

# Bulletin niçois de Pharmacovigilance

2016 n°17

**ABONNEZ-VOUS  
GRATUITEMENT :**  
pharmacovigilance@chu-nice.fr



Pourquoi un médicament biosimilaire n'est pas un médicament générique Adaptation posologique lors du passage de la voie orale à la voie parentérale	>> 01
Que penser des doses d'hormones administrées dans le nouveau contraceptif oral combiné Seasonique® ? Et de ses effets sur la thyroïde ?	>> 02
Hydroxyzine (Atarax®) et escitalopram (Seroplex®) : Contre-indiqué ! Avastin®, Lucentis®... Pour y voir plus clair	>> 03
Méthotrexate pour une GEU et grossesse débutée précocement	>> 04
Choc anaphylactique : quelle conduite à tenir au cabinet médical ?	>> 05
Fondaparinux (Arixtra®) : Attention aux différentes indications et à leur remboursement	>> 06
Comment soulager un patient qui est déjà sous traitement antalgique de palier II ?	>> 07
Informations de Pharmacovigilance et Communiqués des Autorités de Tutelle	>> 09

**ET SI C'ÉTAIT LE MÉDICAMENT ?**

## VOS QUESTIONS AU CRPV

# Pourquoi un médicament biosimilaire n'est pas un médicament générique

Notre réponse :

Un médicament biosimilaire est semblable à un médicament d'origine biologique qui a déjà été autorisé sur le marché, c'est-à-dire issu d'une substance dérivée du tissu biologique ou de la matière première d'une source cellulaire vivante. Ce médicament doit avoir des propriétés physico-chimiques et biologiques similaires, la même substance pharmaceutique et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence. Le principe de biosimilarité s'applique à tout médicament biologique dont le brevet est tombé dans le domaine public.

### A SAVOIR :

*les produits de référence n'étant pas identiques aux produits biosimilaires, le principe de substitution, valable pour les médicaments génériques ne peut donc s'appliquer automatiquement aux médicaments biosimilaires.*

Quelques exemples de médicaments ayant des biosimilaires :

Remicade<sup>®</sup> a comme biosimilaire Inflectra<sup>®</sup> et Remsima<sup>®</sup> Lantus a comme biosimilaire Abasaglar<sup>®</sup>



Un médicament générique, selon le code de la santé publique, est un médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées.

Les données requises pour le développement et l'autorisation des produits biosimilaires sont plus importantes que celles demandées pour un produit générique d'une substance chimique et incluent des études cliniques.

### Références bibliographiques :

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/1c3f8ac81cfea4a05a9aa70481b39df5.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1c3f8ac81cfea4a05a9aa70481b39df5.pdf)

Art L. 5121-1 5° du CSP

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-biosimilaires-Point-d-information>



## VOS OBSERVATIONS AU CRPV

# Adaptation posologique lors du passage de la voie orale à la voie parentérale

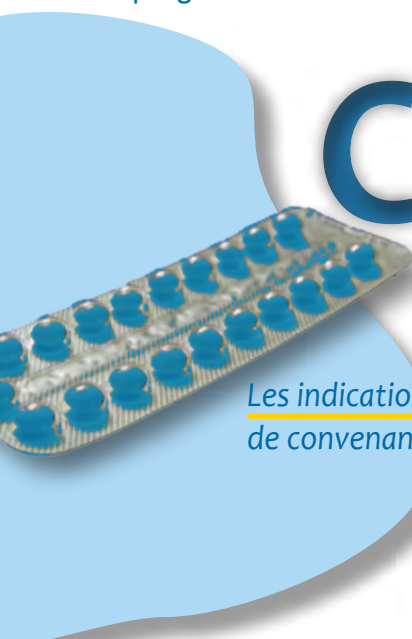
- Suite à un cas récent, nous souhaitons vous rappeler les précautions d'usage lorsqu'il est nécessaire de passer un médicament de la voie orale à la voie IV quelle qu'en soit la raison.
- Tout médicament administré par voie orale possède une biodisponibilité qui peut varier d'une molécule à l'autre.

Si pour un médicament avec une biodisponibilité de 100% la dose IV sera identique à la dose orale, il en est autrement des médicaments à biodisponibilité plus faible tel que certains immunosuppresseurs comme le tacrolimus. Dans ce cas, il faut diminuer la dose à administrer par voie parentérale de manière adéquate pour éviter tout risque de surdosage. En effet pour reprendre l'exemple du tacrolimus, la biodisponibilité orale de ce dernier est de 20% environ et les posologies nécessaires pour obtenir une aire sous la courbe identique sont environ 8 fois inférieures lors de l'administration IV. Un cas récent où la dose orale a été insuffisamment diminuée lors du passage à la voie IV a conduit à un surdosage avec une tacrolémie 10 fois supérieure à la normale avec pour conséquence une toxicité rénale avérée.

D'une manière générale, pour tout médicament, il convient donc de vérifier au minimum si la posologie IV doit être diminuée par rapport à la voie orale en vérifiant les informations disponibles dans le RCP (Vidal<sup>®</sup>) ou en contactant votre CRPV

# Que penser des doses d'hormones administrées dans le nouveau contraceptif oral combiné Seasonique® ? Et de ses effets sur la thyroïde ?

