

N° 5- Février 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 : 16 480 (ou 03.88.11.64.80)
ou 17 056 (ou 03.88.11.67.68 poste 17 056)
fax : 03.90.24.34.15
E-mail : pharmaco.vigilance@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr
Messagerie de l'hôpital : AltM, DaspetMK,
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 autres terrains particuliers).
Les **notifications d'effets indésirables médicamenteux** sont reçues et analysées. La loi rend obligatoire la notification des effets indésirables graves et/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 :

- ***Alcoologie** : [Atrium 300mg](#) : arrêt de commercialisation
- ***Allergologie** : [Antihistaminiques](#) anti-H1 de seconde génération: variation de leurs effets sur la sédation
- ***Cancérologie** : [Fasturtec](#): traitement des hyperuricémies induites par les chimiothérapies des hémopathies malignes
- ***Cardiologie** : [Statines](#) et jus de pamplemousse : augmentation des effets indésirables musculaires
[Statines](#) : fort dosage : effets indésirables dose-dépendants
[Antivitamine K](#) : informations sur le bon usage du médicament
- ***Dermatologie** : L'arrêt précoce des médicaments diminue la mortalité des [éruptions bulleuses graves](#)
- ***Gynécologie** : Formes remboursables [d'acide folique à 400 µg/j](#): prévention des anomalies de fermeture du tube neural
- ***Infectiologie** : [Maladie de Creutzfeldt Jacob](#) : Informations en ligne
[Vaccin de l'hépatite B](#) et risque de sclérose en plaques
[Candidas®](#) : traitement des formes invasives d'aspergilloses
- ***Neurologie** : [Rebif®](#) : traitement de première intention de la sclérose en plaques
- ***Pharmacologie** : Médicaments [génériques](#) et substitution
- ***Psychiatrie** : [Zeldox®](#) : traitement de la schizophrénie
[Phénobarbital](#) : suspension de l'AMM des médicaments contenant du phénobarbital dans les indications autres que l'épilepsie
- ***Urologie** : [Uprima®](#) et [Ixense®](#) : deux nouveaux médicaments contre l'impuissance
- ***Divers**

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 ALCOOLOGIE

ATRIUM® 300mg (difébarbamate, fébarbamate et phénobarbital) : arrêt de commercialisation

L'Afssaps annonce la suspension de l'autorisation de mise sur le marché de l'**Atrium 300 mg®** comprimé (**difébarbamate, fébarbamate et phénobarbital**), suite à la survenue d'atteintes hépatiques et cutanées, parfois sévères sous ce traitement. La commercialisation de l'Atrium, indiqué dans la désintoxication alcoolique, sera arrêtée à compter du 14 mars 2001.

L'Afssaps recommande aux médecins :

- de ne pas initier de nouveau traitement par Atrium ;
- pour les patients actuellement traités, de poursuivre le traitement en respectant scrupuleusement la durée maximale de prescription de 4 semaines, y compris la période de décroissance posologique.

Vous vous souvenez que l'Atrium 100 mg® avait déjà été retiré du marché, pour les mêmes raisons, le 30 avril 1997.

Communiqué de presse de l'Afssaps du 08/02/2001

[Retour sommaire](#)

ALLERGOLOGIE

ANTI-HISTAMINIQUES anti-H1 de seconde génération : pour une efficacité équivalente, des effets variables sur la sédation

Les **antihistaminiques anti-H1 de seconde génération** ont une efficacité équivalente, mais leur effet sur la sédation est moins clair. Une étude¹ des sédations rapportées après mise sur le marché chez plus de 43 000 patients montre que la **loratadine (Clarityne®)** et la **fexofénadine (Telfast®)** entraînent moins souvent de sédation que le **cefirizine (Zyrtec®)**.

Une autre étude² portant sur la conduite automobile a montré que la **céfirizine (Virlix®, Zyrtec®)** et la **mizolastine (Mistaline®, Mizollen®)**, à doses thérapeutiques, affectent légèrement les qualités de la conduite. La **féxofénadine (Telfast®)** et la **loratadine (Clarityne®)** sont sans effet à dose thérapeutique mais modifient la conduite à des doses doubles, souvent prescrites dans le traitement de l'urticaire ou de la rhinite allergique saisonnière.

