

Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie  
et d'Information sur le Médicament Centre Val de Loire  
CHRU de Tours - 37044 Tours Cedex 9  
☎ : 02.47.47.37.37 Fax : 02.47.47.38.26 E-mail : [crpv@chu-tours.fr](mailto:crpv@chu-tours.fr)

## L'essentiel

	Page		Page
<b>PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE</b>		<b>COMMISSION DE TRANSPARENCE DE LA HAS</b>	
Hémorragie digestive, antidépresseurs IRS et fonction rénale.....	2	<b>ASMR III :</b>	
En cas de cystite : surtout pas d'AINS ! .....	2	- Nouveaux médicaments : Spinraza® .....	8
Gabapentine et prégabaline : risque de fibrillation auriculaire.....	3	- Extensions d'indication : Harvoni®, Sovaldi®, Zytiga®.....	8
Effets indésirables sévères du propranolol dans l'hémangiome infantile.....	3	<b>ASMR IV :</b>	
Hyponatrémie et antidépresseurs : pas seulement les IRS ? .....	4	- Nouveaux médicaments : Nalscue®, Tecentriq®.....	9
Hyponatrémie et IRS : même risque quel que soit le produit ? .....	4	- Extensions d'indication : Alecensa®, Celsentri®, Ferriprox®, Keytruda®, Kyprolis®, Lucentis®, Opdivo®, Stivarga®, Tasigna®, Votubia®, Zykadia®.....	9
Pigmentation cutanée après extravasation de fer injectable .....	5	<b>ASMR V :</b>	
<b>VOS DECLARATIONS AU CRPV</b>		- Nouveaux médicaments : Besponsa®, Elebrato Ellipta®, Elmiron®...9	
Ménométrorragies et Stresam®.....	5	Kisquali®, L-Thyoxin Henning®, Noyada®, Ravicti®, Softacort®, Trelegy Ellipta®, Trimbaw®, Vemlidy®, Zurampic® .....	10
<b>SYNTHESE</b>		- Extensions d'indication : Decapeptyl®, Delursan®, Entocort®, Eprex®, Flucortac®, Gazyvaro®, Hyqvia®, Kaletra®, Keytruda®, Kyntheum®.....	10
Anti-inflammatoires non stéroïdiens et risque d'infection bactérienne grave.....	5	Signifor®, Talz®.....	11
<b>INFORMATIONS DE L'ANSM ET DE L'EMA</b>		<b>SMR insuffisant :</b>	
Commission de suivi du rapport bénéfice/risque.....	6	Arzerra®, Besponsa®, Betnesol®, Brilique®, Dacogen®, Elebrato Ellipta®, Ferriprox®, Hyqvia®, Kisplyx®, Kisqali®, Lartruvo®, Myocet®, Qutenza®, Refixia®, Spinraza®, Tafinlar®, Tasigna®, Taxotère®, Tecentriq®, Trelegy Ellipta®, Trimbaw® .....	11
Maladie veino-occlusive hépatique, lymphome et autogreffe .....	6	<b>Réévaluation modifiant le SMR, l'ASMR ou la stratégie thérapeutique :</b>	
Céfexime (Axepim®) : Troubles neurologiques graves et fonction rénale.....	7	Antibio Synalar®, Auricularum®.....	11
Dolutégravir : Anomalies de fermeture du tube neural .....	7	Auricularum®, Ciloxadex®, Dilatrane®, Framyxone®, Kyprolis®, Panotile®, Polydexa®, Pradaxa®, Praxbind®, Préviscan®, Prialt®, Vogalène®, Yondelis®.....	11
Xgeva® (dénozumab) : Risque de second cancer primitif .....	7		
Fluconazole suspension buvable (Triflucan® et génériques) .....	7		
Valproate et dérivés : Nouvelles contre-indications .....	8		

## LE CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ET D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT

Répond à toutes vos questions sur les médicaments  
Reçoit et analyse vos notifications d'effets indésirables  
Est facile à joindre ☎ 02-47-47-37-37

La déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance des effets indésirables des médicaments est obligatoire.  
Ces déclarations peuvent être faites par téléphone, par courrier (*simplement en nous transmettant une copie du compte rendu d'hospitalisation*) ou par fiche de déclaration disponible sur <http://www.pharmacovigilance-tours.fr>



Suivez nous sur Twitter @CRPVCentreVdL mais aussi sur @Reseau\_CRPV

**La 2<sup>ème</sup> Journée sur le Bon usage et les Bonnes pratiques d'utilisation des Médicaments**  
**Co-organisée par le CRPV Centre Val de Loire et l'OMEDIT**  
**se déroulera le 2 Octobre prochain à Tours et aura pour thème**  
**« Vers une prise en charge thérapeutique optimale du diabète »**

**Réservez cette date et venez nombreux !**

**PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOEPIDEMOLOGIE**

*AP Jonville-Bera*

**Hémorragie digestive, antidépresseurs IRS et fonction rénale.**

Les inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS) modifient l'agrégation plaquettaire et majorent le risque d'hémorragie digestive. Les auteurs de cette étude ont cherché à évaluer si, chez les patients traités par un IRS, le risque de saignement digestif différait en fonction de l'existence ou non d'une altération de la fonction rénale et de son intensité. Ils ont analysé, dans une base de remboursement, les données de 242 349 patients ayant une altération de la fonction rénale (IR). Les patients ont été classés en 3 groupes en fonction de leur clairance estimée par la formule CKD-EPI : stade IIIa (45 à 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ; stade IIIb (30 à 44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ; stade IV ou V (< 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Les patients ayant un antécédent d'hémorragie digestive ont été exclus, ainsi que ceux déjà traités par IRS. Les 242 349 patients porteurs d'une altération de la fonction rénale avaient un âge médian de 76 ans et 39,3% étaient des hommes. Ils ont été appariés à des patients de même âge, de même sexe, suivis la même période et ayant une fonction rénale normale. Pendant l'étude, 4,1% des patients à fonction rénale normale ont débuté un traitement par IRS, versus 12,1% des patients avec une IR stade IIIa, 12,5% stade IIIb et 9,5% stade IV ou V. Parmi les patients traités par IRS, 7249 ont été hospitalisés pour une première hémorragie digestive après un suivi médian de 4 ans. Après ajustement, le risque de première hémorragie digestive était majoré de 66% chez les patients traités par IRS à fonction rénale normale, de 86% chez ceux ayant une IR stade IIIa, de 61% chez ceux ayant une IR stade IIIb et de 84% chez ceux ayant une IR stade IV ou V. Le risque relatif d'hémorragie digestive était donc augmenté en cas de traitement par IRS, mais assez similaire quelle que soit le stade de l'atteinte rénale. En revanche, l'excès de risque était corrélé à la gravité de l'atteinte rénale : 2/1000 personnes.année (PA) chez les patients à fonction rénale normale, 4,2/1000 PA en cas d'atteinte stade IIIa, 4,8/1000 PA en cas d'atteinte stade IIIb et 7,9/1000 PA en cas d'atteinte stade IV ou V. L'explication ne vient probablement pas d'une surexposition, l'altération