Un de nos confrères généralistes s'est étonné du doublement des doses d'estrogène et de progestatif dans le contraceptif Seasonique® qui a reçu son AMM en mars 2015.



**C**e médicament répond au nouveau concept de n'engendrer que 4 menstruations par an au lieu des échéances mensuelles. Pour cela, le schéma d'administration est sensiblement modifié, s'étalant sur un trimestre avec une prise continue de 30µg d'éthinylestradiol (EE) par jour + 150µg de lévonorgestrel (LN) par jour durant 84 jours, suivis de 7 jours à 10µg d'EE seul, avant de reprendre sans interruption un nouveau cycle de 91 jours. L'hémorragie de privation ne survient donc qu'une fois par trimestre durant les 7 jours à 10µg d'EE.

Les schémas continus ou en cycle prolongé ont été utilisés à la base en traitement de l'endométriose et des symptômes de dysménorrhées, diminuant ainsi les manifestations cliniques gênantes.

*Les indications actuelles ont tendance à s'étendre à la notion de confort et de convenance personnelle que procure l'espacement des menstruations.*

Comme le fait remarquer notre confrère, ce contraceptif est dosé à 30µg d'EE alors que la tendance actuelle serait plutôt de baisser le plus possible la dose de cette molécule (20µg pour beaucoup de contraceptifs). De plus, la période trimestrielle d'administration est plus longue de 21 jours à 30µg par jour, auxquels s'ajoutent les 7 jours à 10µg. Même chose pour le progestatif, le lévonorgestrel (LN) est administré à 150µg par jour x 84 jours par trimestre.

La comparaison avec un contraceptif largement utilisé contenant 20µg d'EE + 100µg de LN (Leeloo gé®) est effectivement parlante :

Dose totale par cycle de 91j	Ethinylestradiol	Lévonorgestrel
Seasonique®	2 590 µg	12 600 µg
Leeloo gé®	1 260µg	6 300µg

Pour ce qui est de sa répercussion sur la thyroïde et sur la Sex Hormone Binding Globuline (SHBG), la recherche dans la littérature confirme bien une augmentation des taux sériques de T3 et T4 totales, sans modification significative des formes libres ni de la TSH, ainsi qu'une augmentation de la SHBG.

Les auteurs précisent que ces variations sont comparables sous contraceptifs séquentiels traditionnels et sous « cycle prolongé » et n'entraînent pas de dysthyroïdie clinique.

Ce nouveau contraceptif fait l'objet d'une surveillance renforcée de l'ANSM et son dosage hormonal doit rendre vigilant dans sa prescription.

#### Références bibliographiques :

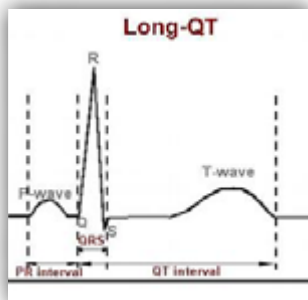
Grünig T1, Zöphel K, Wunderlich G, Franke WG. Influence of female sex hormones on thyroid parameters determined in a thyroid screening. Clin Lab. 2007;53(9-12):547-53

Raps M1, Curvers J2, Helmerhorst FM3, Ballieux BE4, Rosing J5, Thomassen S5, Rosendaal FR6, van Viet HATHyroid function, activated protein C resistance and the risk of venous thrombosis in users of hormonal contraceptives. Thromb Res. 2014 Apr;133(4):640-4

Sänger N1, Stahlberg S, Manthey T, Mittmann K, Mellinger U, Lange E, Kuhl H, Wiegratz I.Effects of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 2 mg dienogest on thyroid hormones and androgen parameters: conventional vs. extended-cycle use. Contraception. 2008 Jun;77(6):420-5

Wiegratz I1, Kutschera E, Lee JH, Moore C, Mellinger U, Winkler UH, Kuhl H. Effect of four oral contraceptives on thyroid hormones, adrenal and blood pressure parameters. Contraception. 2003 May;67(5):361-6.

# Hydroxyzine (Atarax<sup>®</sup>) et escitalopram (Seroplex<sup>®</sup>) : Contre-indiqué !



Encore un petit rappel concernant les interactions de l'hydroxyzine.

Suite à de nombreuses demandes de renseignements reçues, nous vous rappelons que le référentiel des interactions médicamenteuses de l'ANSM, actualisé en janvier 2016, inclut l'hydroxyzine (Atarax<sup>®</sup>) dans la liste des médicaments allongeant le QT.

**A**ttention, des associations dangereuses et contre-indiquées sont encore retrouvées dans certaines prescriptions d'hydroxyzine. Nous vous remettons ci-dessous le tableau déjà diffusé dans notre précédent bulletin comportant les molécules contre-indiquées.