1- *BMJ 2000 ; 320 : 1184-1187*

2- *BMJ 2000 ; 321 : 572*

[Retour sommaire](#)

C CANCEROLOGIE

FASTURTEC® = RASBURICASE : traitement des hyperuricémies induites par les chimiothérapies des hémopathies malignes

L'Agence européenne du médicament (EMA) a émis un avis favorable pour la mise sur le marché d'une uricase, le **Fasturtec® (rasburicase)** (*Laboratoire Sanofi Synthelabo*). Ce médicament est indiqué pour le traitement des hyperuricémies induites par les chimiothérapies

des hémopathies malignes. Il permettrait ainsi d'éviter l'insuffisance rénale qui peut résulter de l'hyperuricémie. Les effets secondaires les plus fréquents sont : fièvre, vomissement et nausée

[Retour sommaire](#)

CARDIOLOGIE

_STATINES (LODALES®, ZOCOR® ET TAHOR®) et jus de pamplemousse : augmentation des effets indésirables

Le jus de pamplemousse interagit avec un certain nombre de médicaments¹. Il augmente de façon importante leur biodisponibilité et donc le risque d'effet indésirable, en particulier musculaire, des statines, métabolisées par le cytochrome P450 3A4 (**simvastatine** = **Lodales®** et **Zocor®**, **lovastatine**, **atorvastatine**= **Tahor®**).

1 Amlopidine, astemizole, atorvastatine, bexarotene, buspirone, carbamazepine, cilostazole, cisapride, clomipramine, cyclosporine, diazepam, dofetilide, felodipine, haloperidol, indinavir, itraconazole, lovastatine, midazolam, nifedipine, nimodipine, nisoldipine, nitendipine, omeprazole, pimozide, pravastatine, quinidine, quinine, saquinavir, sertraline, simvastatine, sirolimus, tacrolimus, terfenadine, theophylline, triazolam, verapamil, warfarin.

[Retour sommaire](#)

STATINES : fort dosage- effets indésirables dose-dépendants

Devant la tendance actuelle d'emploi de présentations fortement dosées de **statines** (réservées aux formes sévères d'hypercholestérolémies), il faut préciser qu'il n'existe actuellement pas de données montrant que les doses élevées de statines ont un meilleur effet en terme de prévention au long cours des maladies cardiovasculaires. En revanche, il est bien démontré que les effets indésirables des statines sont doses-dépendants.

[Retour sommaire](#)

Antivitamine K : informations sur le bon usage du médicament

Dans le cadre de la prévention des risques iatrogènes, l'Afssaps a engagé un programme dont l'objectif est de promouvoir le bon usage du médicament. La première campagne de sensibilisation concerne les accidents hémorragiques provoqués par les anticoagulants **antivitamine K (AVK)**. Les informations (études épidémiologiques, fiche de transparence, principales informations sur les indications et la surveillance du traitement, informations pratiques destinées aux patients) sont disponibles sur <http://afssaps.sante.fr/fr/hm/5/5000.htm> (Dossier iatrogénie-AVK)

[Retour sommaire](#)

D DERMATOLOGIE

L'arrêt précoce des médicaments diminue la mortalité des éruptions bulleuses graves

Sur 113 éruptions bulleuses graves¹ (74 Lyell et 39 Stevens Johnson) admis dans un service de dermatologie entre 1987 et 1997, la mortalité a été plus basse chez les 64 patients chez lesquels les médicaments ont été arrêtés dès les premiers signes cliniques (11%) que chez les 49 chez lesquels les médicaments ont été arrêtés plus tard (17%). Cette réduction de mortalité

est encore plus nette (5% versus 26%) si les médicaments en cause ont une demi-vie d'élimination courte. Ces résultats se confirment après un ajustement sur les facteurs de confusion. En pratique, dès qu'un patient a une atteinte muqueuse bulleuse ou un décollement cutané, l'arrêt des médicaments suspects doit être immédiat.

Les médicaments qui augmentent le risque les plus souvent imputés dans la survenue d'éruptions bulleuses sont² : les antibiotiques **sulfamides** (ex **Bactrim®**, les agents **anticonvulsivants** (ex. **Dépakine®** mais aussi phénobarbital..), les **AINS** de la famille des **oxicams** (ex **Mobic®**, **Feldène®**, **Tilcotil®**), l'allupurinol (ex **Zyloric®**), chlormenazone (ex **Trancopal®**, retiré du marché) et les **corticostéroïdes**.

