



# Une année de pharmacovigilance d'oct 2016 à oct 2017

L'équipe du CRPV d'Amiens Picardie



# Suspensions d'AMM

- **Proctolog<sup>®</sup>** (trimébutine-ruscogénines, crème rectale et suppos pour crises hémorroïdaires)
  - Pas de données en faveur d'une efficacité
  - Risque immuno-allergique (dermites de contact, urticaires, eczémas, rares chocs anaphylactiques)
- **Uvéstérol D<sup>®</sup>**
  - Cas de malaises, accès de cyanose, d'apnée liés au mode d'administration pipette introduite directement dans la bouche de l'enfant (jet puissant), décès d'un nourrisson de 10j



# Restrictions d'utilisation de certains médicaments pour réduire des EI

- **Ivabradine (Procoralan®):** risque d'**allongement du QT** et de **torsades de pointes**: données de PV et résultats de l'étude SIGNIFY avec excès modeste mais significatif de décès CV
  - initiation du trt maintenant réservé au cardiologue (prescription initiale puis annuelle) et réévaluation cardio au moins 1 fois par an
  - + surveiller le risque de bradycardie et d'apparition d'un FA
- **Zolpidem (Stilnox® et génériques)**
  - Augmentation du nb de **cas d'abus et de dépendance**, utilisations à des fins récréatives, par des toxicomanes (injections), pour soumission chimique...
  - Prescription sur ordonnances sécurisées + une partie des règles s'appliquant aux stupéfiants (**nb de cp et de prises en toutes lettres...**)



# Restrictions d'utilisation de certains médicaments pour réduire des utilisations détournées

- Les médicaments à base de codéine ou d'autres dérivés morphiniques (dextormétorphane, éthylmorphine, noscapine) **maintenant seulement sur prescription médicale**
- cas d'abus et de dépendance par adolescents et jeunes adultes, « purple drank » et autres cocktails préparés avec des anti-tussifs disponibles en automédication
- 44 spécialités concernées (antitussifs et antalgiques)



## Rappel des règles pour éviter le passage systémique des collyres mydriatiques chez l'enfant

- El graves rapportés
- **collyres anticholinergiques** = atropine, Mydriaticum® ... risque de distension abdominale, ileus, occlusion
- et **alpha +** = Néosynéphrine, risque de tr neurologiques et hémodynamiques
- D'où rappel des règles à respecter pour réduire au maximum le passage dans la circulation générale des principes actifs ainsi administrés
  - Ne pas dépasser les doses max pour un intervalle de temps donné
  - S'assurer que la forme est adaptée ex phényléphrine 10% C-I avant 12 ans
  - **Appuyer sur l'angle interne de l'œil pendant 1 min au moins pour occlure le canal lacrymo-nasal +** Essuyer la joue de l'enfant
- Se rappeler que 90% du collyre administré peut en l'absence de précaution passer dans le canal lacrymo-nasal puis dans la circulation



# Toujours des grossesses sous rétinoïdes (nécessité d'une contraception efficace ++++)

- **Acitrétine** (Soriatane®) pour formes sévères de psoriasis: test de grossesse avant instauration du trt seulement 37% entre -10j et le j de délivrance, 694 grossesses entre 2007 et 2015 dont 109 en 2014 et 2015
    - + données sur l'accumulation dans les graisses: **la contraception doit être poursuivie 2 à 3 ans après l'arrêt du trt**
  - **Alitrétinoïde** (Toctino®) indiqué dans les eczémas sévères des mains ne répondant aux dermocorticoïdes puissants
    - prescription désormais réservée aux dermatologues
    - conditions de prescription et de délivrance maintenant alignées sur celles de l'isotrétinoïde (Curacné®, Procuta®, Contracné®, Acnétrait®) et de l'acitrétine
- +rappels des  
risques de dépression , de psychoses, d'anomalies lipidiques



# Mises en garde sur certains risques d'EI

- **Effets indésirables immuno-allergiques de la fluindione (Préviscan®)**
  - À la différence des AVK coumariniques, EI immuno-allergiques en particulier néphropathies tubulo-interstitielles et DRESS syndromes
- **Réactivation d'hépatites B**
  - avec **nouveaux anti-viraux anti-hépatite C**: sofosbuvir seul ou associé avec lédipasvir, siméprévir, daclastavir + triple association comme Viekirax®
  - Avec **ibrutinib** (Imbrivica®) inh de tyrosine kinase utilisé dans le trt d'hémopathies malignes