**Soyez vigilants !**

<b>Antibiotiques :</b>	érythromycine IV, moxifloxacine, spiramycine IV
<b>Antiarythmiques :</b>	amiodarone, disopyramide, hydroquinidine, quinidine, sotalol
<b>Antidépresseurs :</b>	citalopram et escitalopram
<b>Antiémétiques :</b>	dompéridone
<b>Antihistaminiques :</b>	méquitazine, mizolastine
<b>Antiparasitaires :</b>	chloroquine, halofantrine, luméfántrine
<b>Neuroleptiques :</b>	amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupenthixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, prucalopride, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol
<b>Divers :</b>	méthadone, pentamidine, pipéraquline/artémimol, torémifène, vincamine

- Dans notre dernier bulletin, nous vous rappelions d'ailleurs que l'hydroxyzine est contre-indiquée en association avec l'érythromycine, en raison du risque de torsades de pointe.
- Lors de son utilisation concomitante avec l'escitalopram (Seroplex<sup>®</sup>), et ce quelle que soit la dose, il existe un risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, en particulier de torsades de pointes. Leur association est par conséquent contre-indiquée. Il est donc nécessaire de rechercher une alternative thérapeutique, voire de remettre en question l'indication de l'une ou l'autre molécule

#### Références bibliographiques :

Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM, Janvier 2016

Thériaque

Hydroxyzine (Atarax et génériques) : nouvelles restrictions d'utilisation pour minimiser le risque d'allongement [QT] : Lettre aux professionnels de santé (30/04/2015)

## Avastin<sup>®</sup>, Lucentis<sup>®</sup>... Pour y voir plus clair

Le bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>) du laboratoire Roche, est un anticorps monoclonal utilisé chez l'adulte dans le traitement de certains types de cancers en association avec d'autres médicaments anti cancéreux.

**D**epuis Aout 2015 <sup>(1)</sup>, cette molécule a obtenu un accord pour une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) en injection intra-vitréenne dans la DMLA néo vasculaire pour ses propriétés anti VEGF, l'objectif étant de proposer une alternative moins couteuse en comparaison avec les thérapeutiques actuellement sur le marché.

Le remboursement d'Avastin<sup>®</sup> dans cette indication est effectif depuis le 1<sup>er</sup> Septembre 2015, date d'entrée en application de la RTU.

A l'examen des données permettant d'affirmer la non-infériorité de l'Avastin<sup>®</sup> par rapport au Lucentis<sup>®</sup>, l'ANSM avait exposé au laboratoire Roche un projet de protocole de suivi des patients.

Le laboratoire Roche s'est toujours opposé à la mise en œuvre d'une RTU pour encadrer l'utilisation de l'Avastin<sup>®</sup> dans le traitement de la DMLA, en avançant le fait qu'un reconditionnement comporterait un risque de contamination bactérienne (manque de conservateur). <sup>(2)</sup>

L'ANSM avait rejeté les arguments présentés par Roche, qui doit donc assurer le suivi des patients traités ainsi que la pharmacovigilance.

Son prix actuel, pour une seringue de 0.1mL (pour 25mg/ml) est de 10 € TTC. Le ranibizumab (Lucentis<sup>®</sup>), dont le même laboratoire est titulaire, est utilisé depuis plus longtemps pour la même indication. En comparaison, pour une seringue de 0.23mL (10mg/ml) son prix est de 738.69 € TTC.



#### Références bibliographiques :

<sup>(1)</sup> Arrêté ministériel autorisant la prise en charge du bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>) dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) : Journal officiel du 27 août 2015.

<sup>(2)</sup> Courrier réponse du laboratoire Roche du 22 juin adressé à l'ANSM

# Méthotrexate pour une GEU et grossesse débutée précocement

Mme F. M. âgée de 36 ans a débuté une grossesse 3 semaines après une injection de méthotrexate effectuée dans le cadre d'une grossesse extra-utérine avérée. La question posée est celle des risques embryo-fœtaux éventuels qui pourraient être attendus de cette injection.

### Notre réponse :

Le Méthotrexate est un anti-mitotique qui s'est révélé tératogène chez l'animal comme dans l'espèce humaine. Sa toxicité embryofœtale est la conséquence directe de son action anti-folate conduisant à des anomalies congénitales décrites sous le vocable de « syndrome aminoptérine ». Pour cette raison le résumé des caractéristiques du produit mentionne sa contre-indication absolue au cours de la grossesse.

Pour information, nous disposons de données bibliographiques issues de cas où le méthotrexate n'a pas été prescrit sous couvert de la contraception efficace recommandée et où la découverte d'une grossesse a motivé son arrêt. Les points essentiels peuvent être résumés comme suit :

➤ Les cas de malformations rapportés le sont pour des administrations faites non pas avant grossesse mais en cours de grossesse et les experts rapportent une période très critique d'exposition comprise entre la 8<sup>ème</sup> et la 10<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée (des tableaux malformatifs typiques ont néanmoins été observés pour des expositions dès 5 semaines d'aménorrhée). Les malformations décrites réalisent un tableau typique décelable par un suivi échographique soigneux : des atteintes crâniennes et des microcéphalies, des dysmorphies faciales, des réductions de membres, des cardiopathies congénitales et des retards de croissance intra-utérins.