de la fonction rénale impactant peu l'élimination des IRS. En revanche, une altération de la fonction rénale modifie également d'autres variables pharmacocinétiques comme le métabolisme hépatique et la fixation protéique. Cette étude est intéressante car elle suggère que le risque plus élevé d'hémorragie digestive en cas d'IR sévère n'est pas dû au médicament. Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère, le risque d'hémorragie digestive est majoré et la prescription d'un IRS doit être d'autant plus prudente.

*Br J Clin Pharmacol 2018 ; DOI:10.1111/bcp.13660*

**En cas de cystite : surtout pas d'AINS !**

Afin de soulager rapidement les symptômes de la cystite et de diminuer la prescription systématique d'antibiotiques, certains proposent de prescrire un AINS (type ibuprofène) en première intention dans la cystite non compliquée, arguant du fait qu'une proportion non négligeable guérissent spontanément, sans antibiothérapie. Une première étude (résumée dans un précédent numéro) avait déjà montré l'absence d'intérêt et les risques liés à ce type de prise en charge. Cette nouvelle étude a comparé le pivmécillinam (Selexid® 600 mg/j) (n= 181) à la prescription d'ibuprofène pendant 3 jours (n=179) en cas de cystite non compliquée. Elle conclut que le traitement par ibuprofène est associé à un allongement de la durée des symptômes et à des effets indésirables plus graves. A J4, 38% des patientes traitées par ibuprofène s'estimaient guéries (vs 74% avec le pivmécillinam), mais à 2 semaines, 41 % des patientes du groupe ibuprofène ont dû reconsulter en raison de symptômes persistants, plus graves ou nouveaux (vs 10% avec le pivmécillinam). À 4 semaines, 53% des patientes du groupe ibuprofène étaient guéries sans avoir recours à un traitement antibiotique, mais 6,6% (12/179) avaient développé une infection urinaire fébrile dont 4% (7/179) une pyélonéphrite (dont 5 hospitalisées), alors qu'aucune patiente traitée par l'antibiotique n'avait fait d'infection. Cette étude démontre une nouvelle fois que la prescription d'un AINS dans la cystite non compliquée augmente le risque

d'infection urinaire grave, en particulier de pyélonéphrite.

*PLOS Medicine 2018 may 15*

### **Gabapentine et prégabaline : risque de fibrillation auriculaire ?**

La gabapentine et la prégabaline sont des agonistes gabaergiques largement utilisés dans la douleur (en théorie seulement neuropathique, mais souvent hors AMM). Ils sont fréquemment prescrits chez les patients âgés, alors qu'il n'y a pas de données pharmacocinétiques à cet âge et que leur sécurité et leur efficacité dans ces indications n'ont pas été établies chez le sujet âgé. Pour mémoire, l'indication de la gabapentine (Neurontin® et génériques), en dehors de l'épilepsie, est limitée à la douleur neuropathique diabétique et à la névralgie post-zostérienne de l'adulte. Sa posologie doit être diminuée en cas de clairance de la créatinine inférieure à 80 ml/min (Cockcroft). La prégabaline (Lyrica® et génériques) est, en dehors de l'épilepsie et du trouble anxieux généralisé de l'adulte, indiquée dans les douleurs neuropathiques périphériques et centrales. Sa posologie doit être diminuée en cas de clairance inférieure à 60 ml/min (Cockcroft). Leurs effets indésirables sont assez superposables, à type d'hyponatrémie, de confusion (dose-dépendante), d'œdèmes périphériques, d'insuffisance cardiaque, sans oublier les cas d'abus et de dépendance, et l'éventuel syndrome de sevrage en cas d'arrêt.

Des cas de fibrillation auriculaire (FA) ont également été rapportés, dont la plupart sont survenus chez des patients de plus de 65 ans. Dans plus de 2 tiers des cas, la FA est survenue au cours des premiers mois de traitement, ce qui a conduit à évoquer le rôle du médicament. L'objectif de cette étude espagnole était d'évaluer le lien éventuel entre la survenue d'une FA et un traitement par gabapentine ou prégabaline en utilisant les bases de données de remboursement. Quatre cohortes de patients de plus de 65 ans ont été suivies : patients ayant débuté un traitement par gabapentine, par prégabaline, par un antalgique opiacé ou par une benzodiazépine (alprazolam ou diazépam). Les patients traités, au moment de l'inclusion ou dans les 6 mois précédant par un anti-arythmique, un anticoagulant ou un antiagrégant plaquettaire ont été exclus. Pendant la période d'étude, 5402 patients de plus de 65 ans ont débuté un traitement par gabapentine, 6053 par prégabaline, 37 500 par un antalgique opiacé et 19 849 par alprazolam ou diazépam. Afin d'approximer la survenue d'une FA, les auteurs ont évalué dans chaque cohorte le taux d'initiation, à 3 mois, d'un traitement associant un anticoagulant oral et un anti-arythmique (ACO+AA), un anticoagulant oral ou un antiagrégant plaquettaire et un anti-arythmique (ACO /AAP+AA), ou un anti-arythmique seul (AA).