1- *Arch Dermatol* 2000 ; 136 : 323-7

2- *New Engl. J.Med.* 1995 ; 333 : 1600-1607

[Retour sommaire](#)

VANIQA® = EFLONITHINE : un traitement de l'hirsutisme facial chez la femme

L'EMA a émis un avis favorable pour la mise sur le marché du **Vaniqa®** crème (**eflornithine**) (*Laboratoire Bristol-Myers Squibb*). Ce médicament, déjà commercialisé aux USA, un inhibiteur irréversible de l'ornithine décarboxylase (enzyme présente dans le follicule pileux et impliquée dans la croissance du poil), est indiqué dans le traitement de l'hirsutisme facial chez la femme.

[Retour sommaire](#)

G GYNECOLOGIE

Formes remboursables d'ACIDE FOLIQUE à 400µg/j : prévention des anomalies de fermeture du tube neural

La Commission d'AMM émet un avis favorable à la mise sur le marché de présentations remboursable d'acide folique à 400 µg/j dans la prévention primaire des anomalies de fermeture du tube neural. La prévalence des anomalies de fermeture du tube neural (anencéphalie, spina bifida, encéphalocèle) est estimée à 1 pour 1 000 naissances en France ; celle du spina bifida est de 0,44 pour 1000 naissances. Un apport de folates inférieur à 200 µg/j serait le seuil à risque. Vingt à 30% des femmes auraient un apport en folates inférieur à ce seuil, en particulier les femmes de niveau socio-économique faible, ayant une alimentation pauvre en légumes verts. Des études de cohorte montrent une diminution de l'incidence des anomalies de fermeture du tube neural chez des femmes traitées par acide folique en pré- et post-conception. Comme la mise en place du tube neural s'effectue de J17 à J27, le début de la supplémentation doit s'envisager, pour être efficace, en pré-conceptionnel (correction d'une éventuelle carence) et pendant l'organogenèse du tube neural. La supplémentation a donc un intérêt de 4 semaines avant la conception à 8 semaines après la conception. Un consensus d'experts s'est exprimé pour une supplémentation à 400 µg/j.

[Retour sommaire](#)

I INFECTIOLOGIE

MALADIE DE CREUTZFELDT JACOB : Informations en ligne

L'Afssaps, a édité des « questions-réponses » sur l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) et la sécurité des produits de santé (vaccins, médicaments, gélatine) (<http://afssaps.sante.fr/fr/htm/6/6000.htm>). La FDA a mis en place un site

(<http://www.fda.gov/oc/opacom/hottopics/bse.html>) qui rassemble toutes les informations existantes sur l'ESB en provenance des différents organismes gouvernementaux. L'EMA a publié sur son site internet une série de recommandations à suivre afin de réduire le risque de transmission des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain ou à usage vétérinaire (<http://www.emea.eu.int/pdfs/vet/regaffair/041001en.pdf>).

[Retour sommaire](#)

VACCIN de l'HEPATITE B et risque de sclérose en plaques : publications récentes

Un article¹ ne montre pas d'association entre la vaccination de l'hépatite B et la survenue de sclérose en plaques et un deuxième² montre que la vaccination de l'hépatite B n'augmente pas le risque de rechute pour la sclérose en plaques.

1- N Engl J Med 2001 ; 344 : 327-32

2- N Engl J Med 2001 ; 344 : 319-26

[Retour sommaire](#)

CANDIDAS® = CASPOFUNGIN ACETATE : traitement des formes invasives d'aspergilloses

La FDA a autorisé la mise sur le marché du **Candidas® (caspofungin acétate, Laboratoire Merck)**, une nouvelle classe d'antifongiques (les échinocandines). Son indication est le traitement des formes invasives d'aspergilloses, après échec d'un premier traitement (résistance ou intolérance). Les effets indésirables sont : fièvre, thrombose veineuse, céphalée, nausée, vomissement, rash cutané, légère cytolyse hépatique et anaphylaxie.

[Retour sommaire](#)

N **NEUROLOGIE**

REBIF® = INTERFERON BETA-1A : homologation de la posologie la plus élevée pour le traitement de première intention de la sclérose en plaques de type récidivant/rémittent

La Commission européenne a homologué la posologie la plus élevée de **Rebif® (interféron bêta-1a, 44 µg trois fois par semaine, laboratoire Serono)**, déjà disponible, et l'a recommandée comme **traitement de première intention** de la sclérose en plaques de type récidivant/rémittent. Le CPMP a fondé cette homologation sur l'évaluation des données sur quatre ans obtenues dans le cadre de l'étude PRISMS. Un traitement précoce avec des doses d'interféron bêta-1 élevées améliore le pronostic à long terme.

