

N° 6- Mars 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 17056 (ou 03.88.11.67.68 poste 17.056)
fax : 03.90.24.34.15

Email : pharmaco.vigilance@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr

Messagerie de l'hôpital : AltM, DaspétMK,
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 :

- ***Cancérologie** [Neorecormon®](#) : extension de l'AMM au traitement des anémies des hémopathies malignes
- ***Cardiologie** [Lovenox®](#) : extension d'AMM à la femme enceinte
- ***Dermatologie** [Aluminium](#) et produits cosmétiques
- ***Gynécologie** [Miconazole par voie vaginale](#) : potentialisation de l'effet anticoagulant des AVK
- ***Hématologie** Un site pour l'[hémophilie](#)
- ***Infectiologie** Vaccins sans [thiomersal](#)
- ***Neurologie** [Depakine®](#) au long cours : démence et troubles extra-pyramidaux
- ***Ophthalmologie** Risques oculaires avec certains [diphosphonates](#) (Aredia®-Fosomax®)
- ***Pharmacologie** Suspension des préparations magistrales à base de [Phenylpropanolamine](#)
[Synthol®](#) : changement de composition
- ***Phytothérapie** Risque du [Germanium](#) en Allemagne
- ***Pneumologie** Un [site](#) pour les maladies respiratoires
- ***Psychiatrie** [Tacleer®](#) : traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire
[Prozac®](#): nouvelle version à prise hebdomadaire
[Norset®](#) : effets rhumatologiques, hématologiques et cardiaques
[Droleptan®](#) : maintien de la commercialisation pour les formes injectables
- ***Rhumatologie** [Arava®](#) : atteintes hépatiques graves
[Antalvic®](#) : arrêt de commercialisation
- ***Santé publique** Prescription [fluorée](#)
- ***Divers** Les [ventes](#) mondiales du médicament
[Informations](#) 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.

C CANCEROLOGIE

NEORECORMON® = EPOETIN BETA : extension de l'AMM au traitement des anémies des hémopathies malignes

Le CPMP de l'Agence Européenne a émis un avis favorable à l'extension des indications de NeoRecormon® (**epoetin beta**, Laboratoire Hoffmann La Roche), une érythropoïétine humaine recombinante, au traitement de l'anémie chez les patients atteints d'hémopathies malignes.

Communiqué de presse de Hoffmann La Roche du 2 mars 2001.

[Retour sommaire](#)

CARDIOLOGIE

LOVENOX® = ENOXAPARINE SODIQUE : extension d'AMM à la femme enceinte

Le Lovenox® 0,2 ml et 0,4 ml (**enoxaparine sodique**) peut être prescrit chez la femme enceinte au cours des 2^e et 3^e trimestre de grossesse en traitement prophylactique pour prévenir le risque de thrombose veineuse profonde. Cette indication ne doit être envisagée que si nécessaire dans le cadre des indications du Lovenox®.

Lettre aux prescripteurs du Laboratoire Aventis du 26/01/2001

[Retour sommaire](#)

D DERMATOLOGIE

ALUMINIUM et produits cosmétiques

L'**aluminium** est neurotoxique mais aucune corrélation n'a pu être faite entre la maladie d'Alzheimer et l'aluminium. Parmi les produits cosmétiques, les déodorants/antiperspirants peuvent contenir jusqu'à 20% d'aluminium (l'aluminium bloque la transpiration en formant un bouchon dans la glande eccrine). Des tests de passage transcutané de l'aluminium, réalisés in vitro sur la peau de souris, sont en faveur d'un passage à 100%. Mais ces données ne sont pas transposables à l'Homme dont l'épiderme est différent. Il faudrait donc entreprendre une étude du passage transcutané de l'aluminium chez l'Homme. Pour l'instant, le remplacement de l'aluminium ne peut être envisagé car il n'existe pas de produit similaire. En somme, il n'y a pas actuellement d'éléments suffisants pour restreindre l'usage de l'aluminium dans les produits cosmétiques.

