

# PV INFO

N° 10- Juillet 2001

## Actualités en Pharmacovigilance

(sur r : echange/pharmacovigilance/pvinfo)

**CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ALSACE**  
INFORMATION SUR LE MEDICAMENT  
Hôpital Civil, 1 place de l'Hôpital  
67091 STRASBOURG CEDEX  
☎ ligne directe : 16480 (ou 03.88.11.64.80)  
ou 17056 (ou 03.88.11.67.68 poste 17056)  
fax : 03.90.24.34.15  
E-mail : [pharmaco.vigilance@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr](mailto:pharmaco.vigilance@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr)  
Messagerie de l'hôpital : AltM, DaspertMK, ImbsJL, WelschM

Le centre a pour mission de répondre à vos **questions sur les médicaments** (effets indésirables, modifications de posologies ou d'indications, interactions, risques pendant la grossesse, l'allaitement ou selon d'autres terrains particuliers). Les **notifications d'effets indésirables médicamenteux** y sont reçues et analysées. La loi rend obligatoire la notification des effets indésirables graves ou nouveaux au Centre Régional de Pharmacovigilance.



Les **liens hypertexte** sont en rouge: \_\_@\_\_ et un clic de souris sur ces liens permet d'accéder directement au **site internet** ou **au paragraphe concerné**.

### DANS CE NUMERO :

* <b>Anesthésiologie</b>	<a href="#">Diprivan®</a> : rappel : pas d'AMM en pédiatrie
* <b>Cancérologie</b>	<a href="#">Herceptin®</a> : nouvelles données de pharmacocinétique
	<a href="#">Foscan®</a> : traitement palliatif des carcinomes épidermoïdes
* <b>Cardiologie</b>	<a href="#">Ceprotin®</a> : autorisation de mise sur le marché d'une protéine C humaine
	<a href="#">Desernil®</a> : risque de fibrose
	<a href="#">Staltor®/Cholstat®</a> et <a href="#">Lipur®</a> : augmentation du risque de rhabdomyolyse – association contre-indiquée
* <b>Dermatologie</b>	Brûlures sous <a href="#">psoralène</a> et <a href="#">Puvathérapie</a> : risques des lampes à bronzer
* <b>Gynécologie</b>	<a href="#">Contraceptifs oraux</a> et thromboses veineuses
* <b>Infectiologie</b>	<a href="#">Lariam®</a> : risque d'effets neuropsychiatriques
* <b>Neurologie</b>	<a href="#">Dolosal®</a> : arrêt de commercialisation
* <b>Psychiatrie</b>	<a href="#">Antipsychotiques</a> et pathologie myocardique
* <b>Santé Publique</b>	<a href="#">Service Médical Rendu</a> des médicaments
* <b>Divers</b> :	Remboursement du <a href="#">Vioxx®</a> à 65%
	<a href="#">Informations</a> supplémentaires

Remarques: Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique. Le nom de commercialisation du médicament en France est en **bleu foncé**. Le sigle (USA) précise que le médicament est sur le marché aux USA, mais non en France.

## A ANESTHESIOLOGIE

---

### DIPRIVAN® = PROPOFOL : rappel : pas d'AMM en pédiatrie

Aux USA, le *Laboratoire Astra Zeneca* rappelle que le **Diprivan® (propofol)**, émulsion injectable IV) n'a pas d'AMM en pédiatrie pour la sédation des enfants admis en unités de soins intensifs. Les données d'un essai comparatif, réalisé en unité de soins intensifs pédiatriques, montrent que le nombre de décès est plus important sous **Diprivan®** que sous sédation classique.

[Retour sommaire](#)

## C CANCEROLOGIE

---

### HERCEPTIN® = TRASTUZUMAB : nouvelles données de pharmacocinétique

Le *laboratoire Roche* a diffusé une lettre d'information aux prescripteurs les alertant que l'utilisation d'anthracyclines après arrêt du traitement par **Herceptin® (trastuzumab)** pourrait entraîner un risque plus élevé de cardiotoxicité.

En effet, une étude récente évaluant un nouveau schéma thérapeutique associant **paclitaxel (Taxol®)** et **Herceptin®** (dose de charge de 8mg/kg puis 6mg/kg) montre que la demi-vie d'élimination de l'**Herceptin®** est de 25 jours au lieu d'une première évaluation à 5 ou 6 jours. Des concentrations sanguines d'**Herceptin®** peuvent donc persister en moyenne 18 semaines (15 à 22 semaines) après l'arrêt de l'anticorps monoclonal. Il est déjà établi que l'association **Herceptin®** et **anthracyclines** comporte un risque important de cardiotoxicité (voir RCP).