[Retour sommaire](#)

P **PHARMACOLOGIE**

MEDICAMENTS GENERIQUES ET SUBSTITUTION

Une spécialité pharmaceutique générique est définie par rapport à la spécialité de référence par trois critères : même composition qualitative et quantitative en principe actif, même forme pharmaceutique, même biodisponibilité. Mais un générique, satisfaisant aux trois critères précédents, **peut ne pas contenir les mêmes excipients** que le médicament de référence. Ceci

peut comporter des risques pour le patient si la spécialité générique contient un ou plusieurs **excipients dits à « effet notoire »** qui n'existaient pas dans le médicament prescrit, non générique. Ces excipients sont mentionnés dans le répertoire des génériques diffusé régulièrement par l'Afssaps (<http://afssaps.sante.fr/fr/htm/5/5000.htm>: **Le répertoire- Le répertoire des génériques**). Le médecin prescripteur a la possibilité de s'opposer à la substitution par le pharmacien en écrivant sur son ordonnance « ne pas substituer ».

[Retour sommaire](#)

PSYCHIATRIE

ZELDOX® = ZIPRASIDONE : traitement de la schizophrénie

La FDA a autorisé la commercialisation aux Etats-Unis du **Zeldox® (ziprasidone, laboratoire Pfizer)**, un neuroleptique antipsychotique indiqué dans le traitement de la schizophrénie. Ce produit, un antagoniste de la sérotonine et de la dopamine, agit sur les symptômes positifs et négatifs associés à cette pathologie. Les effets indésirables les plus fréquents sont : céphalées, somnolence, mouvements anormaux, troubles respiratoires, nausées, constipation et dyspepsie. La ziprasidone peut entraîner une augmentation de l'espace QTc sur l'ECG.

[Retour sommaire](#)

PHENOBARBITAL : suspension d'AMM des médicaments contenant du phénobarbital dans les indications autres que l'épilepsie

L'Afssaps a décidé de suspendre l'autorisation de mise sur le marché des médicaments contenant du **phénobarbital** dans les indications autres que l'épilepsie. La suspension sera effective le 9 avril 2001. La raison de ce retrait est motivée par la survenue de réactions cutanées, extrêmement rares mais graves, à type de syndrome de Lyell et de syndrome de Stevens-Johnson, se manifestant dans les deux premiers mois du traitement. Seize spécialités, indiquées comme sédatif léger dans différentes affections et pour la plupart accessibles sans prescription médicale sont concernées par le retrait : **Anxoral®, Cardiacalm®, Natisedine®, Neurocalcium®, Neuropax®, Serenol®, Spasmidenal®, Spasmosedine®, Sympaneuro®, Vericardine® et Coquelusedal®**.

Le bénéfice du phénobarbital dans l'indication de l'épilepsie n'est pas remis en cause. En aucun cas, les patients traités par du phénobarbital ne doivent interrompre leur traitement (**Alepsal®, Aparoxal®, Gardenal®, Kaneuron®, Phénobarbital Richard®**) avant d'avoir demandé l'avis de leur médecin.

Communiqué de presse de l'Afssaps du 26 février 2001

[Retour sommaire](#)

U UROLOGIE

UPRIMA® et IXENSE® : deux nouveaux médicaments contre l'impuissance

Deux nouveaux médicaments contre l'impuissance, **Uprima®** (utilisé par voie sub linguale, *Laboratoire Abbott*) et **Ixense®** (*Laboratoire Takeda*), ont obtenu un avis favorable de l'Agence européenne du médicament (EMA). Ces deux produits contiennent de

l'apomorphine, un agoniste dopaminergique, et sont les premiers à agir directement sur le système nerveux central pour déclencher l'érection, contrairement au Viagra® de Pfizer qui agit sur les vaisseaux du pénis.

[Retour sommaire](#)

Z DIVERS – 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/fr/htm/5/5000.htm>

- sur le site de l'Agence du Médicament Européenne (**EMEA**) :

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

EMEA = European Agency for the Evaluation of Medical Products

FDA = Food and Drug Administration (Etats-Unis)

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.

N'hésitez pas à nous transmettre vos suggestions, concernant le bulletin d'information.