Le taux d'initiation d'un traitement par ACO /AAP+AA, était de 3.1/1000 chez les patients traités par une benzodiazépine ou par antalgique opiacé, alors qu'il était de 9/1000 chez les patients traités par gabapentine et de 8,6/1000 chez ceux traités par prégabaline. Par rapport aux analgésiques opiacés, le risque d'être traité par ACO /AAP+AA (donc, a priori, d'avoir développé une FA) était multiplié par 2,9 [1.1-7.7] avec la gabapentine et par 2,8 [1.05-7.4] avec la prégabaline. La prise en compte d'un traitement associé par AINS ne modifiait pas les résultats. Le risque est apparu dose-dépendant, plus élevé chez les patients traités par une posologie élevée de gabapentine (>1,2 g/j) ou de prégabaline (>150 mg/j). Cette étude a donc permis de confirmer, de façon indirecte, que le risque de passage en FA est augmenté chez les patients de plus de 65 ans traités par agoniste gabaergique dans le cadre de la prise en charge de la douleur. Ce risque n'avait pas été mis en évidence dans les essais cliniques, ce qui s'explique facilement par la moyenne d'âge des patients inclus (55 ans !), donc bien inférieure à celle des patients traités dans la « vraie vie ». Les auteurs émettent l'hypothèse d'un effet antagoniste sur les canaux calciques et d'une probable surexposition des patients âgés (une diminution de la posologie étant nécessaire en raison de leur élimination rénale sous forme inchangée). Mais les œdèmes périphériques et l'insuffisance cardiaque étant des effets indésirables déjà rapportés, une augmentation de la volémie pourrait aussi être évoquée. Enfin, le risque est probablement plus élevé en réalité puisque les patients déjà traités par un médicament cardio-vasculaire (donc les plus à risque) avaient été exclus de l'analyse, soit plus de 80% de la population traitée ! Le risque de passage en FA est donc à garder en mémoire chez les patients de plus de 65 ans, ce d'autant que l'efficacité de ces médicaments dans la douleur neuropathique est somme toute modérée et que leur rapport bénéfice/risque n'est pas connu chez le sujet âgé.

*Drug Safety 2018 ;doi.org/10.1007/s40264-018-0695-6.*

### **Effets indésirables sévères liés au propranolol dans l'hémangiome infantile**

Le propranolol, un bêtabloqueur non sélectif très lipophile, est maintenant autorisé dans la prise en charge de l'hémangiome de l'enfant. Sa grande liposolubilité explique un passage hémato-encéphalique important et des effets indésirables neurologiques relativement fréquents. Par ailleurs, d'autres effets indésirables graves comme le bronchospasme et l'hypoglycémie sont rapportés. L'objectif de cette étude était d'évaluer, chez les enfants traités par propranolol dans cette indication, le type et l'incidence des effets indésirables ayant nécessité l'arrêt du traitement. Les auteurs ont analysé les données rétrospectives de 3 centres ayant suivi 1260 patients. Il s'agissait de 318 garçons et 942 filles,

d'âge médian 96 jours, de poids médian 6,4 kg. La moitié des hémangiomes étaient localisés à la face ou au cou. Le propranolol a été administré pour une durée médiane de 337 jours (Q1 249 j - Q3 423 j). Parmi les 1260 enfants traités, seuls 26 (2,1%) ont eu un effet indésirable nécessitant l'arrêt du traitement, dont 2 tiers sont survenus pendant le 1<sup>er</sup> mois de traitement. Il s'agissait le plus souvent de troubles du sommeil (17/26 soit 65,4%), de manifestations respiratoires (4/26), d'agitation (3/26) et d'hypoglycémie symptomatique (2/26). Le délai entre la survenue de l'effet indésirable et l'arrêt du propranolol était de 0 à 3 mois. Parmi ces 26 patients, 9 ont eu un rebond de la croissance de l'hémangiome après l'arrêt. Par ailleurs, 23 ont eu un relai par aténolol (0,5 mg/kg/jour pendant une semaine augmentée de 1 mg/kg/jour à partir de la 2<sup>ème</sup> semaine). Après 24 semaines de traitement, la réponse a été jugée comme excellente chez 15 patients (65,2%), bonne chez 6 (26,1%) et stable chez 2 (8,7%). Les 3 autres patients ont été traités par prednisolone (2 mg/kg/jour) dont 2 ont eu une réponse excellente. Aucun des patients n'a refait d'effet indésirable. L'analyse multivariée a conclu que le jeune âge et le faible poids étaient des facteurs de risque indépendants d'effet indésirable grave. Les auteurs concluent que les effets indésirables graves secondaires au propranolol utilisé dans l'hémangiome sont rares, mais qu'il faut être vigilant chez les enfants très jeunes ou ayant un petit poids et qu'en cas d'effet indésirable grave la substitution par l'aténolol (non encore évalué en terme d'efficacité) est éventuellement possible et non suivie de récidive.

*Nature 2018;8:4264-DOI :10.1038/s41598-018-22787-8*

### **Hyponatrémie et antidépresseurs : Pas seulement les IRS ?**

En France, environ 3 % de la population générale est traitée par un antidépresseur, en particulier les femmes (3/1). L'hyponatrémie est un effet indésirable fréquemment rapporté avec les IRS, mais une surveillance systématique de la natrémie n'est pas préconisée même si quelques auteurs proposent chez les patients à risque (âgés ou traités par diurétiques) de vérifier la natrémie avant le début du traitement. L'hyponatrémie, dont le mécanisme n'est pas connu (augmentation de la sécrétion d'ADH par la sérotonine, de l'effet de l'ADH au niveau de la médullaire rénale ou diminution du seuil de sécrétion de l'ADH ?) est peu sévère et peut se corriger spontanément, mais elle est quelquefois profonde et peut conduire à l'hospitalisation. Sa prise en charge peut nécessiter, outre l'arrêt du médicament, une restriction hydrique (s'agissant souvent d'un SIADH). Les facteurs de risque identifiés sont : un âge supérieur à 65 ans, le sexe féminin, un indice de masse corporelle bas, une natrémie basse avant le début du traitement, la saison estivale, un début de traitement récent (inférieur à 3 mois) et l'association à un autre

médicament hyponatrémiant (tel que diurétique thiazidique). L'objectif de cette étude française était d'évaluer le risque d'hyponatrémie avec toutes les classes d'antidépresseurs par une étude cas-non cas dans la Base Nationale de Pharmacovigilance. Entre 2004 et 2013, 3397 cas d'hyponatrémie ont été rapportés aux CRPV, dont 42% avec un antidépresseur. Il s'agissait dans 27% des cas d'un IRS, dans 7 % d'un IRSNA et dans 5,5% d'un autre antidépresseur. L'analyse cas-non cas a conclu à une surreprésentation des cas d'hyponatrémie avec d'autres antidépresseurs comme l'agomélatine, la miansérine, la tianeptine et la maprotiline. En revanche, le risque d'hyponatrémie ne paraissait pas majoré avec le minalcipran, l'amoxapine, la dosulépine, la doxépine et la trimipramine. Ainsi, le risque d'hyponatrémie n'est sans doute pas l'apanage des seuls IRS.