Par conséquent :

- l'utilisation des **anthracyclines** après l'arrêt du traitement par **Herceptin®** pourrait comporter un risque plus élevé de cardiotoxicité.
- dans la mesure du possible un traitement par anthracyclines devrait être évité dans les 22 semaines qui suivent l'arrêt d'**Herceptin®**
- il est indispensable de suivre la tolérance cardiaque des anthracyclines en particulier par des échographies cardiaques

*EMEA Public Statement du 13 juin 2001*

*Lettre aux prescripteurs du Laboratoire Roche du 30 mai 2001*

[Retour sommaire](#)

---

### FOSCAN® = TEMOPORFINE : traitement palliatif des carcinomes épidermoïdes

Le **Foscan®** 4mg/ml solution injectable (**temoporfine**, *laboratoire Scotia*) a obtenu une autorisation d'AMM de la Commission européenne des spécialités pharmaceutiques. Le principe actif du **Foscan®**, la **temoporfine**, est un agent antinéoplasique photosensibilisant qui se concentre de manière sélective dans le tissu tumoral après son administration intraveineuse. L'activation de cette substance par la lumière non thermique (de longueur d'onde de 652 nm) entraîne une nécrose tumorale, d'où une réduction de la masse tumorale et des symptômes. **Foscan®** est indiqué dans le traitement palliatif des carcinomes épidermoïdes avancés de la tête et du cou, ayant résisté aux autres thérapeutiques et ne relevant ni de la radiothérapie, ni de la chirurgie, ni de la chimiothérapie par voie générale.

[Retour sommaire](#)

## CARDIOLOGIE

---

### CEPROTIN (protéine C humaine) : autorisation de mise sur le marché

Le Comité européen des spécialités pharmaceutiques a émis un avis favorable à l'enregistrement du Ceprothin® (*laboratoire Baxter AG*), **protéine C humaine**. Ceprothin® est indiqué dans des situations cliniques très particulières :

- traitement du purpura fulminans
- traitement de la nécrose cutanée localisée survenue sous anticoagulants coumariniques chez des patients présentant un déficit congénital sévère en protéine C
- la prophylaxie de courte durée chez des patients présentant un déficit congénital sévère en protéine C lors :
  - d'intervention chirurgicale ou traitement invasif
  - d'initiation du traitement anticoagulant oral par coumariniques.

Les données d'efficacité et de sécurité ne concernent que les déficits congénitaux sévères en protéine C et l'indication est donc limitée à cette pathologie. Les effets indésirables sont peu connus : des réactions d'hypersensibilités ou allergiques sont signalées.

[Retour sommaire](#)

---

### DESERNIL ® = METHYSERGIDE : risque de fibrose

Un des effets indésirables bien connu du Deseril® (**méthysergide**, *laboratoire Sandoz*), indiqué dans le traitement de fond de la migraine et des algies vasculaires de la face, est la fibrose rétropéritonéale. La pharmacovigilance australienne signale 2 cas de fibroses des valves cardiaques survenues **malgré l'interruption thérapeutique obligatoire** (entre deux cures interruption thérapeutique obligatoire de 1 mois), signalée dans les précautions d'emploi du RCP.

*WHO Pharmaceuticals Newsletter N°1, 2001*

[Retour sommaire](#)

---

### STALTOR®/CHOLSTAT® = CERIVASTATINE et LIPUR® = GEMFIBROZIL : augmentation du risque de rhabdomyolyse – association contre-indiquée

Il est connu que l'association de Staltor®/Cholstat® (**cérivastatine**, *laboratoire Bayer/laboratoire Fournier*) et Lipur® (**gemfibrozil**) majore le risque de rhabdomyolyse (voir monographie du dictionnaire Vidal pour le Cholstat®). D'ailleurs deux observations de rhabdomyolyses graves, survenues lors de l'association Staltor® et Lipur®, ont été notifiées à notre centre. Dorénavant cette association est une **contre-indication**. Les patients traités par **cérivastatine** et **gemfibrozil** de manière concomitante doivent immédiatement interrompre l'un de ces deux traitements. Le traitement ultérieur devra être adapté spécifiquement à chaque patient.