Dans le cas présent, la grossesse a débuté dans un délai de 3 semaines après l'injection de méthotrexate. Aucun risque tératogène n'est donc attendu. Le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) se montre d'ailleurs tout à fait rassurant pour les grossesses débutées précocement après l'administration de méthotrexate dès lors qu'il existe un délai minimum de 24 heures entre la dernière administration de méthotrexate et le début de grossesse.

Néanmoins compte tenu de la pharmacocinétique du Méthotrexate qui est rapidement éliminé par voie rénale (1/2 vie d'élimination de 3 à 4 heures) on peut considérer qu'il est totalement éliminé en moins de 24 heures.

➤ Des cas de malformations ont été rapportés même sous méthotrexate faible dose ; dans la littérature on retrouve même une publication de malformation observée après méthotrexate 7,5 mg/j durant 2 jours à 3 ½ semaines de grossesse. L'absence de dose-seuil délétère est probablement expliquée par une grande variabilité inter-individuelle du risque tératogène lié à cette molécule.

## NOUS AVONS LU POUR VOUS

# Choc anaphylactique : quelle conduite à tenir au cabinet médical ?

- Le choc
- anaphylactique
- est une urgence
- médicale à cause
- d'évolution parfois
- rapide pouvant mettre
- en jeu le pronostic
- vital. C'est un trouble
- hémodynamique grave
- dont l'incidence est
- de 10 à 20/100 000
- habitants. Les
- médicaments sont
- très souvent
- impliqués.

Quelques minutes ou dizaines de minutes après administration, le sujet ressent malaise, gêne respiratoire, parfois œdème de Quincke, manifestations cutanées à type d'urticaire et sa pression artérielle chute à cause d'une intense vasodilatation. Le risque de désamorçage de la pompe cardiaque est réel et le traitement doit être administré en urgence. Certaines classes sont régulièrement impliquées comme les bêta-lactamines, l'aspirine, ou les macrolides. Si dans les cas graves l'administration de bêta-2 mimétique et d'adrénaline constitue une urgence pour pallier un œdème des voies respiratoires et rétablir une circulation efficace, fort heureusement tous les cas ne se présentent pas de façon aussi dramatique.

En fait sur le plan clinique, 4 grades de sévérité sont distingués, les signes cutanés pouvant être absents ou apparaître plus tardivement.

**Grade I :**  
Erythème,  
urticaire...

**Grade II :**  
baisse tensionnelle,  
gêne respiratoire  
accompagnant les  
signes cutané-  
muqueux

**Grade III :**  
troubles du  
rythme, collapsus,  
bronchospasme

**Grade IV :**  
arrêt circulatoire  
et/ou respiratoire

L'administration de corticoïdes et d'antihistaminiques est généralement suffisante dans les réactions de grade I. Dès que le patient s'aggrave, l'administration d'adrénaline et de salbutamol/terbutaline s'impose (protocole de réanimation cardio-pulmonaire pour le grade IV). La voie IM doit être privilégiée. Des mesures générales doivent systématiquement être associées : allonger le patient, lever les jambes, oxygénothérapie et si possible poser une voie veineuse périphérique au cabinet médical en attendant les secours.

Adrénaline : 0,01 mg/kg sans dépasser 0.5 mg chez l'adulte et 0.3 mg chez l'enfant, à répéter au bout de 10 minutes environ si nécessaire.

Les stylos injecteurs pré-dosés peuvent également être utilisés (0.3 mg à partir de 25 kg, 0.15 mg de 7.5 à 25 kg).

Bêta-2 mimétiques : salbutamol en spray (en cas de gêne respiratoire, voire en IV en cas de bronchospasme).

Seule une prise en charge rapide de la séquence d'événements au cabinet permet d'éviter les catastrophes. A distance de l'épisode, des investigations allergologiques doivent être entreprises, (dosage de tryptase le plus tôt possible, à renouveler 1 à 2h après et à 24h, puis consultation allergologique à distance comprenant des tests cutanés 4 à 6 semaines après la réaction).

### Références bibliographiques :

Muraro et al. Anaphylaxis : guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy (2014) 69:1026-45

Simons et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: Summary. J Allergy Clin Immunol (2011) 127:587-93

Société Française d'Anesthésie Réanimation: Prise en charge d'un choc anaphylactique (2010)

## LE POINT SUR

# Fondaparinux (Arixtra<sup>®</sup>) : Attention aux différentes indications et à leur remboursement

Le fondaparinux est un inhibiteur synthétique et sélectif du Facteur X activé (Xa), de la classe des agents anti-thrombotiques. Il existe différents dosages avec des indications différentes et des taux de prise en charge différents selon l'indication.

Depuis 2013, le fondaparinux 2.5 mg est remboursé dans deux indications principales qui sont la prévention des événements thromboemboliques veineux et le traitement de la thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte sans thrombose veineuse profonde associée.

### ATTENTION

Le fondaparinux 2.5 mg bénéficie également d'une AMM en cas de syndrome coronarien aigu sans décalage ST (IDM ST-) et dans le traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDM ST+), mais il n'est pas remboursé par la Sécurité Sociale dans ces indications. Les formes pharmaceutiques de fondaparinux sous les dosages de 5 mg ; 7.5 mg et 10 mg ont des indications identiques qui sont le traitement des embolies pulmonaires (EP) aiguës et celui des thromboses veineuses profondes aiguës de l'adulte. Elles sont prises en charge par la Sécurité Sociale.