*Thérapie 2018 ;DOI :10.1016/j.therapie.2018.02.006*

### **Hyponatrémie avec les antidépresseurs IRS : même risque quel que soit le produit ?**

Dans une autre étude (également française), des auteurs ont voulu estimer l'incidence des hyponatrémies avec les différents antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) en rapportant le nombre de cas déclaré en pharmacovigilance à l'estimation de l'exposition dans la population à partir des données de délivrance extraites de l'échantillon généraliste des bénéficiaires. Entre janvier 2011 et décembre 2013, 169 cas d'hyponatrémie ont été déclarés aux CRPV pour 3 749 800 initiations de traitement soit 1,64 cas/100 000 patients.année (PA). Premier constat, le taux d'incidence des hyponatrémies déclarées diffère nettement en fonction de l'âge : 0,58/100 000 PA avant 75 ans versus 7,27/100 000 PA après 75 ans, et du sexe : 0,86/100 000 PA chez les hommes et 2,06/100 000 PA chez les femmes. Cependant, si le taux d'incidence standardisée est à peu près similaire pour le citalopram, l'escitalopram, la paroxétine, la venlafaxine, la fluoxétine et la sertraline, il apparaît 2 fois plus élevé avec la duloxétine. Enfin, 39% des patients ayant développé une hyponatrémie étaient également traités par un diurétique. Le type d'IRS semble donc peu intervenir dans la survenue d'une hyponatrémie, en dehors peut être de la duloxétine, ce qui sera à confirmer. Mais cette étude confirme surtout les facteurs de risque qui sont l'âge supérieur à 75 ans, le sexe féminin et l'association à un diurétique, facteurs de risque majeurs qui doivent entraîner une surveillance rapprochée de la natrémie.

*L'encéphale 2018 ;44 :291-6*

### **Pigmentation cutanée après extravasation de fer injectable.**

Dans certaines situations de carence martiale résistant à un traitement par fer per os ou lorsque ce traitement est insuffisant, l'administration de fer injectable en milieu hospitalier est possible. L'extravasation d'une solution de fer est réputée moins grave qu'avec les chimiothérapies, car sa principale conséquence est une pigmentation cutanée induite par la diffusion du fer dans le tissu sous-cutané. Une équipe a analysé les cas de pigmentation cutanée induite par l'extravasation de fer injectable à partir des déclarations faites aux CRPV. Les cas déclarés entre janvier 2000 et décembre 2007 ont été analysés. Pendant cette période, 51 cas d'extravasation conduisant à une pigmentation ont été enregistrés, dont la grande majorité concernait des femmes (92%) d'âge médian 54 ans. Dans 29 cas (57%) il s'agissait d'une extravasation de carboxymaltose ferrique (Ferinject®) et dans 22 cas de fer saccharose (Vénofer® 13 cas, Fer Mylan® 6 cas, Fer Sandoz® 3 cas). A noter que dans 4 cas, l'extravasation faisait suite à une administration par erreur par voie sous-cutanée. La coloration débutait au site d'injection, avec extension

périphérique dans la majorité des cas, pouvant atteindre le membre supérieur en entier (33%). Elle était de couleur marron brune, quelquefois de couleur noire, bleutée, violacée, ou grisâtre, sous forme de tache ou de strie. Chez 3 patients, une veinite était associée. L'absence de nécrose était constante. La persistance de la pigmentation était mentionnée chez 73% des patients avec un recul moyen de 114 jours. La pigmentation persistait au-delà d'1 mois chez 37% des patients et plus de 6 mois chez 17%. A noter que chez les patients pour lesquels la perfusion a été arrêtée immédiatement, il existait une amélioration plus rapide. Il n'y a pas de prise en charge standardisée. Certains auteurs préconisent la décoloration par laser, en raison du préjudice esthétique possible. A noter que pour certains patients, la découverte de l'extravasation a eu lieu après la fin de la perfusion. Tout ceci conduit à recommander de surveiller l'absence d'extravasation pendant la perfusion de fer et de stopper la perfusion dès que survient une extravasation afin de limiter les séquelles esthétiques.

*Thérapie 2018 ;73:193-8*

### **Vos déclarations au CRPV**

*MS Agier*

### **Ménométrorragie au cours d'un traitement par Stresam®**

Il s'agit d'une patiente âgée de 22 ans qui rapporte la survenue de ménométrorragies 4 jours après le début d'un traitement par Stresam® alors qu'elle avait une contraception au long cours par Triafermi®. Les manifestations ayant débuté après ce nouveau traitement, la patiente l'a stoppé et les ménométrorragies ont disparu peu après l'arrêt du Stresam®. Quel est le rôle du médicament ?

Le chlorhydrate d'éitifoxine (Stresam®) est un anxiolytique agissant de façon différente des benzodiazépines ; il faciliterait l'inhibition GABAergique en potentialisant directement l'activité des récepteurs GABA-A par un site modulateur allostérique différent de celui des benzodiazépines et/ou en stimulant la production de neurostéroïdes qui potentialisent l'activité des récepteurs GABA-A. Il est commercialisé dans l'indication « manifestations psychosomatiques de l'anxiété » depuis 1979.

