements antérieurs et ayant présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement. Les effets indésirables les plus fréquents sont des symptômes gastro-intestinaux, des neuropathies périphériques et des thrombopénies. Aucun cas d'atteintes pulmonaires sévères n'a été rapporté. Entre juin 2004 et septembre 2005, 13 patients japonais, 4 hommes et 9 femmes âgés de 46 à 79 ans (moyenne de 54 ans), atteints de myélome multiple ont été traités par Velcade®. Quatre d'entre eux ont développé des complications pulmonaires graves dont 2 décès par défaillance respiratoire sans progression de la maladie sous-jacente. Des études précédentes aux Etats-Unis et en Europe avaient montré une plus faible incidence des atteintes pulmonaires sous bortezomib.

Cette étude suggère que le Velcade® pourrait entraîner des atteintes pulmonaires sévères avec possibilité de prédisposition génétique.

S. Miyakoshi et al., 2006. Blood, 107 (3492-3494).

<http://www.bloodjournal.org/cgi/reprint/107/9/3492?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=107&firstpage=3492&resourcetype=HWCIT>

#### o **Ibuprofène/névríte optique**

Un cas de névríte optique a été rapporté, chez un homme de 41 ans, après traitement par ibuprofène pendant seulement 3 semaines. De rares cas d'atteinte oculaire ont été rapportés sous ibuprofène survenant après plusieurs mois de traitement.

Les auteurs souhaitent porter l'attention des professionnels de santé sur le risque potentiel d'atteinte oculaire avec un traitement de courte durée par ibuprofène.

M.A. Gamulescu, B. Schalke, G. Schuierer, V.P. Gabel, 2006. Optic neuritis with visual field defect\_ possible Ibuprofen-related toxicity. The Annals of Pharmacotherapy, 40 (571-573).

<http://www.theannals.com/cgi/reprint/40/3/571?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=40&firstpage=571&resourcetype=HWCIT>

**Comité de rédaction** : Patrick CARLIER, Pirayeh EFTEKHARI, Emmanuelle GUILLARD

**Remerciements** : Yvan DANIEL, Béatrice SOUBIRAU



**Même pendant les vacances, vous pouvez contacter le CRPV, pour déclarer les effets indésirables ou pour toute information concernant le médicament.**



Centre Régional de PharmacoVigilance  
(CRPV) Hôpital Fernand Widal  
200 rue du Faubourg Saint-Denis  
75475 Paris Cedex 10  
Téléphone : 01 40 05 43 34  
Télécopie : 01 40 35 76 28  
[pharmacovigilance.fwd@lrb.aphp.fr](mailto:pharmacovigilance.fwd@lrb.aphp.fr)

Centre d'Investigation Clinique  
Hôpital Saint-Louis  
1 avenue Claude Vellefaux  
75475 Paris Cedex 10  
Téléphone : 01 42 49 94 94  
Télécopie : 01 42 49 93 97

