



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/>

En juillet et septembre 2007, le comité des médicaments à usage humain (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) a émis un avis sur les points suivants :

- Nouvelle AMM :
 - **Ecalta® (anidulafungine)** : Dans la candidose invasive de l'adulte non neutropénique. Il s'agit d'un lipopeptide semi-synthétique de la classe des echinocandines B http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Eclata_12645007en.pdf
 - **Galvus® (vildagliptine)** : Dans le traitement du diabète de type 2 en association avec la metformine, une sulfonylurée ou une thiazolidinedione. Il s'agit d'un inhibiteur oral de la dipeptidyl peptidase 4 (DDP4), entraînant une augmentation de la concentration des hormones incrétines, (Glucagon-Like Peptide 1 ou GLP-1 et glucose-dependent insulintropic polypeptide ou GIP), normalement inactivés par cette enzyme. La conséquence est une augmentation de la sécrétion d'insuline induite par le glucose et une diminution de la libération du glucagon. Les principaux effets secondaires sont : tremblements, céphalées, vertiges et troubles digestifs. http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Galvus_30278707en.pdf
 - **Eucreas® (vildagliptine / metformine hydrochloride)** : Dans le traitement du diabète de type 2. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/41816207en.pdf>
 - **Yondelis® (ecteinascidine)** : Dans les sarcomes des tissus mous à un stade avancé, après échec d'une chimiothérapie à base d'anthracyclines et d'ifosfamide, ou en cas de contre-indication à ces produits. Il s'agit d'un dérivé d'alcoïdes, isolé du tunicier *Ecteinascidia turbinata*, qui se lie de façon covalente avec l'ADN, interférant avec les facteurs transcriptionnels. Les effets indésirables les plus fréquents sont d'ordre hématologique, hépatique et digestif. http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Yondelis_31696207en.pdf
 - **Tasigna® (nilotinib)** : il s'agit d'un inhibiteur de tyrosine kinase indiqué dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique de l'adulte avec présence de chromosome Philadelphie, en phase chronique et accélérée, en cas de résistance ou d'intolérance d'un traitement antérieur incluant l'imatinib. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/38265307en.pdf>
 - **Torisel® (temsirolimus)** : inhibiteur spécifique de la mTOR (Target Of Rapamycine, enzyme régulant la prolifération et la croissance cellulaire), indiqué en première ligne du cancer du rein avancé. Les effets indésirables principaux sont : anémie, nausées, rash, anorexie, œdème, asthénie. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/41157507en.pdf>
- Extension d'indication :
 - **Aclasta® (acide zolédronique)** : Dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes en période post ménopausique présentant un risque élevé de fracture http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Aclasta_32798107en.pdf
 - **Aranesp®, Nespo® (darbepoetin alfa)** : Dans le traitement de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique chez l'enfant de moins de 11 ans. http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Nespo_32868607en.pdf
 - **Avastin® (bevacizumab)** : En première ligne, en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine dans le cancer du poumon non à petites cellules, majoritairement non épidermoïdes, non résecable, au stade avancé, métastatique ou en rechute. http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Avastin_32863707en.pdf
 - **Telzir® (fosemprenavir)** : Dans le traitement de l'infection VIH chez les adolescents et enfants de 6 ans et plus. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/31893107en.pdf>

- Nouvelle contre-indication :
 - **Acomplia® (rimonabant) :** dépression majeure et/ou traitement antidépresseur en cours, suite aux données concernant les effets indésirables d'ordre psychiatriques de ce médicament.
http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Acomplia_30691207en.pdf
- Retrait d'AMM :
 - **Agréal® (véralipride) :** en raison d'un rapport bénéfice / risque défavorable : efficacité limitée, syndromes extrapyramidaux pouvant être irréversibles, troubles psychiatriques tels qu'états dépressifs et anxiété.
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/29987307en.pdf>
- Nouvelle recommandation :
 - **Nimesulide :** limitation de la durée de traitement à 15 jours, en raison des effets indésirables hépatiques.
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/43260407en.pdf>