Quel que soit le dosage, nous vous rappelons qu'afin de limiter tout risque de surdosage, une adaptation de posologie doit être effectuée en fonction du poids et de la fonction rénale (clairance de la créatinine à partir de la formule de Cockcroft Gault) :

#### Adaptation au poids :

- > Poids  $\leq$  50 kg : 5 mg, 1 fois/24 h
- > 50 kg > Poids < 100 kg : 7.5 mg, 1 fois/24 h
- > Poids  $\geq$  100 kg : 10 mg, 1 fois/24 h

#### Adaptation à la clairance :

- > CI  $\leq$  30 ml/min : Contre-indiqué
- > 30 < CI < 50 ml/min :  
Diminuer la posologie à 1.5 mg, 1 fois/24 h
- > CI  $\geq$  50 ml/min :  
aucune adaptation de posologie



# VOS QUESTIONS

## AU CRPV

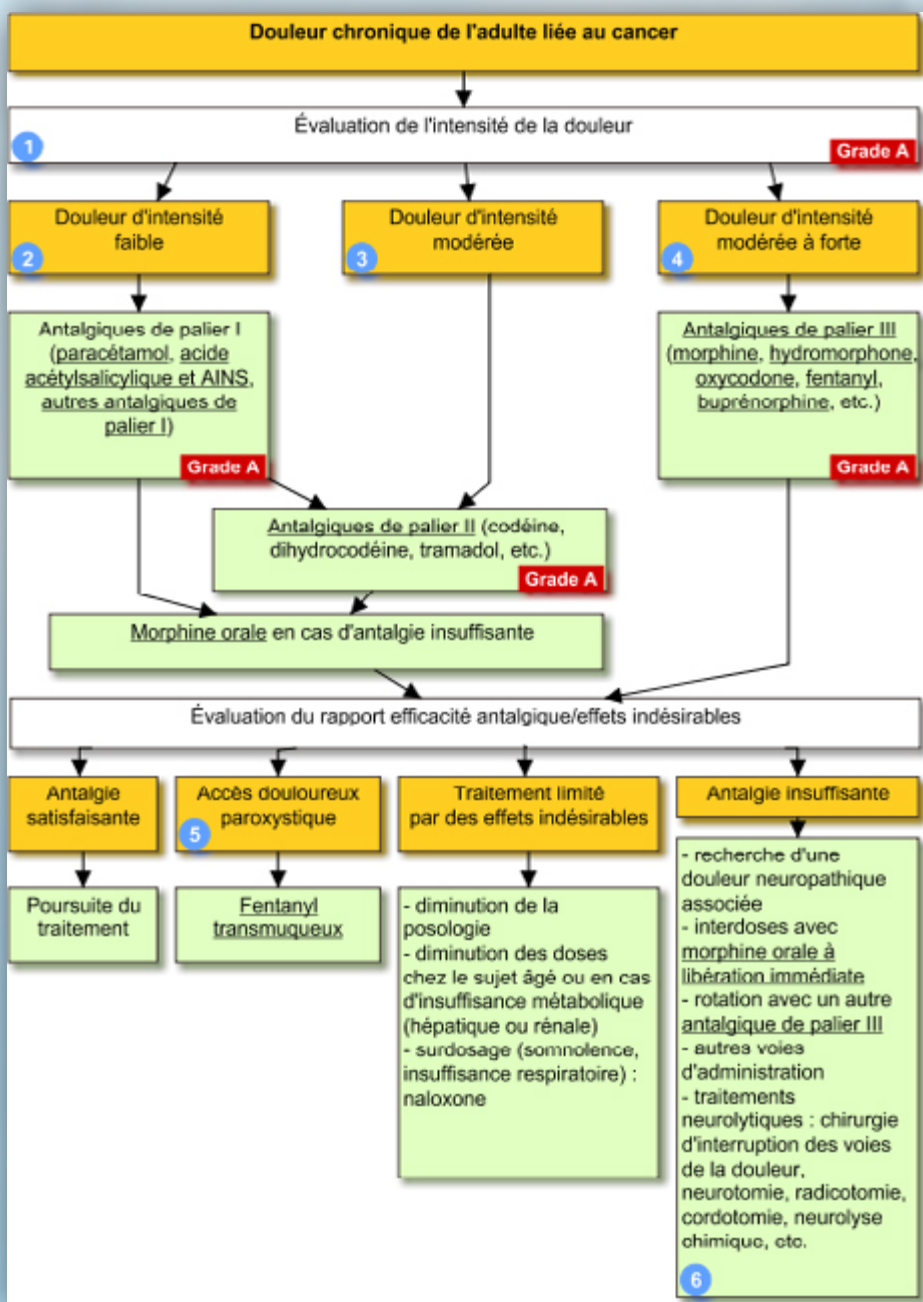
# Comment soulager un patient qui est déjà sous traitement antalgique de palier II ?