Des métrorragies survenant pendant le premier mois de traitement par etifoxine sont rapportées en particulier chez des patientes ayant une contraception orale. L'évolution est favorable à l'arrêt de l'etifoxine et des récidives ont été observées en cas de reprise de ce médicament. L'etifoxine ne modifie pas la coagulation et aucun cas de saignements au niveau d'autres sites ou de troubles hématologiques ou de l'hémostase n'est rapporté. La majorité des cas survenant chez des femmes ayant une contraception hormonale et les symptômes évoquant une hémorragie de privation, une diminution de l'efficacité de la contraception orale par l'éitifoxine pourrait être évoquée. Cependant, il n'y a pas de cas de grossesse rapporté. Le mécanisme reste donc à ce jour inconnu. Suite à une enquête de pharmacovigilance réalisée par le CRPV de Lyon, le RCP de Stresam® a été mis en jour en 2012 avec l'ajout dans la rubrique 4.8 Effets indésirables « hémorragies intermenstruelles chez les femmes sous contraception orale ».

### **Synthèse**

*AP Jonville-Bera*

### **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et risque d'infection bactérienne grave**

En 2002, une première enquête de pharmacovigilance avait été réalisée par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) de Tours et Angers sur le risque d'infection de la peau et des tissus mous associé aux AINS en pédiatrie lors de la varicelle. Les Résumés des Caractéristiques des Produits avaient

été modifiés en 2004 pour refléter le risque alors mis en évidence dans cette enquête. Depuis, de nouvelles données ont conduit à la réalisation d'un second travail sur le risque infectieux associé aux AINS, réalisé par les mêmes CRPV et présenté au comité technique de pharmacovigilance de mai 2016. Ce travail a consisté en l'analyse des cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) de 2002 à 2016 et en une revue de la littérature. Les AINS concernés étaient ceux ayant une indication dans la fièvre et/ou la douleur non rhumatologique : ibuprofène, kétoprofène, diclofénac, acide niflumique, acide tiaprofénique, flurbiprofène, naproxène, acide méfénamique, alminoprofène, fénoprofène, dexkétoprofène. Parmi les 547 cas retenus d'infection bactérienne, 62% concernaient des adultes et 38% des enfants. L'ibuprofène était l'AINS le plus représenté (66% des cas), suivi du kétoprofène (17%), du diclofénac et de l'acide tiaprofénique (5% chacun). Dans la littérature, deux études concluent à une augmentation du risque d'infection de la peau et des tissus mous en cas de prise d'AINS au cours de la varicelle chez l'enfant ou du zona chez l'adulte et deux autres à une augmentation du risque d'infection invasive à Streptocoque du groupe A. Par ailleurs, 4 études soulignent le risque augmenté de complications suppuratives des pneumopathies communautaires en cas de prise d'AINS avant l'admission à l'hôpital. Enfin, 2 études expérimentales chez la souris ont mis en évidence une accélération de la progression des infections à Streptocoque  $\beta$ hémolytique du groupe A (SBHA) et une augmentation de la mortalité lorsque l'administration d'un AINS suivait l'injection sous cutanée de SBHA. Les résultats de cette synthèse soulignent 2 points importants : 1/ même si les infections cutanées restent les plus fréquentes, les infections pulmonaires et pleuropulmonaires au décours de la prise d'un AINS sont très représentées tant chez l'enfant que chez l'adulte ; 2/ il existe chez l'adulte un nombre important de notifications d'infections graves, en particuliers cutanées, survenues au décours de la prise d'un AINS pour fièvre et/ou douleur non rhumatologique, cette complication n'est donc pas l'apanage de la varicelle chez l'enfant. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer le rôle favorisant des AINS dans la survenue d'une infection bactérienne grave : en masquant les signes d'une infection bactérienne débutante, les AINS retarderaient son diagnostic et son traitement favorisant ainsi l'évolution vers une forme plus grave ; en cas d'infection à SBHA, les AINS augmenteraient le risque de dissémination et diminueraient l'effet de l'antibiothérapie soit par effet inhibiteur de la fonction leucocytaire, soit par une production accrue d'IL1, d'IL6 et de TNF $\alpha$ .

En pratique, il ne faut jamais prescrire d'AINS en cas de varicelle, ni en cas d'infection supposée bactérienne, même débutante, en particulier cutanée, des tissus mous ou pulmonaire chez l'adulte ou l'enfant surtout si le germe en cause peut être un streptocoque A. Il semble également important d'informer les patients du risque de complication bactérienne sévère en cas de prise d'un AINS pour fièvre ou douleur en présence d'une infection bactérienne.

### Informations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et de l'Agence Européenne du Médicament (EMA)

*F. Beau-Salinas, C. Lengellé*

#### Commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé

Lors de la réunion du **31 mai 2018**, ont été abordés : la réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'alphaamylase (Maxilase, Mégamylase, Alfa-amylase Biogaran et Drill maux de gorge), de Vectarion® (mésilate d'almitrine), du Baume Arôma® crème (salicylate de méthyle huiles essentielles girofle et piment de la Jamaïque) et la modification de l'étiquetage des spécialités à base de paracétamol.

Lors de la réunion du **26 juin 2018**, ont été abordés : la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la spécialité Curaspotaqua 5%, gel (peroxyde de benzoyl), du Phenergan (prométhazine), du Tilcotil® (ténoxicam) et les mesures à prendre suite à l'enquête de pharmacovigilance sur les coxibs.

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/8784eb090fde9f6739a14c9fbf93cfc6.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8784eb090fde9f6739a14c9fbf93cfc6.pdf)

#### ANSM - Avril 2018

#### Risque de maladie veino-occlusive hépatique (MVO) chez les patients atteints de lymphome et recevant une autogreffe

L'ANSM et le groupe coopérateur LYSA (The Lymphoma Study Association) informent d'une augmentation de la notification de cas de maladie veino-occlusive hépatique (MVO) au décours d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour le traitement du lymphome malin non Hodgkinien (LMNH), chez des patients atteints préalablement traités par R-DHAOx. Ces cas sont survenus dans le cadre d'essais cliniques et également en pratique médicale courante.

Des investigations de pharmacovigilance sont en cours pour évaluer le rôle de l'oxaliplatine dans la survenue de ces cas au regard d'autres facteurs de risque incluant les comorbidités, la chimiothérapie de conditionnement et les autres traitements hépatotoxiques associés.

Dans l'attente de ces conclusions, afin de limiter le risque de MVO au cours de la prise en charge des LMNH, l'ANSM et LYSA recommandent : - Une étroite surveillance du bilan hépatique avant

d'envisager l'autogreffe ; - après l'autogreffe, le diagnostic de MVO devra être rapidement évoqué devant une prise de poids, une inefficacité transfusionnelle plaquettaire, une hyperbilirubinémie, une altération du bilan hépatique.