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

- Nouvelle AMM :
 - **Selzentry® (maraviroc) :** Il s'agit d'une nouvelle classe d'antirétroviraux, les antagonistes du co-récepteur CCR5 du VIH, empêchant l'interaction entre le gp120 et le CCR5, et en conséquence l'entrée du VIH dans la cellule. Il est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux chez l'adulte prétraité, CCR5 + et présentant une charge virale élevée. Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été les suivants : toux, infections des voies respiratoires supérieures, fièvre, rash, troubles musculo-squelettiques, douleurs abdominales, constipation. Des cas d'ischémie myocardique et d'hépatotoxicité ont également été rapportés.
<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01677.html>
- Communiqués de presse :
 - **Warfarine (Coumadine®) :**
Intégration dans la monographie des tests pharmacogénétiques à l'initiation du traitement (variabilité des gènes CYP2A9 et VKORC1).
<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01684.html>
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/009218s1051blv2.pdf>
 - **Codéine :**
Suite au décès d'un enfant de 13 jours lié à un surdosage de morphine allaité par une mère métaboliseur ultra rapide de codéine, la FDA recommande l'utilisation de la plus faible dose de codéine sur la plus courte durée chez les femmes allaitantes avec surveillance du nouveau-né.
<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/codeine/default.htm>
 - **Halopéridol décanoate et Halopéridol lactate :**
Risque de torsades de pointe et allongement de l'espace QT notamment en cas d'administration intraveineuse ou à forte dose. <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/haloperidol.htm>
- Nouvelle indication :
 - **Evista® (raloxifène) :**
Dans la réduction du risque du cancer du sein invasif chez les femmes post-ménopausées présentant une ostéoporose et chez patientes avec un risque élevé de cancer du sein invasif.
<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01698.html>

MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&nodeId=5

- lettre aux prescripteurs :
 - **Prexige® (lumiracoxib)** Inhibiteur de la COX-2 indiqué dans l'arthrose du genou et de la hanche à la dose de 100 mg par jour. Suite à des cas d'hépatotoxicité avec décès ou greffe à des doses ≥ 100 mg/jour, de nouvelles précautions d'emploi et contre-indications ont été intégrées par le laboratoire Novartis® dans le RCP du produit. Ce produit n'est pas commercialisé en France.
http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2032098&ssTargetNodeId=221

- **Avandia® (rosiglitazone) :**
Au 31 décembre 2006, Santé Canada a reçu 6 déclarations d'hypertrophie visible d'une ou des 2 parotides chez des patients sous rosiglitazone, dont 4 réversibles à l'arrêt du médicament (évolution inconnue dans les 2 autres). L'hypertrophie non sensible de la parotide peut être attribuable au diabète et pourrait devenir cliniquement évidente pendant un traitement à la rosiglitazone. Les mécanismes évoqués sont soit une action directe sur le tissu des parotides soit une action indirecte en induisant la prise de poids ou l'élévation des concentrations de lipides dans le sérum.
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v17n3_f.html#2
- **Permax® (pergolide) :**
Suite aux nouvelles données de pharmacovigilance, notamment la parution de deux articles dans le NEJM, sur les risques de valvulopathie chez les patients traités par pergolide, Eli Lilly Canada, en collaboration avec Santé Canada a décidé d'arrêter la commercialisation du Permax® à compter du 30 août 2007.
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2007/permax_3_hpc-cps_f.html
<http://content.nejm.org/cgi/reprint/356/1/29.pdf>
<http://content.nejm.org/cgi/reprint/356/1/39.pdf>
- **Ketek® (télithromycine) :**
Restriction d'indication : Ketek® n'est plus indiqué dans le traitement de la bronchite, de la sinusite et de l'amygdalite-pharyngite en raison des cas d'hépatotoxicité.
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2007/ketek_2_hpc-cps_f.html?bcsi_scan_BDB2CE2703BF9727=0&bcsi_scan_filename=ketek_2_hpc-cps_f.html

- Arrêt de commercialisation :
 - **Silomat® (clobutinol) :** Suite au risque d'allongement de l'intervalle QT, et en raison de l'existence d'alternatives thérapeutiques et d'utilisation sans prescription dans de nombreux pays, le laboratoire a décidé par mesure de précaution de retirer les spécialités Silomat® du marché au niveau mondial.
<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filcoprs/070806.htm>
- Lettres aux prescripteurs :
 - **Kaletra® (lopinavir, ritonavir) :**
En raison d'un surdosage survenu chez un enfant de 1 mois et demi, dont les causes restent multiples (possible confusion liée à l'étiquetage du produit), l'Afssaps recommande la plus grande vigilance lors de l'administration de ce médicament, en insistant sur le fait que la solution buvable est contre indiquée chez l'enfant de moins de 2 ans, qu'elle contient 80 mg de lopinavir et 20 mg de ritonavir par ml et non par flacon et que la posologie en fonction du poids ou de la surface corporelle doit être rigoureusement respectée. Une modification de l'AMM européenne est en cours pour envisager la mise à disposition d'un nouvel étiquetage. <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filcoprs/070804.htm>
- Mise sur le marché :
 - **Revlimid® (lénalidomide) :** indiqué, en association avec la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple ayant déjà reçu un traitement antérieur. A cette occasion, l'Afssaps rappelle les règles de bon usage du médicament et les modalités de surveillance. <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filltrpsc/lp070901.htm>