Un patient présentant une pathologie cancéreuse métastatique, très douloureux, consulte son médecin traitant dans l'attente de sa consultation chez le spécialiste pour l'adaptation de son traitement antalgique qui consiste actuellement en tramadol 150 mg LP matin et soir, associé du paracétamol à la posologie de 3g par jour.

De nombreuses recommandations ont été émises, comme celle du Vidal® Reco que nous présentons ci-contre :

### Notre commentaire :

- La prise en charge de la douleur liée au cancer est très difficile. En cas d'antalgie insuffisante, le passage au palier des opioïdes forts (palier III) doit être effectué sans retard.





La morphine orale est le traitement de référence des douleurs cancéreuses. La posologie efficace utile doit être définie par titration. Le traitement ne doit jamais être arrêté brutalement (risque de syndrome de sevrage).

Le passage à un autre opioïde fort nécessite de se référer au tableau des coefficients d'équianalgésie ci-dessous :

Analgésiques	Équivalents posologiques	Rapport d'analgésie
Codéine	60 mg = 10 mg de morphine orale	1/6
Tramadol	50 mg = 10 mg de morphine orale	1/5
Morphine orale	référence étalon	1
Morphine intraveineuse	3,3 mg = 10 mg de morphine orale	3
Morphine sous-cutanée	5 mg = 10 mg de morphine orale	2
Hydromorphone	4 mg = 30 mg de morphine orale	7,5
Buprénorphine	0,2 mg = 6 mg de morphine orale	30
Nalbuphine (sous-cutanée)	5 mg = 10 mg de morphine orale	2
Fentanyl transdermique	25 µg/h = 60 mg de morphine orale par jour	100 à 150
Oxycodone orale	10 mg = 20 mg de morphine orale	2

Dans le cas de notre patient, qui avait un traitement de 300 mg de tramadol par jour le médecin pourra lui prescrire, une dose de 60 mg de morphine orale par jour. Toutefois, chez le sujet insuffisant rénal et dans tous les cas en raison d'un polymorphisme génétique, il est prudent de débiter le traitement par une posologie inférieure à celle recommandée par les tableaux d'équianalgésie.

Les recommandations de l'OMS étant de privilégier la voie orale sauf si le patient est polymédiqué ou présente l'un des états suivants : trouble de la déglutition, malabsorption digestive, subocclusion ou occlusion chronique, nausées et vomissements non contrôlés ou encore trouble de la conscience gênant la prise de morphine par voie orale

**Tableau pratique d'équianalgésie des opioïdes forts dans la douleur cancéreuse par excès de nociception** (ratio calculé à partir du passage par la morphine orale)

Version 7 - Septembre 2014  
Fédération suisse de support - soins palliatifs - CHU de Grenoble (33) coordination: support@chu.grenoble.fr - anesthesie@chu.grenoble.fr

Morphine en mg				Oxycodone en mg								Hydromorphone en mg				Fentanyl en µg	
PO		SC		PO		SC-IV		PO		SC-IV		PO		Transdermique		Transmuqueux	
Dose / 24h	Dose du bolus**	Dose du bolus**	Dose du bolus**	Dose / 24h	Dose / 24h	Dose du bolus**	Dose / 24h	Dose du bolus**	Dose / 24h	Dose du bolus**	Dose / 24h	Dose / 72h	Dose du bolus	Dose du bolus	Dose du bolus	Dose du bolus	
20	2	3.5	10	1	1.5	6.5	0.5	1	10	10	1	1.5	6.5	0.5	1		
30	3	5	15	1.5	2.5	10	1	1.5	15	15	1.5	2.5	10	1	1.5		
60	6	10	30	3	5	20	2	3	30	30	3	5	20	2	3		
90	9	15	45	4.5	7.5	30	3	5	45	45	4.5	7.5	30	3	5		
120	12	20	60	6	10	40	4	7	60	60	6	10	40	4	7		
180	18	27	80	8	13	53	5	9	80	80	8	13	53	5	9		
180	18	30	90	9	15	60	6	10	90	80 + 10*	9	15	60	6	10		
200	20	33	100	10	17	67	7	11	100	80 + 20*	10	17	67	7	11		
240	24	40	120	12	20	80	8	13	120	80 + 40*	12	20	80	8	13		
280	28	47	140	14	23	93	9	16	140	80 + 60*	14	23	93	9	16		
300	30	50	150	15	25	100	10	17	150	80 + 70*	15	25	100	10	17		
360	36	60	180	18	30	120	12	20	180	80 + 100*	18	30	120	12	20		
400	40	67	200	20	33	133	13	22	200	80 + 120*	20	33	133	13	22		
480	48	80	240	24	40	160	16	27	240	80 + 160*	24	40	160	16	27		
540	54	90	270	27	45	180	18	30	270	80 + 190*	27	45	180	18	30		
600	60	100	300	30	50	200	20	33	300	80 + 220*	30	50	200	20	33		
720	72	120	360	36	60	240	24	40	360	80 + 280*	36	60	240	24	40		
900	90	150	450	45	75	300	30	50	450	80 + 370*	45	75	300	30	50		
1000	100	167	500	50	83	333	33	56	500	80 + 420*	50	83	333	33	56		

\*A partir de... \*\* Dose de supplémentation = 1/5 à 1/10 de la dose totale par 24 heures par la même voie. LP = Libération prolongée = durée d'action 12 h. LI = Libération immédiate = durée d'action 4 à 6h. \* Arrêt d'une dose de 60 mg par 24h. Supplémentation de la posologie de fait en utilisant Oxycodone P et Targinact.

# Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle



## Codéine et restriction d'utilisation

En raison du risque de dépression respiratoire, l'utilisation de la codéine dans le traitement de la toux est désormais contre-indiquée chez l'enfant < 12 ans et non recommandée chez l'enfant entre 12 et 18 ans. Son utilisation est également contre-indiquée chez la femme qui allaite (en raison du risque d'exposition de l'enfant via le lait maternel) et chez le patient connu pour être métaboliseur ultrarapide des substrats du CYP2D6. Nous rappelons que la codéine est métabolisée par le CYP2D6 en partie en morphine et que des cas de dépression respiratoire fatals ont été rapportés chez des enfants et des métaboliseurs ultra-rapides.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nouvelles-restrictions-d-utilisation-de-la-codéine-dans-le-traitement-de-la-toux-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

## Nicorandil et risque d'ulcérations

En raison du risque d'ulcérations cutanées, des muqueuses et de l'oeil observées au cours de traitements par nicorandil, son utilisation est désormais restreinte au traitement symptomatique de l'angor stable en seconde intention. Par ailleurs, il est rappelé que ce risque d'ulcérations sévères peut également concerner le tractus gastro-intestinal ; les patients souffrant de diverticuloses ont un risque plus élevé de présenter une fistule ou une perforation intestinale. L'association à un AINS ou à un corticoïde majeure également ce risque. En cas de survenue d'ulcération, il est nécessaire d'arrêter le traitement. L'association à un traitement entraînant une hyperkaliémie est une précaution d'emploi. Enfin, son association est désormais contre-indiquée en cas d'hypovolémie, d'oedème aigu du poumon et d'utilisation de stimulateurs de guanylate cyclase soluble tels que le riociguat.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nicorandil-Ne-pas-utiliser-en-traitement-de-premiere-intention-pour-l-angor-risque-d-ulcerations-Arreter-le-traitement-en-cas-d-apparition-d-ulcerations-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

## Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques

Des usages détournés, à des fins récréatives, de cocktails associant soda et sirop antitussif opiacé (codéine, dextrométhorphan) et/ou antihistaminique H1 (prométhazine), appelés « purple drank », ont été identifiés chez les adolescents et sujets jeunes. La prise de ces associations a conduit à des cas de dépendance, d'abus ayant parfois nécessité une hospitalisation. Les symptômes présentés étaient des troubles de la vigilance, du comportement et des crises convulsives. Dans certaines spécialités, l'association au paracétamol expose également au risque de surdosage de ce dernier et donc à une hépatotoxicité. La vigilance est recommandée aux prescripteurs et aux pharmaciens concernant ces demandes.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Usage-detourne-de-medicaments-antitussifs-et-antihistaminiques-chez-les-adolescents-et-les-jeunes-adultes-Point-d-Information>

## Matrice pour collage tissulaire (TachoSil®) et risque d'occlusion intestinale

Tachosil® est un médicament contenant du fibrinogène et de la thrombine appliqués sur un patch de collagène et indiqué pour améliorer l'hémostase, favoriser le collage tissulaire et renforcer les sutures vasculaires.

Des cas d'adhérences gastro-intestinales, susceptibles d'entraîner des occlusions, ont été rapportés. Ce risque est majoré lors d'une mauvaise utilisation et/ou si le site d'application est insuffisamment nettoyé de tout résidu sanguin, ces derniers favorisant les adhérences aux tissus adjacents. Il est par conséquent recommandé de vérifier que les tissus adjacents sont bien nettoyés avant application de Tachosil®.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Tachosil-nouvelles-recommandations-d-utilisation-visant-a-limiter-le-risque-d-occlusion-intestinale-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

## Aripiprazole et risque de suicide

L'utilisation d'aripiprazole, comme pour tout antipsychotique, expose le patient à un risque suicidaire. Ce risque est déjà identifié et une information est précisée dans le RCP des spécialités correspondantes. La survenue d'un comportement suicidaire peut survenir rapidement après l'initiation du traitement, ou lors du changement d'une molécule antipsychotique par une autre, et peut persister au-delà de 4 semaines de traitement, nécessitant une surveillance particulière des patients.