L'ANSM et le LYSA rappellent l'importance de déclarer les cas de MVO aux centres régionaux de pharmacovigilance.

### ANSM - Mai 2018

#### **Céfépime (Axepim® et génériques) : Risque de troubles neurologiques graves en cas de non adaptation de la posologie à la fonction rénale**

Le céfépime est une céphalosporine indiquée pour le traitement de certaines infections bactériennes chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 mois. Son élimination est exclusivement rénale.

Des manifestations neurologiques à type d'hallucinations, de myoclonies, de crises convulsives, de troubles de la vigilance et des encéphalopathies parfois fatales, sont rapportées avec le céfépime, le plus souvent chez des sujets insuffisants rénaux (en particulier âgés) traités par une posologie non adaptée à leur fonction rénale. Des troubles neurologiques sont également rapportés chez des patients avec une fonction rénale normale, mais traités avec des posologies supérieures aux doses recommandées. L'ANSM souhaite rappeler aux professionnels de santé : - le risque de survenue de manifestations neurologiques graves, le plus souvent chez le sujet insuffisant rénal, en cas de posologies non adaptées ; - l'importance d'adapter les posologies au début et en cours de traitement, dès que la clairance de créatinine (selon Cockcroft et Gault) est  $\leq 50$  mL/min,

Posologies usuelles (Cl créat > 50 ml/min)	Cl créat : 30 - 50	Cl créat : 11 - 29	Cl créat $\leq$ 10	Hémodialyse
1g 2x/j	1g 1x/j	500 mg 1x/j	250 mg 1x/j	1g dose de charge puis 500 mg 1x/j
2g 2x/j	2g 1x/j	1g 1x/j	500 mg 1x/j	1g dose de charge puis 500 mg 1x/j
2g 3x/j	1g 3x/j	1g 2x/j	1g 1x/j	1g dose de charge puis 500 mg 1x/j
50 mg/kg 3x/j	25 mg/kg 3x/j	25 mg/kg 2x/j	25 mg/kg 1x/j	

- la nécessité de surveiller la fonction rénale en cas de traitement concomitant par des médicaments néphrotoxiques ou des diurétiques puissants ; - D'évoquer le rôle d'un surdosage en céfépime en cas de survenue ou d'aggravation de troubles neurologiques, en confirmant le diagnostic par un dosage.

#### **Dolutégravir : Anomalies de fermeture du tube neural**

Le dolutégravir, indiqué en traitement de l'infection à VIH, est disponible seul (Tivicay®) ou en association d'antirétroviraux (Triumeq® et prochainement Juluca®).

L'ANSM, en lien avec l'EMA, l'OMS et la FDA informe d'un risque potentiel d'anomalie de fermeture du tube neural (AFTN) (spina bifida, absence de voûte crânienne) en cas de prise de dolutégravir en début de grossesse. Alors que sur

la base des données animales, il n'était pas attendu d'augmentation du risque malformatif, les résultats préliminaires d'une étude observationnelle font état de 4 cas d'AFTN parmi 426 enfants (0,9 %) nés de mères traitées par une combinaison d'antirétroviraux contenant du dolutégravir et débutée avant la conception (versus 14/ 11 173 soit 0,1 % dans le groupe traité par d'autres antirétroviraux).

Dans l'attente des conclusions de l'évaluation de ce signal au niveau européen, l'ANSM recommande aux prescripteurs, en lien avec l'EMA et les recommandations thérapeutiques françaises\* : - De ne pas prescrire le dolutégravir en cas de désir de grossesse ; - De rechercher systématiquement une grossesse avant de débiter le dolutégravir chez une femme en âge de procréer et de prescrire une contraception pendant la durée de ce traitement ; - Chez toute femme traitée par dolutégravir au 1er trimestre de grossesse, de le remplacer rapidement par un autre antirétroviral, en fonction des alternatives thérapeutiques pour cette patiente.

#### **Xgeva® (dénozumab) : Risque de second cancer primitif dans les études cliniques**

Le dénozumab est indiqué pour la prévention des complications osseuses chez l'adulte atteint de tumeurs solides avec métastases osseuses, et pour le traitement de l'adulte et l'adolescent à maturité squelettique atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes, non résécables ou pour lesquelles la chirurgie est à risque de morbidité sévère.

En accord avec l'EMA, l'ANSM informe que : - Les résultats d'une analyse récente des données de 4 études de phase III (patients traités pour des tumeurs solides avancées avec atteinte osseuse) a mis en évidence une incidence plus élevée de second cancer primitif dans le groupe dénozumab (54/3691 soit 1.5 %) comparé au groupe acide zolédronique (33/3688 soit 0.9%) ; - L'incidence cumulée à un an de second cancer primitif est de 1.1% pour le dénozumab versus 0.6 % pour l'acide zolédronique ; - Aucun profil particulier de type ou de groupe de cancer n'a été mis en évidence.

Les informations concernant Xgeva® seront complétées avec ces nouvelles données.

### ANSM - Juin 2018

#### **Fluconazole suspension buvable (Triflucan® et génériques) : Changement du dispositif d'administration et de l'expression du dosage**

Le fluconazole, antimycosique indiqué chez l'adulte, le nourrisson, l'enfant et l'adolescent en traitement et prévention de diverses infections fongiques, est disponible sous forme de poudre pour suspension buvable.

Afin de faciliter le bon usage du fluconazole en permettant d'administrer directement dans la bouche une quantité plus précise du médicament, les laboratoires informent, en accord avec

l'ANSM, qu'à partir du 25 juin 2018 : - la cuillère-mesure est remplacée par une seringue graduée de 5 mL pour administration orale ; - le dosage indique désormais la quantité de fluconazole en mg /mL : - soit 10 mg/mL au lieu de 50 mg/5 mL ; - 40 mg/mL au lieu de 200 mg/5 mL (concentration et formulation identique)

Il est demandé aux prescripteurs : - d'indiquer sur l'ordonnance la dénomination du produit (fluconazole + dosage), la posologie en ml et la fréquence des prises\* ; - de s'assurer de la bonne compréhension des modalités d'utilisation du nouveau dispositif par les patients

Il est demandé aux pharmaciens : - de délivrer les nouvelles présentations dès réception ; - d'être vigilant sur le dosage de fluconazole et la posologie prescrite (qui doit être libellée en ml)\* ; - de remettre au patient la « fiche patient » et de s'assurer de sa bonne compréhension des modalités d'utilisation du nouveau dispositif.