# Nouvelle sensibilisation sur les médicaments à risque pour la conduite automobile

- **Chez 10% des accidentés de la route, rôle potentiel de médicaments** (mais non formellement démontré, rôle des pathologies)
- Au premier rang des quels les **benzodiazépines** et apparentés
- Depuis 2006, le **pictogramme** concernant ce risque initialement unique a été décliné en 3 niveaux (et 3 couleurs)
- **Rôle associé de vitesse excessive, consommation d'alcool, stupéfiants, conduite en état de fatigue...**
- Majoration entre 2005 et 2011 du nombre de conducteurs sous benzodiazépines anxiolytiques responsables d'accidents de la route (étude INSERM Bordeaux publiée en 2016)





# LA SÉCURITÉ SUR LA ROUTE COMMENCE SUR VOTRE TABLE DE NUIT



# Avant de prendre la route, regardez les pictogrammes présents sur vos boîtes de médicaments

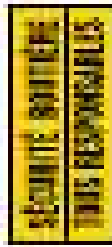
**Soyez prudent**  
 Ne pas conduire sans avoir lu la notice



**Soyez très prudent**  
 Ne pas conduire sans l'aide d'un professionnel de santé



**Attention, danger : ne pas conduire**  
 Pour la reprise de la conduite, demandez l'avis d'un médecin



# Actualisation de la liste des médicaments à risque de somnolence lors de la conduite automobile

- Toutes les benzodiazépines (et apparentés) maintenant de niveau III (risque x par 2)
- Idem
  - pour ≠ anesthésiques locaux (lévobupivacaine = Chirocaïne, chloroprocaine = Clorotékal®)
  - pour un anti-épileptique, le spiripentol (Diacomit®)
  - pour l'oxybate de Na (Xyrem®) trt de la narcolepsie
- Réévaluation prévue pour les médicaments pouvant affecter la vision



# De nouvelles données sur la sécurité d'emploi de médicaments anciens

- **Ginkor fort<sup>®</sup>** (*ginkgo biloba*, heptaminol, troxérutine) trt des symptômes associés à une insuffisance veinolymphatique et lors de crises hémorroïdaires
  - Effets vasoconstricteurs (heptaminol)
  - Effets antiagrégants plaquettaires (*ginkgo biloba*)
    - Ne pas utiliser lors de la grossesse et de l'allaitement
    - Prudence si terrain à risque hémorragique et/ou trt anticoagulant ou antiagrégant
    - Arrêt du trt 3-4j avant geste chirurgical
  - Des interactions: + 100% d'augmentation des concentrations de nifédipine (avec vertiges et bouffées de chaleur), diminution des taux circulants d'éfavirenz



# **Absence d'intérêt (et risque) à associer héparine et AVK lors de l'instauration du tt anticoagulant d'une FA avec potentiel embolique (CHADS2-VASc $\geq$ 2)**

Conclusion d'une étude réalisée sur la base de données SNIIRAM sur 90 826 pts:

Chez 30% d'entre eux, association initiale à une héparinothérapie

- pas moins d' AVC et d'embolie systémique chez ces derniers
- augmentation du risque hémorragique sans meilleure efficacité préventive

**Ne pas réaliser cette association ....sauf bien sûr si événement thrombo-embolique en cours**



# De nouvelles données sur la sécurité d'emploi de médicaments anciens

- **trimébutine** (Débridat® et ses génériques): réactions cutanées et immuno-allergiques, effets neurologiques: somnolence, convulsions, effets cardiaques: bradycardie, TV  
maintenant C-I avant 2 ans ( pas de démonstration de bénéfice)  
restrictions des indications aux seuls troubles fonctionnels intestinaux (et non tr digestifs et biliaires) par la voie orale

## kétamine injectable

Des cas d'atteintes hépatiques sévères lors d'utilisations prolongées pour prise en charge de douleurs rebelles (1-5 mois en continu): 10 cas graves dont 4 greffes de foie

respecter les doses préconisées

surveillance hépatique



# Communications sur des risques d'erreurs médicamenteuses

- **TOUJOURS DES ERREURS AVEC LE CHLORURE DE POTASSIUM IV**
  - Risques de conséquences +++ pouvant être d'évolution fatale
  - Utilisation de solutions hypertoniques qu'il faut diluer et administrer seulement en perfusion iv lente
  - Malgré des mesures concernant l'étiquetage et plusieurs campagnes d'information depuis 2007, persistance d'erreurs (heureusement très rares)
  - Nouvelle affichette avec rappels en particulier
    - Voie iv seulement si hypokalièmes sévères
    - Expression de la posologie
    - Nécessité d'un lieu de stockage dédié...