Bulletin n°5 Vigilances de l'Affsaps

[Retour sommaire](#)

G GYNECOLOGIE

MICONAZOLE par voie vaginale = GYNO-DAKTARIN® : potentialisation de l'effet anticoagulant des AVK

La FDA demande aux laboratoires qui commercialisent des crèmes vaginales contenant du **miconazole**, vendues en vente libre, de rajouter à la notice d'information que les personnes

traitées par antivitamine K (warfarine), doivent en parler à leur médecin avant d'utiliser le miconazole quelle qu'en soit la voie d'administration. L'interaction entre warfarine et **miconazole** est bien connue par voie systémique mais le miconazole par voie vaginale pourrait aussi potentialiser l'effet anticoagulant de la warfarine (2 cas ont été notifiés à la FDA).

[Retour sommaire](#)

H HEMATOLOGIE

Un site pour l'hémophilie

Le Wyeth-Genetics Institute lance le site **wyeth-hemophilie.com** (<http://www.wyeth-hemophilie.com/>) dédié à cette maladie héréditaire. Le site propose une plate-forme d'information pour, d'une part, les hémophiles et leur famille et, d'autre part, pour les professionnels de santé.

Communiqué du Laboratoire Wyeth - 14 mars 2001

[Retour sommaire](#)

I INFECTIOLOGIE

VACCINS SANS THIOMERSAL

L'EMEA a autorisé la mise sur le marché d'une nouvelle formulation de l'Hbvaxpro®, un vaccin contre l'hépatite B, qui ne contient pas de thiomersal. Et la FDA, de son côté, a autorisé la mise sur le marché d'une nouvelle formulation du Tripedia® (*laboratoire Aventis Pasteur*), un vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche, qui contient du thiomersal à l'état de **traces** (diminution de 95% de la dose de thiomersal par rapport à la version originale du Tripedia®) et pas de conservateur.

Voir PV info 4 : Prévision du retrait du thiomersal

[Retour sommaire](#)

N NEUROLOGIE

ACIDE VALPROIQUE = DEPAKINE® au long cours: démence et troubles extra-pyramidaux

Des cas de syndrome parkinsonien, associé ou non à un syndrome démentiel, sont rapportés chez l'adulte après plusieurs mois, voire plusieurs années de traitement par l'**acide valproïque** (Depakine®). L'installation de ces troubles est insidieuse et progressive sur plusieurs mois, voire plusieurs années (2 mois–10 ans) avec des posologies de traitement aux doses recommandées. L'arrêt du traitement entraîne une régression de la symptomatologie sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois.

Masmoudi K et coll. Thérapie 2000 ; 55 : 629-34

[Retour sommaire](#)

O OPHTALMOLOGIE

DIPHOSPHONATES = AREDIA® et FOSAMAX® : Risques oculaires avec certains diphosphonates

Des uvéites antérieures qui apparaissent au début du traitement pour régresser à son arrêt sont relativement rares (0,5 à 1%) mais bien documentées. Les patients se plaignent de douleurs oculaires et de diplopies associées à un œdème palpébral. Il existe un risque de complications glaucomateuses ou de cataracte. Ces effets ont été rapportés avec l'**acide pamidronique** (Aredia®), l'**acide alendronique** (Fosamax®) et l'**acide risédronique** (non commercialisé). Il pourrait donc s'agir d'un effet de classe.

Prescrire Janvier 2001, 21,37

[Retour sommaire](#)

P PHARMACOLOGIE

PHENYLPROPANOLAMINE : Suspension des préparations magistrales à base de phénylpropanolamine

Considérant le risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique lié à l'utilisation de la **phénylpropanolamine** comme anorexigène, mis en évidence par l'enquête nationale de pharmacovigilance, l'Afssaps a décidé la suspension de toutes les préparations magistrales à base de phénylpropanolamine. Ces préparations à visée amaigrissante étaient utilisées sans preuve d'efficacité.

*Journal Officiel de la République Française du 22/02/2001
Voir PVInfo3 : Phénylpropanolamine : retrait de tous les produits aux USA*

[Retour sommaire](#)

SYNTHOL® : Changement de composition

La composition de **Synthol® gel** et **Synthol® liquide** (association lévomenthol, vétratrol, résorcinol et acide salicylique ; *Laboratoires Smithkline Beecham*), indiqué dans le traitement local à visée antalgique et antiseptique, a changé avec le retrait de l'un des principes actifs : **l'hydrate de chloral**.