\*Le volume d'une cuillère-mesure de l'ancienne présentation de solution buvable est égal au volume de la seringue (5 ml) de la nouvelle présentation

**Valproate et dérivés (Dépakine® et génériques, Micropakine®, Dépakote® et Dépamide®) : Contre-indication pendant la grossesse et chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer, dans toutes les indications**

Le valproate de sodium ou acide valproïque (Dépakine®, Micropakine® et génériques) est indiqué pour le traitement de l'épilepsie, le divalproate de sodium (Dépakote®) et le

valpromide (Dépamide®) le sont pour le traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire.

Le valproate est un tératogène puissant qui expose à un risque élevé de malformation congénitale (> 10 %) et à un risque de troubles graves du neurodéveloppement (30 à 40 %) chez les enfants exposés pendant la grossesse. Depuis décembre 2014, des restrictions d'indication et des mesures de prévention des grossesses sont mises en place. En juillet 2017, l'ANSM a décidé de contre-indiquer le valproate chez les femmes enceintes ou en âge de procréer dans le traitement des épisodes maniaques des troubles bipolaires.

Sur avis de l'EMA, les contre-indications dans ces populations sont étendues à toutes les indications à partir de fin juin 2018.

L'ANSM informe que désormais : - Le valproate est contre-indiqué dans toutes ses indications chez les femmes enceintes ainsi que chez les filles, adolescentes et femmes en âge de procréer, sauf en cas exceptionnel d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives ; - Si le valproate est la seule option, il faudra s'assurer que toutes les conditions de prévention de la grossesse soient respectées (information complète de la patiente sur les risques, réévaluation annuelle de l'intérêt du traitement, test de grossesse, prise d'au moins une contraception efficace, signature annuelle de l'accord de soins...)

Les AMM des médicaments contenant du valproate vont être modifiées d'ici fin juin 2018 pour intégrer ces mesures.

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE (HAS)

*C. Lengellé*

La Commission de Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé se prononce sur le Service Médical Rendu (SMR) d'un médicament et sur son éventuelle amélioration (ASMR). Le SMR (fonction notamment du produit et de la gravité de la maladie) détermine le taux de remboursement : 65%, 30%, 15% ou 0% si le SMR est jugé respectivement important, modéré, faible ou insuffisant. L'ASMR correspondant au progrès thérapeutique apporté par rapport aux traitements existants : I (majeur) à V (absence de progrès), va servir de base de négociation du prix et constitue une information utile au prescripteur.

Les avis de la CT doivent être "remis en main propre lors de la visite médicale". Ils sont souvent suivis d'une « synthèse d'avis » (1 page) disponible en ligne : <http://www.has-sante.fr>.

Les avis mis en ligne entre le 01/02/2018 et le 27/06/2018 sont les suivants (liste non exhaustive, ne comprenant pas les génériques, certains compléments de gamme et les réévaluations si elles n'ont pas entraîné de modification du SMR ou ASMR).

### ASMR III : amélioration modérée

Nouveaux médicaments :

• **Spinraza®** (nusinersen) : indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q. .

Extension d'indication :

• **Harvoni®** (sofosbuvir/ lédipasvir) : est maintenant indiqué en pédiatrie (à partir de 12 ans) pour le traitement de l'hépatite C chronique.

• **Sovaldi®** (sofosbuvir) : est maintenant indiqué en pédiatrie (à partir de 12 ans) pour le traitement de l'hépatite C chronique.

• **Zytiga®** (acetate d'abiratéron) : est maintenant indiqué en association avec la prednisone ou la prednisolone pour le traitement du cancer métastatique de la prostate hormono-sensible à haut risque nouvellement diagnostiqué chez les hommes adultes, en association avec un traitement par suppression androgénique.



**ASMR IV : amélioration mineure**Nouveaux médicaments :

- **Nalscue®** (naloxone) pour pulvérisation nasale : indiqué chez l'adulte et l'enfant d'un mois et plus, pour le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée.
- **Tecentriq®** (atezolizumab) : en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients avec mutations activatrices de l'EGFR ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) doivent également avoir reçu une thérapie ciblée.

Extension d'indication :

- **Alecensa®** (alectinib) : est maintenant indiqué en monothérapie, en première ligne de traitement des patients adultes ayant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase
- **Celsentri®** (maraviroc) : est maintenant indiqué chez les enfants à partir de 2 ans et les adolescents, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement de l'infection par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5 chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant (âgé de 2 ans ou plus et pesant au moins 10 kg), prétraités par des antirétroviraux.
- **Ferriprox®** (défériprone) : est maintenant indiqué en association à un autre chélateur chez les patients présentant une thalassémie majeure lorsque la monothérapie avec un autre chélateur du fer est inefficace ou lorsque la prévention ou le traitement des conséquences de la surcharge en fer menaçant le pronostic vital (surcharge cardiaque principalement) justifie qu'on y remédie de manière rapide et efficace.
- **Keytruda®** (pembrolizumab) : est maintenant indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.
- **Kyprolis®** (carfilzomib) : est maintenant indiqué en bithérapie, en association à la dexaméthasone seule dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.
- **Lucentis®** (ranibizumab) : est maintenant indiqué pour le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la dégénérescence maculaire liée à l'âge.
- **Opdivo®** (nivolumab) : est maintenant indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou en

progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.

- **Stivarga®** (regorafenib) : est maintenant indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) traités antérieurement par sorafenib avec un bon état général (ECOG 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et ayant bien toléré leur traitement antérieur par sorafenib,
- **Tasigna®** (nilotinib) : est maintenant indiqué pour les patients en pédiatrie atteints de la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée, des patients pédiatriques atteints de LMC (Ph+) en phase chronique résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib.
- **Votubia®** (évérolimus) : est maintenant indiqué comme traitement en association chez les patients âgés de 2 ans et plus chez qui des crises épileptiques partielles pharmacorésistantes, avec ou sans généralisation secondaire, sont associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville.
- **Zykadia®** (céritinib) : est maintenant indiqué chez les adultes en monothérapie et en première ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif).