# Chlorure de Potassium injectable à diluer



## Attention aux erreurs : risque de décès

### PRESCRIPTION : DES RÈGLES À RESPECTER

- ◆ Privilégier la voie orale (hypoK légère à modérée)
- ◆ Voie IV uniquement pour les hypoK sévères (K<sup>+</sup> < 3 mmol/L) et patients ne pouvant pas avaler
- ◆ Privilégier des poches pré-diluées
- ◆ Vérifier l'apport total en KCl et les médicaments hyperkaliémiants

### MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LA PRESCRIPTION

- ◆ Posologie en quantité: adultes en gramme, enfants en mmol/kg/j
- ◆ Volume total de diluant : NaCl 0,9% ou glucose 5%

### PRÉPARATION : SOLUTIONS À DILUER

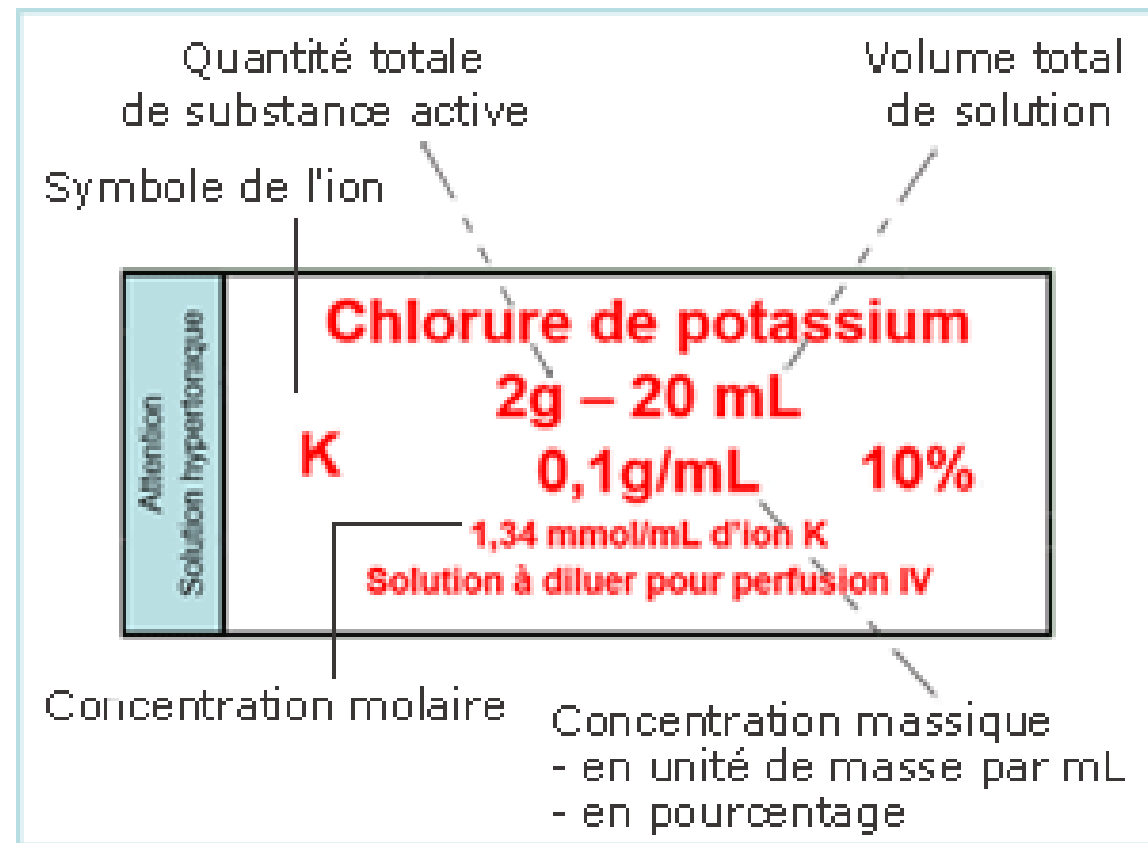
1. Lire toutes les mentions de l'étiquetage
2. Préparer sans interruption de tâche et si possible **double contrôle**
3. Diluer la solution ou utiliser une poche pré-diluée
4. **Étiqueter** la préparation: dose et volume total