Voir PVInfo1 : Hydrate de chloral

[Retour sommaire](#)

PHYTOTHERAPIE

Risque du GERMANIUM en Allemagne

L'Institut Fédéral de Protection de la Santé des Consommateurs et de Médecine Vétérinaire (Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin) en Allemagne met en garde contre la consommation de **capsule de Germanium 132**. Le Germanium 132 est proposé comme complément alimentaire doué de "propriétés immunostimulantes". La dose quotidienne de 50 mg de Germanium peut conduire à des effets indésirables graves, voire même létaux. Il n'est pas exclu que ces compléments alimentaires soient disponibles dans le commerce en Allemagne. Ces capsules sont produites par une firme autrichienne Ökopharm et commercialisées par Cosmoterra. Le Germanium est un métal qui, même à de petites doses journalières, peut entraîner des lésions du poumon, du foie, des nerfs et en particulier des

reins. Les effets indésirables sont multiples (anorexie, diarrhée, nausée, vomissement, faiblesse musculaire, myalgie, neuropathie, atteinte rénale).

[Retour sommaire](#)

PNEUMOLOGIE

Un site pour les maladies respiratoires

Un site dédié aux maladies respiratoires et uniquement destiné aux professionnels de santé est proposé par Glaxo-Wellcome: (<http://www.respiratoire.net>)

[Retour sommaire](#)

TACLEER® = BOSENTAN : traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire

Le Tacleer® (**bosentan**, *laboratoire Actélion*), un antagoniste de l'endothéline, vient d'obtenir de la Commission européenne (EMEA) le statut de médicament orphelin et l'autorisation de la mise sur le marché pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive.

[Retour sommaire](#)

PSYCHIATRIE

PROZAC® = FLUOXETINE: nouvelle version à prise hebdomadaire

La FDA a autorisé la commercialisation aux Etats-Unis d'une version à prise hebdomadaire du Prozac® (**fluoxétine**, *laboratoire Lilly*).

[Retour sommaire](#)

NORSET® = MIRTAZAPINE : effets rhumatologiques, hématologiques et cardiologiques

Cet antidépresseur, très proche chimiquement et pharmacologiquement de la **miansérine** (*Athymil*®), commercialisé depuis le 01/09/199, peut, comme la miansérine, provoquer des arthralgies, touchant plusieurs articulations. Le tableau est rebelle aux antalgiques banals. Il disparaît à l'arrêt de l'antidépresseur.

Une récente enquête officielle de pharmacovigilance rapporte des cas d'atteintes hématologiques après l'utilisation du *Norset*®. L'incidence des neutropénies sévères et des agranulocytoses est très faible et proche de l'incidence constatée dans la population générale. En raison de cette faible incidence des atteintes hématologiques, il n'a pas été jugé nécessaire de modifier l'information apportée par le RCP actuel.

Cette même enquête rapporte de très exceptionnels cas de bradycardies ou de tachycardies observées en début de traitement. La Commission nationale de pharmacovigilance a proposé l'ajout de cette mention au RCP du Vidal.

Thérapie 2000 Sep-Oct ; 55(5) : 652-5 (pour les arthralgies)

[Retour sommaire](#)

DROLEPTAN® = DROPERIDOL : maintien de la commercialisation pour les formes injectables

Contrairement à ce qui avait été annoncé préalablement (arrêt de l'ensemble des spécialités **Droleptan®**, *laboratoire Jansen-Cilag* ; voir PVInfo 4), les formes injectables de **Droleptan®** sont maintenues sur le marché en raison de leur utilité dans le traitement des états d'agitation au cours de psychoses aiguës ou chroniques et des états d'agressivité chez l'adulte. L'arrêt de commercialisation est évidemment maintenu pour la forme buvable.

Il est à signaler que la mise en application des recommandations et des mesures prises pour réduire le risque de troubles du rythme cardiaque, en 1997 par l'Afssaps pour ces formes injectables s'est avérée satisfaisante.

Lettre aux prescripteurs du Laboratoire Janssen-Cilag du 26 mars 2001.