- **Paralysie réversible des cordes vocales induite par le paclitaxel et récidivant sous vinorelbine :**

Les auteurs rapportent le premier cas de paralysie réversible du nerf laryngé récurrent chez une patiente recevant du paclitaxel en traitement adjuvant du cancer du sein récidivant après un traitement par vinorelbine.

Il s'agit d'une femme de 48 ans qui reçoit 4 cycles de doxorubicine et cyclophosphamide puis du paclitaxel 175 mg/m² toutes les 3 semaines, en Décembre 2004. Après la première perfusion de paclitaxel, elle présente des picotements des extrémités ainsi que des douleurs musculaires et articulaires. 24 h après la 3^{ème} perfusion, elle a un enrouement de la voix et une dysphagie. La vidéolaryngoscopie montre une parésie de la corde vocale gauche, l'électromyogramme confirme la neuropathie sévère du nerf laryngé récurrent. Le paclitaxel est arrêté et la paralysie régresse en 3 mois.

En août 2006, la patiente présente des métastases multiples. Elle reçoit un traitement hebdomadaire par vinorelbine à 25 mg/m² puis à 30 mg/m² à partir de la troisième injection. Après 5 injections elle présente une légère hyperesthésie au niveau des cuisses puis une neuropathie du nerf laryngé récurrent. Les symptômes persistent 7 semaines après.

La paralysie des cordes vocales est une neuropathie rarement rapportée dans la littérature. Un traitement antérieur par paclitaxel pourrait conduire à une neurotoxicité sévère lors d'administration de vinorelbine.

BS Choi, HI Robins. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007.

<http://www.springerlink.com/content/f334h04q803j5681/fulltext.pdf>

- **Prévalence de l'insuffisance rénale chez les patients cancéreux et implication dans le traitement :**

Les auteurs rapportent les résultats de l'étude IRMA (Renal insufficiency and anticancer Medications) coordonnée par ICAR (Information Conseil Adaptation Rénale). Il s'agit d'une étude française, multicentrique, rétrospective, observationnelle évaluant la prévalence de l'insuffisance rénale, ainsi que le profil des anticancéreux prescrits chez les patients cancéreux.

Au total, 4684 patients traités pour une tumeur solide dans un des 15 centres participants ont été inclus dans cette étude. Il s'agit de 64,4% de femmes, l'âge moyen est de 58,1 ans (18 à 95 ans). La fonction rénale est estimée selon la **Formule de Cockcroft-Gault** ($Cl_{cr} = k \times [(140 - \text{Âge}) \times \text{Poids}] / SCr$ (µmol/l) (Homme k=1,23 et Femme k=1,04) et **formule abrégée MDRD** (aMDRD : $DFG = k \times 186 \times [SCr]^{-1,154} \times [Age]^{-0,203}$ (mg/dl) avec Homme k=1 et Femme k=0,742). Alors que seuls 339 (7.2%) des patients ont une créatininémie >110 µmol/l, une diminution de la clairance rénale ou du débit de la filtration rénale est observée chez 57.4% selon la formule de Cockcroft-Gault) et 52.9% selon la formule abrégée MDRD.

Selon la formule de Cockcroft –Gault, la prévalence de l'insuffisance rénale varie de 51.8% dans le cancer du sein à 75.2% dans le cancer ovarien ; elle varie de 50.8% dans le cancer du sein à 56.0% dans le cancer pulmonaire selon la formule abrégée MDRD.

7181 anticancéreux ont été prescrits chez 4684 patients, incluant 75 molécules différentes. 18.4 % n'ont reçu aucun traitement anticancéreux. 79.9 % des patients ont reçu un médicament nécessitant une adaptation posologique ou pour lequel aucune donnée n'était disponible en cas d'insuffisance rénale ; 80.1 % ont reçus au moins un médicament néphrotoxique.

Cette étude confirme la prévalence élevée d'insuffisance rénale chez les patients cancéreux, nécessitant une adaptation posologique des médicaments anticancéreux. Elle souligne l'importance de l'évaluation de la fonction rénale selon la formule de Cockcroft-Gault ou MDRD abrégé, même chez les patients ayant une créatininémie normale.

Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, Gligorov J, Pourrat X, Rixe O, Morere JF, Beuzebec P, Deray G. On behalf of the Renal Insufficiency and Cancer Medications (IRMA) Study Group; Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer*. 2007 Sep 15;110(6):1376-84.

<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/114293257/PDFSTART>

- **Nouveaux-nés exposés aux psychotropes en fin de grossesse :**

Une équipe toulousaine publie les résultats de l'étude NENUPHAR. Il s'agit d'une étude observationnelle concernant l'état de santé de nouveaux-nés exposés aux psychotropes en fin de grossesse. Il s'agit d'un petit effectif (53 nouveaux-nés) inclus entre 1998 et 2002 par le biais de recherche de toxiques positifs dans les urines ou dans le sang. 92.5 % de ces nouveaux-nés ont présenté une pathologie néonatale (sevrage 52.8 %, pathologie respiratoire 45.3 %, hypotonie 30.2 %, hypotrophie 28.3 %, pathologie cardiovasculaire 26.4 %). Le tabac n'était pas pris en compte, les produits retrouvés étaient des benzodiazépines (56%), opiacées (51%), du cannabis (41%), de 1 à 7 substances pouvaient être retrouvées. 21 % des héroïnomanes étaient substituées et dans ces cas, les deux produits étaient retrouvés (produit de substitution et héroïne).

Isabelle Lacroix, Caroline Hurault, Sylvie Saivin, Valérie Raou1, Alain Berrebi, Emmanuelle Souchet, Karine Desboeuf, Jean-Louis Montastruc et Christine Damase-Michel1. Prenatal exposure to psychoactive substances: results of NENUPHAR study. *Thérapie* 2007, Mars Avril, 62(2) :177-83.

<http://www.journal-therapie.org/index.php?option=article&access=standard&Itemid=129&url=/articles/therapie/pdf/2007/02/th071575.pdf>

- **Exposition aux IRSS pendant la grossesse :**

Dans le 1^{er} numéro de Flash Info Médicaments , nous avons rapporté les informations de l'Afssaps portant sur le risque malformatif cardiovasculaire de la paroxétine reçue en cours de grossesse. Deux articles récents s'intéressent plus largement au risque des IRSS. Louik rapporte une étude portant sur les malformations touchant 9849 enfants comparés à 5860 contrôles. Il ne retrouve pas d'arguments en faveur de risque de craniosténose, d'encéphalocèle ou de malformations cardiaques avec les IRSS étudiés. Il n'exclut pas une association liée au hasard.

Alwan compare 9622 enfants porteurs de malformations à 4092 contrôles entre 1997 et 2002. Les exposés le sont de 1 mois avant la grossesse à 3 mois après le début de la grossesse. Il ne retrouve aucune association significative, tout IRSS confondu avec les malformations cardiaques ou la plupart des anomalies congénitales. Il retrouve une association avec 3 types d'IRSS pris isolément (cranosynostose avec la fluoxétine, anencéphalie avec la sertraline, anencéphalie, gastroschisis, omphalocèle et anomalies du ventricule droit avec la paroxétine) mais le nombre de cas rapporté est peu élevé

Carol Louik, Sc.D., Angela E. Lin, M.D., Martha M. Werler, Sc.D., Sonia Hernández-Díaz, M.D., Sc.D, and Allen A. Mitchell, M.D. First-Trimester Use of Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors and the Risk of Birth Defects. *N Engl J Med* 2007 ; 356 :2675-83

<http://content.nejm.org/cgi/reprint/356/26/2675.pdf>

Sura Alwan, M.Sc., Jennita Reefhuis, Ph.D., Sonja A. Rasmussen, M.D., M.S., Richard S. Olney, M.D., M.P.H., and Jan M. Friedman, M.D., Ph.D., for the National Birth Defects Prevention Study. Use of Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors in Pregnancy and the Risk of Birth Defects. *N Engl J Med* 2007 ; 356 :2684-92

<http://content.nejm.org/cgi/reprint/356/26/2684.pdf>

Comités de rédaction : Patrick CARLIER, Pirayeh EFTEKHARI, Nicolas RETUR.

Remerciements : Yvan DANIEL, Béatrice SOUBIRAU

L'ensemble de nos bulletins sont consultables sur :

<http://www.centres-pharmacovigilance.net/parisfw/index.html>



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@lrp.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