### ADMINISTRATION : PERFUSION IV LENTE

- ◆ Concentration max finale : **4 g/L de KCl ou 53,6 mmol/L de K<sup>+</sup>**
- ◆ Après dilution, à perfuser lentement : 1 g/h
- ◆ Surveiller régulièrement les paramètres cliniques et biologiques



## Etiquetage particulier des ampoules de KCl





# Communications sur des risques d'erreurs médicamenteuses

- **halopéridol buvable (Haldol®)**: nouvelle présentation mise à disposition des hôpitaux (flacon de 100ml avec seringue doseuse pour administration **graduée en mg**), mais présentation toujours disponible en ville et à l'hôpital en **flacons compte-gouttes** (1 goutte= 0,10mg). Si prescription à l'hôpital en mg, exprimer la dose en gouttes pour l'utilisation en ville
- **lévétiracétam solution buvable** 100mg/ml (Képpra® et génériques) chez des enfants de 6 mois à 11ans seringue ≠ selon l'âge (3 = 1, 3 ou 10ml) prescription en mg
- Ne pas confondre **Lytos®** (biphosphonate oral) et **Lithos®** (complément alimentaire = citrate de potassium et de magnésium)

# Des mesures pour limiter le risque d'exposition inappropriée (et à haut risque) des patchs de fentanyl

- L'aspect visuel des patchs de DUROGESIC® a été modifié par l'ajout d'une bordure colorée. Ces nouveaux patchs seront disponibles sur le marché à partir de décembre 2016 et se présenteront ainsi :



- Il est important d'informer les patients et/ou le personnel soignant de la nouvelle apparence des patchs de DUROGESIC® ainsi que de les sensibiliser aux risques d'une mauvaise utilisation de ces derniers et leur rappeler les modalités de manipulation telles que décrites dans la notice destinée au patient.
- Il est important de leur rappeler également qu'il est nécessaire de retirer le patch usagé (car ce dernier contient encore du principe actif) avant d'en apposer un nouveau (l'absence de retrait des patchs peut conduire à un surdosage) et les modalités de retrait.



# Autre exemple de mesure pour réduire les risques d'erreurs médicamenteuses

- Changement de couleur de gélules de Duloxétine Mylan<sup>®</sup> (risque d'erreurs avec Doliprane<sup>®</sup>), couleur qui sera plus proche de celles du princeps (Cymbalta<sup>®</sup>)



## Médicaments responsables de diarrhée : l'exemple de l'oxétorone (Nocertone®)

- Les médicaments, une cause à savoir évoquer de colites microscopiques
- 2 cas signalés au CRPV d'Amiens-Picardie de diarrhées sous ce médicament anti-migraineux de fond avec un **rôle non évoqué de celui-ci (trt poursuivi et inefficacité des anti-diarrhéiques)**
- Mention dans le Bulletin des vigilances de l'ANSM de mai 2017,



# MIRENA®

- Dispositif intra-utérin libérant du lévonorgestrel pendant 5 ans
- Nombreuses notifications par des patientes (médiatisation, face-book, pétition en Allemagne...)
- À côté des EI connus et répertoriés dans le RCP comme douleurs abdominales, pelviennes, dépression, nervosité, baisse de libido..., anxiété, vertiges, fatigue, irritabilité.
- Évaluation en cours au niveau européen vis à vis de ces EI mais, **pas de remise en cause du rapport bénéfice-risque**



# **Acide valproïque et grossesse suite des décisions prises l'année précédente**

- **Janvier 2017: mise à disposition d'une "carte patiente", document éducationnel faisant état**
  - **Des risques liés à l'exposition in utero du valproate et de ses dérivés**
  - **De la nécessité d'une contraception efficace lors du traitement par ces médicaments**

## Valproate et grossesse - Eléments essentiels à retenir

Nom:

Date:

- Le valproate est un médicament efficace, utilisé pour traiter l'épilepsie et les troubles bipolaires.
- Le valproate entraîne dans 10,7% des cas des malformations et dans 30 à 40% des cas des troubles neuro comportementaux tels que l'autisme, troubles psychomoteurs, troubles du langage, troubles de l'attention, chez l'enfant à naître.
- Lorsque vous prenez du valproate, assurez-vous toujours d'avoir un moyen de contraception efficace pour ne pas être enceinte.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à sa sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observerez. Consultez la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site de l'ANSM [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) pour les modalités de déclaration.