Il est rappelé que les indications validées actuellement sont le traitement de la schizophrénie et le traitement des épisodes maniaques des troubles bipolaires. Des utilisations hors AMM ont été récemment identifiées, particulièrement chez l'enfant/l'adolescent dans les troubles autistiques. Ces utilisations, en l'absence d'évaluation de la balance bénéfice-risque, exposent cette population particulière à un risque suicidaire.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mise-en-garde-sur-l-utilisation-hors-AMM-de-l-aripiprazole-Abilify-et-generiques-et-sur-le-risque-de-suicide-Point-d-information>

## Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle

### Rispéridone et rappel de bon usage

Une fréquence plus importante d'effets indésirables a été identifiée dans la population pédiatrique traitée par rispéridone par rapport à la population adulte : somnolence/sédation, fatigue, céphalées, troubles gastro-intestinaux, infections respiratoires hautes, toux, congestion nasale, sensation de vertiges, pyrexie, tremblements et énurésie. Une utilisation hors-AMM de la rispéridone chez l'enfant dans l'autisme et le TDHA (Trouble Déficitaire de l'Attention et de l'Hyperactivité) a été identifiée, risquant d'exposer ces enfants à ces effets indésirables. Il est rappelé que la seule indication de la rispéridone actuellement validée chez l'enfant est le traitement de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites, et ce traitement est limité à une durée de 6 semaines.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Risperidone-par-voie-orale-RISPERDAL-R-et-generiques-Rappel-des-indications-approuvees-et-des-conditions-d-utilisation-en-pediatrie-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

### Midodrine (Gutron®) et réévaluation de son rapport bénéfice-risque

La réévaluation du rapport bénéfice-risque de la midodrine est positif pour la poursuite de sa commercialisation avec de nouvelles recommandations. L'indication est actuellement limitée aux maladies neurologiques dégénératives pour lesquelles une dysautonomie est avérée. Son utilisation est désormais contre-indiquée avec tout traitement bradycardisant ou susceptible de donner une torsade de pointe. Enfin, il est recommandé de prendre le traitement au moins 4 heures avant le coucher afin d'éviter le risque d'hypertension en position couchée.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Gutron-R-2-5mg-comprime-Modifications-de-l-AMM-suite-a-la-reevaluation-du-rapport-benefice-risque-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

### Fingolimod (Gilenya®) et risques liés à son effet immunosuppresseur

Le fingolimod est un traitement indiqué dans le traitement de fond de la sclérose en plaques. En raison de son potentiel immunosuppresseur, plusieurs effets indésirables ont été identifiés chez les patients traités : un risque de lymphome, des cas de carcinomes basocellulaires, amenant à recommander une surveillance dermatologique avant initiation du traitement puis annuellement, un risque d'infection opportuniste et/ou d'infection du système nerveux central (viral, fongique ou bactérien), pour lequel il est recommandé de différer l'initiation du traitement en cours d'infection sévère active et d'arrêter le traitement si le patient développe une infection sévère et des cas de LeucoEncéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP) amenant à recommander la réalisation d'une IRM avant mise sous traitement ainsi qu'une surveillance du patient en cours de traitement vis-à-vis de ce risque. Fingolimod devra être interrompu en cas de suspicion de LEMP.

Une surveillance de la NFS doit également être effectuée avant instauration puis régulièrement en cours de traitement.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Fingolimod-Gilenya-R-Risques-lies-aux-effets-sur-le-systeme-immunitaire-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

### Erlotinib (Tarceva®) et restriction d'indication

L'utilisation de l'erlotinib est à présent restreinte à la seule indication dans le traitement de maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients avec mutation activatrice de l'EGFR. Il n'est plus indiqué dans le traitement de maintenance chez les patients dont les tumeurs ne présentent pas de mutation activatrice du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) car les résultats de l'étude clinique IUNO ne montrent pas de bénéfice-risque favorable pour ces patients.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Tarceva-R-erlotinib-et-nouvelles-restrictions-dans-l-indication-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

### Viekirax® non recommandé en cas d'insuffisance rénale modérée

L'association fixe de ombitasvir, paritaprévir et ritonavir (Viekirax®) a été associée à des cas de décompensation hépatique et d'insuffisance hépatique, pouvant aboutir à une transplantation hépatique ou un décès. La plupart des patients concernés avaient des signes de cirrhose avancée ou décompensée. Par conséquent, l'utilisation de Viekirax® n'est désormais plus recommandée chez le patient ayant une insuffisance hépatique modérée et les patients cirrhotiques doivent être surveillés sur les plans clinique et biologique en cours de traitement et le traitement arrêté en cas de signe de décompensation hépatique.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Viekirax-avec-ou-sans-Exviera-traitement-non-recommande-chez-les-patients-presentant-une-insuffisance-hepatique-moderee-stade-Child-Pugh-B-Lettre-aux-professionnels-de-sante>



.....

Déclarez-nous vos effets indésirables sur  
<http://centre-pharmacovigilance-nice.fr>

.....

Centre Régional de Pharmacovigilance  
et d'Information sur le Médicament

HÔPITAL DE CIMIEZ - CS 91179 - 06003 NICE CEDEX 1  
Tél. : 04.92.03.47.08 - FAX : 04.92.03.47.09  
[pharmacovigilance@chu-nice.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-nice.fr) - <http://centre-pharmacovigilance-nice.fr>



Ont participé à ce numéro :

Bernadette Baldin, Guillaume Bardy, Milou-Daniel Drici, Christiane Kouji,  
Fanny Rocher, Rachel Serfaty, Anne Spreux, Caroline Vigier.