*Lettre aux prescripteurs des laboratoires Bayer et Fournier*

*Information du 29 juin 2001 de la Medicines Control Agency*

*Lettre aux prescripteurs du laboratoire Bayer du 21 mai 2001 aux Etats-Unis*

[Retour sommaire](#)

## **D** DERMATOLOGIE

---

### Brûlures sous PSORALENE et PUVATHERAPIE : risques des lampes à bronzer

L'observation<sup>1</sup> d'une patiente décédée après des brûlures au 2<sup>e</sup> degré à 80% rappelle le risque phototoxique majeur des **psoralènes** (ici la méladinine) utilisés en balnéoPUVathérapie

(consistant à imprégner la peau en baignant le patient dans une solution diluée avant de l'exposer aux UVA). Durant cette période estivale, il est important de rappeler, qu'il existe un mésusage des **psoralènes** à visée cosmétique dans des « officines de bronzage ». Deux enquêtes de pharmacovigilance ont été menées en France dans les années 90 et avaient souligné ce détournement d'usage ainsi que la gravité des tableaux cliniques.

*1- Arch Dermatol 2001 ;137(3):383*

[Retour sommaire](#)

## **G GYNECOLOGIE**

---

### CONTRACEPTIFS ORAUX et thromboses veineuses

Le risque de thrombose veineuse associé aux contraceptifs oraux est connu depuis les années 1960 c'est à dire peu de temps après leur introduction. Il a conduit au développement de contraceptifs de plus en plus faiblement dosés en estrogènes. Une revue récente analyse les contraceptifs actuellement utilisés et souligne le risque accru des préparations contenant des progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération tels que le **désogestrel** ou le **gestodène**, en mettant l'accent sur les facteurs génétiques.

*NEJM, Mai 2001, 344, 1527-1535*

[Retour sommaire](#)

## **I INFECTIOLOGIE**

---

### LARIAM® = MEFLOQUINE : risque d'effets neuropsychiatriques

L'Agence du médicament suédoise rappelle aux prescripteurs que la chimioprophylaxie du paludisme par **Lariam® (méfloquine, laboratoire Roche)** devrait être débutée avant le départ pour pouvoir saisir l'apparition d'effets indésirables psychiatriques (anxiété, dépression, insomnie, réaction paranoïde ou psychotique, mentionnées dans notre dictionnaire Vidal). L'Agence suédoise souligne l'importance d'informer le voyageur de ce risque. Ces effets indésirables nécessitent l'arrêt du traitement. La prophylaxie par le **Lariam®** est contre indiquée chez les patients présentant un antécédent psychiatrique ou de convulsion.

*WHO Pharmaceuticals Newsletter N°1, 2001*

[Retour sommaire](#)

## **N NEUROLOGIE**

---

### DOLOSAL® = PETHIDINE : arrêt de commercialisation

Le *laboratoire Aventis* a décidé d'arrêter la commercialisation du **Dolosal® (péthidine)** à partir du 31 décembre 2001 pour des raisons économiques. Le *laboratoire Renaudin* qui commercialise la **Pethidine Renaudin®** poursuit la commercialisation, mais cette spécialité n'est que disponible à l'hôpital et n'est pas remboursée.

[Retour sommaire](#)

## **P PEDIATRIE**

---

voir anesthésiologie : **DIPRIVAN® = PROPOFOL** : pas d'AMM en pédiatrie

## PSYCHIATRIE

---

### ANTIPSYCHOTIQUES et pathologie myocardique

Les myocardites et les cardiopathies représentent moins de 0.1% des effets indésirables associés aux médicaments. La **clozapine** (Leponex®, Clozapine Panpharma®) fait partie des médicaments fréquemment cités. Une analyse des données recueillies dans la base de pharmacovigilance internationale de l'Organisation mondiale de la santé (issue des centres nationaux de pharmacovigilance de 60 pays) fait le point sur la responsabilité des antipsychotiques. Les résultats indiquent que la **clozapine** est plus souvent associée à des pathologies myocardiques que les autres antipsychotiques. La **chlorpromazine** (Largactil®), le **lithium**, la **fluphénazine** (Moditen®, Modecate®), la **rispéridone** (Risperdal®) et l'**halopéridol** (Haldol®) ont également été cités.