# **Acide valproïque et grossesse suite des décisions**

**1er mars: pictogramme d'alerte sur les conditionnements  
extérieurs des spécialités à base de valproate**

**Puis, courrier de l'Assurance-Maladie aux prescripteurs et aux  
patientes en âge de procréer qui ont eu au moins une  
prescription en 2016**

**Prescription initiale annuelle réservée aux neurologues,  
psychiatres et pédiatres**



## Les médicaments à base de valproate utilisés en psychiatrie maintenant C-I chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace

- Médicaments concernés: **valpromide (Dépamide®)** et **divalproate de Na (Dépakote®)**
- Indications: tr bipolaires
- Utilisation plus fréquente chez la femme enceinte que pour l'indication épilepsie
- Existence d'alternatives (à la ≠ de certains cas d'épilepsie)
- Réalisation de tests de grossesse à l'instauration du trt puis régulièrement, documents pour les patientes et formulaire d'accord de soins
- C-I illustrée par une adaptation du pictogramme



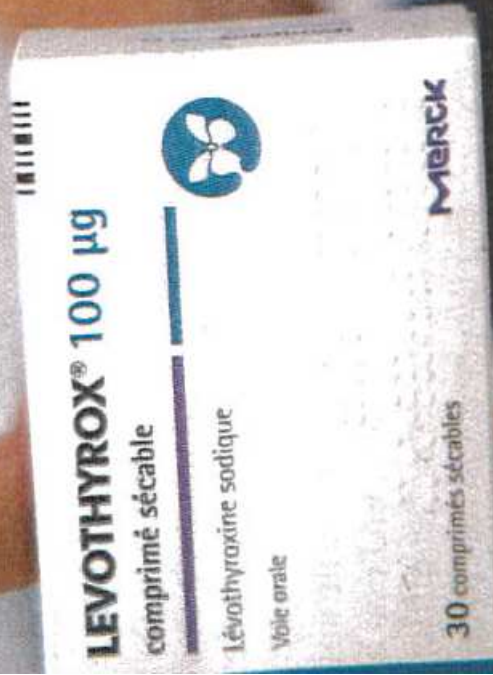
**DÉPAKINE® + GROSSESSE  
= DANGER**

**Ne pas utiliser chez les filles,  
adolescentes, femmes en âge de  
procréer ou enceintes, sauf en cas  
d'échec des autres traitements.**



**DÉPAKOTE® + GROSSESSE = INTERDIT**

**Ne pas utiliser chez les  
femmes en âge de procréer et  
sans contraception efficace,  
ou enceintes.**





# Lévothyrox<sup>®</sup>

## changement de formulation et....

- Plus de 3 millions de patients nécessitent ce traitement
- Marge thérapeutique étroite
- En mars 2017, nouvelle formulation pour une meilleure stabilité de LT4 dans le temps (+changement de couleur des boîtes), qui sera mise à disposition après écoulement des stocks de l'ancienne formule
- Courrier aux professionnels de santé avec demande d'information à ce sujet des patients et vérification du taux de TSH dans les 4 à 8 semaines si nécessaire



# Lévothyrox<sup>®</sup>

## changement de formulation et....

- Information en fait non systématique des patients qui découvre le changement à partir de juin 2017
- Attribution par certains d'entre eux de symptômes variés: fatigue, vertiges, perte de cheveux, troubles du transit, sensation d'excitation.....
- Remontée via le portail de déclaration de tels effets + médiatisation, pétition....Plusieurs centaines de notifications à évaluer par chaque CRPV (dont une majorité sans consultation médicale et dosage de TSH. Symptômes chez 1-10% des patients (mais pas chez les autres)
- Enquête en cours.....+ à partir de début octobre mise à disposition de L-Thyroxin Henning<sup>®</sup>, Euthyrox<sup>®</sup> (avec des notices patients traduites en français) pour les patients posant de réels problèmes de prise en charge par Lévothyrox<sup>®</sup>, augmentation de la fabrication de L-Thyroxine Serb gouttes, formule à réserver aux enfants de moins de 8 ans et aux personnes ayant des troubles de déglutition...et maintien de la forme actuelle de Lévothyrox<sup>®</sup>