[Retour sommaire](#)

R **RHUMATOLOGIE**

voir ophtalmologie : Risques oculaires avec certains diphosphonates

ARAVA® = LEFLUNOMIDE : atteintes hépatiques graves

Des atteintes hépatiques graves (augmentation des enzymes hépatiques, cholestase, hépatite, ictère, cirrhose, hépatite fulminante et nécrose hépatique aiguë), parfois fatales (9 cas mortels), ont été rapportées chez des patients présentant une polyarthrite rhumatoïde traitée par **Arava® (léflunomide, laboratoire Aventis)**, un immunomodulateur indiqué dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte. Ces atteintes sont survenues dans les 6 premiers mois du traitement. Le RCP a été modifié. Les recommandations de surveillance suivantes doivent être strictement respectées :

- le léflunomide est contre-indiqué chez l'insuffisant hépatique ;
- un traitement concomitant avec le méthotrexate et/ou un autre traitement hépatotoxique peut entraîner un risque accru d'atteintes hépatiques graves et est déconseillé ;
- le taux des ALAT doit être contrôlé avant le début du traitement puis tous les mois ou à intervalles plus fréquents pendant les 6 premiers mois de traitement puis toutes les 8 semaines ;
- en cas d'élévation des ALAT entre 2 à 3 fois la limite supérieure de la normale, une diminution de la dose quotidienne de 10 à 20 mg peut être envisagée et une surveillance doit être réalisée toutes les semaines. Si l'élévation des ALAT persiste ou s'accroît, le léflunomide doit être arrêté et la "procédure de washout"* doit être initiée.

Lettre aux prescripteurs du Laboratoire Aventis du 13/03/2001

EMA Public Statement du 12/03/2001

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/561101en.pdf>

Communiqué de presse de l'Afssaps du 14/03/2001 (<http://afssaps.sante.fr/fr/htm/6/6000.htm>)

* Procédure de washout : Administration de colestyramine 8g, 3 fois par jour ou administration de charbon activé en poudre 50 g, 4 fois par jour. La durée d'une procédure d'élimination complète est habituellement de 11 jours.

[Retour sommaire](#)

ANTALVIC® = DEXTROPROPOXYPHENE : arrêt de commercialisation

Le laboratoire Aventis informe tous les professionnels de santé, et notamment les prescripteurs, de l'arrêt de commercialisation effectif et définitif de la spécialité **Antalvic® (dextropropoxyphène)**. Cet arrêt de commercialisation serait lié à des problèmes techniques de fabrication. La spécialité **Di-Antalvic® (dextropropoxyphène, paracétamol)** n'est pas concernée par cet arrêt.

Lettre aux prescripteurs du Laboratoire Aventis du 14/03/2001

[Retour sommaire](#)

S SANTE PUBLIQUE

PRESCRIPTION FLUOREE

La maîtrise des apports fluorés est indispensable car la multiplication des sources potentielles de fluor peut conduire à des surdosages se manifestant par une fluorose dentaire (ou même osseuse).

Les recommandations du bon usage de la prescription fluorée, réévaluées par l'Affsaps, sont les suivantes :

- la supplémentation fluorée doit être maintenue dans la prévention de la carie dentaire de la naissance à 12 ans ;
- afin d'éviter la fluorose dentaire, les médecins et les chirurgiens-dentistes doivent établir un bilan personnalisé des apports (eaux de distribution et minérales, sel fluoré, médicament, dentifrices) avant toute prescription ;
- la dose prophylactique optimale est de 0,05 mg de fluor/kg/jour sans dépasser 1 mg/j tous apports fluorés confondus, dans les régions où l'eau de distribution contient 0,3 mg/l de fluor ou moins. Dans les régions où l'eau de distribution contient plus de 0,3 mg/l de fluor aucune supplémentation n'est nécessaire.

Bulletin n°5 Vigilance de l'Affsaps (<http://afssaps.sante.fr/fr/hm/5/5000.htm>)

[Retour sommaire](#)

Z DIVERS – INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Les ventes mondiales de médicaments ont progressé de 9% en 2000

Selon les données IMS Health, en 2000, les ventes de médicaments sur ordonnance ont progressé de 9%, à 221,59 milliards de \$ dans les 13 principaux pays consommateurs. Le marché français, avec 13,2 milliards de \$, a augmenté de 9%, soit un taux de croissance supérieur à celui des autres pays européens. En matière de classes thérapeutiques, le marché des traitements cardiovasculaires a atteint 42,7 milliards de \$ (+8 %) tandis que les traitements des maladies du système nerveux central et les traitements des douleurs osseuses et musculaires ont augmenté respectivement de 15%, à 35,12 milliards de \$, et de 17%, à 12,9 milliards de \$.

Les Echos - 28 février 2001

[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/fr/htm/5/5000.htm>
- sur le site de l'Agence du Médicament Européenne (**EMA**) : 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)

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.