*BMJ, Mai 2001,322, 1207-1209*

[Retour sommaire](#)

## **S** SANTE PUBLIQUE

---

### Service médical rendu des médicaments

Le «service médical rendu» de l'ensemble des classes thérapeutiques et des médicaments remboursables par l'assurance maladie en ville peut être consulté sur le site de l'affsaps sur <http://afssaps.sante.fr/htm/5/smr/csmr.htm>).

[Retour sommaire](#)

## **Z** DIVERS

---

### REMBOURSEMENT DU VIOXX® à 65%

L'autre Coxib disponible en France, le **Vioxx® (rofécoxib, laboratoire Merck Sharp et Dohme)** vient d'obtenir le remboursement à 65 % par la Sécurité sociale. Ce médicament, indiqué dans le traitement des douleurs de l'arthrose, a un prix de 214,60 F pour la boîte de 28 comprimés dosés à 12,5 mg, soit un prix unitaire de 7,66 F TTC. Un calendrier de baisses est programmé. Le prix unitaire descendra à 6,41 F TTC, trois ans et huit mois après publication de l'avis au Journal Officiel. Pour les comprimés dosés à 25 mg, le prix initial fixé est de 9,32 F TTC et sera réduit à 8,07 F TTC, dix-huit mois après publication de l'avis et enfin, à 6,41 F TTC, après trois ans et huit mois. Cette inscription intervient six mois après celle du **Celebrex®**. Vendu au prix de 230,90 F les 30 gélules, soit 7,69 F l'unité, un mécanisme similaire de réduction de prix étant prévu.

*Journal Officiel - 3 juillet 2001*

[Retour sommaire](#)

---

ENSEIGNEMENT : Essais Cliniques
------------------------------------

*Notre service assure un diplôme inter-universitaire avec 8 autres facultés de Médecine françaises pour la formation à l'essai clinique*

ou 

DIU-FIEC
----------

Il comporte 50 heures de cours à Strasbourg par séance de 2 heures le mercredi ou le mardi de 19h30 à 21h30 sur les sujets suivants :

- méthodologie des essais de phase III
- bonne pratique des essais cliniques
- analyse d'une étude clinique
- essais pragmatiques
- essais d'équivalence
- assurance de qualité

Les personnes intéressées (médecins, pharmaciens, scientifiques ou étudiants en fin de cursus) peuvent s'adresser au secrétariat du service d'HTA, maladies cardiovasculaires et Pharmacologie Clinique (Mme A. Pauly) pour y demander une documentation ou un rendez-vous avec J.L. Imbs, responsable régional du DIU-FIEC.

[Retour sommaire](#)

---

## INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Pour plus d'informations vous pouvez aller :

- sur le site de la FDA : <http://www.fda.gov/>

- sur le site internet de AFSSAPS : <http://afssaps.sante.fr/> où se trouvent tous les communiqués de presse, lettres aux prescripteurs et autres publications de l'Agence.

Vous pouvez accéder directement aux bulletins de l'Agence: **Vigilances, Pharmacovigilance et Hémovigilance** sur : <http://afssaps.sante.fr/htm/5/5000.htm>

- sur le site de l'Agence du Médicament Européenne (EMEA) : [http://www.eudra.org/en\\_home.htm](http://www.eudra.org/en_home.htm).

[Retour sommaire](#)

### Abréviations - Glossaire :

**AFSSa** = Agence Française de Sécurité Sanitaire des aliments

**AFSSAPS** = Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

**CPMP** = Committee for Proprietary Medicinal Products = Comité des spécialités Pharmaceutiques de l'Agence du Médicament Européenne

**CRPV** = Centres Régionaux de Pharmacovigilance

**EMA** = European Agency for the Evaluation of Medical Products

**FDA** = Food and Drug Administration (Etats-Unis)

**RCP** = Résumé des Caractéristiques du Produit (figurant dans la monographie du dictionnaire Vidal et devant être remis intégralement au prescripteur, lors de la visite médicale par la firme pharmaceutique)

**PS :** Si vous connaissez des personnes qui souhaitent recevoir le bulletin par courrier électronique, merci de le signaler à MK Daspét (messagerie interne : [DASPET, Marie-Kathrin](#)) ou e-mail : [Marie-Kathrin.Daspét@chru-strasbourg.fr](mailto:Marie-Kathrin.Daspét@chru-strasbourg.fr).

N'hésitez pas à nous transmettre vos suggestions.