**ASMR V : absence d'amélioration**Nouveaux médicaments :

- **Besponsa®** (inotuzumab ozogamicine) : indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B, d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire. Les patients adultes présentant une LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire, avec chromosome Philadelphie positif (Phi+) doivent avoir subi un échec de traitement avec au moins 1 inhibiteur de la tyrosine kinase. Le SMR est faible pour les LAL à précurseurs B Philadelphie négatif (Phi-).
- **Elebrato Eliipta®** (furoate de fluticasone / bromure d'umeclidinium / vilanterol) : indiqué pour le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action. Son SMR est faible pour le traitement continu de la BPCO sévère.
- **Elmiron®** (pentosan sodique) : glucosaminoglycane de type héparine semi-synthétique indiqué pour le traitement du syndrome de la vessie douloureuse caractérisé par des glomérulations ou bien des ulcères de Hunner chez les adultes souffrant de douleurs modérés à fortes, de miction impérieuse et de miction fréquente.

• **Kisqali®** (ribociclib) : indiqué en association avec un inhibiteur de l'aromatase comme traitement initial à base d'hormonothérapie chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs.

• **L-Thyroxin Henning®** (lévothyroxine sodique) : traitement hormonal substitutif de toutes les formes d'hypothyroïdie.

• **Noyada®** (captopril) : nouvelle forme galénique de captopril en solution buvable, adaptée à l'utilisation pédiatrique, notamment chez ceux âgés de moins de 6 ans, et aux patients ayant des troubles de la déglutition, indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde et de la néphropathie diabétique du diabète de type I.

• **Ravicti®** (phénylbutyrate de glycérol) : indiqué comme traitement adjuvant, en association à un régime alimentaire ou à des suppléments alimentaires, pour la prise en charge au long cours de patients adultes et pédiatriques, âgés de 2 mois et plus, atteints de troubles du cycle de l'urée (urea cycle disorders, UCD), impliquant des déficits en carbamyl-phosphate synthase I (CPS), ornithine carbamoyltransférase (OTC), argininosuccinate synthétase (ASS), argininosuccinate lyase (ASL), arginase I (ARG) et un déficit en ornithine translocase, syndrome de l'hyperornithinémie hyperammoniomie-homocitrullinurie (HHH) qui ne peuvent pas être pris en charge uniquement par un régime alimentaire hypoprotéique et/ou par une supplémentation en acides aminés.

• **Softacort®** (phosphate sodique d'hydrocortisone) : indiqué pour le traitement des pathologies conjonctivales modérées et non infectieuses d'origine allergique ou inflammatoire.

• **Trelegy Ellipta®** (furoate de fluticasone / bromure d'umeclidinium / vilanterol) : indiqué pour le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action. Son SMR est faible pour le traitement continu de la BPCO sévère.

• **Trimbow®** (dipropionate de béclométasone / fumarate de formotérol dihydraté / bromure de glycopyrronium) : indiqué pour le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action. Son SMR est faible pour le traitement continu de la BPCO sévère.

• **Vemlidy®** (ténofovir alafénamide) : indiqué pour le traitement de l'hépatite B chronique chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg).

• **Zurampic®** (lésinurad) : indiqué en association avec un IXO1, chez les adultes pour le traitement complémentaire de l'hyperuricémie chez les patients atteints de goutte (avec ou sans tophus) qui n'ont pas atteint les taux cibles d'acide urique sérique avec une dose appropriée d'un IXO administré seul.

#### Extension d'indication :

• **Decapeptyl®** (embonate de triptoréline) : est maintenant indiqué pour le traitement de la puberté précoce centrale (PPC) chez les enfants de 2 ans et plus avec un début de PPC avant 8 ans chez les filles et 10 ans chez les garçons.

• **Delursan®** (acide ursodésoxycholique) : est maintenant indiqué pour le traitement des troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez l'enfant âgé de 6 ans à 18 ans.)

• **Entocort®** (budésonide) : est maintenant indiqué en induction de la rémission chez les patients atteints de colite microscopique active.

• **Eprex®** (époétine alfa) : est maintenant indiqué pour le traitement de l'anémie symptomatique (concentration d'hémoglobine  $\leq 10$  g/dL) chez les adultes atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) primitifs de risque faible ou intermédiaire 1, présentant un taux sérique d'érythropoïétine faible ( $< 200$  mU/mL).

• **Flucortac®** (fludrocortisone) : est maintenant indiqué pour le traitement de l'hypotension orthostatique neurogène en cas d'échec et en complément des mesures non médicamenteuses.

• **Gazyvaro®** (obinutuzumab) : est maintenant indiqué en association à une chimiothérapie en induction, suivi d'un traitement d'entretien par GAZYVARO chez les patients répondeurs, chez les patients atteints de lymphome folliculaire avancé non précédemment traités.

• **Hyqvia®** (immunoglobuline humaine normale) : est maintenant indiqué pour le traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie chez des patients (adultes) avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes.

• **Kaletra®** (association fixe lopinavir et ritonavir) : nouvelle forme pharmaceutique adaptée à la l'extension d'indication chez les jeunes enfants et nourrissons (âgés de 14 jours à 2 ans) indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 14 jours et plus, infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1).

• **Keytruda®** (pembrolizumab) : est maintenant indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV.

• **Kyntheum®** (brodalumab) : est maintenant indiqué pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui

nécessite un traitement systémique. Son SMR est important pour le psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

- **Signifor®** (pasiréotide) : est maintenant indiqué pour le traitement de la maladie de Cushing chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou en cas d'échec de la chirurgie.
- **Taltz®** (ixékizumab) : est maintenant indiqué seul ou en association avec le méthotrexate, pour le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond.

#### SMR insuffisant (non remboursement)

- **Arzerra®** (ofatumumab) : pour le traitement de la LLC chez les patients adultes réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab.
- **Besponsa®** (inotuzumab ozogamicine) : pour le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B, d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire, avec chromosome Philadelphie positif (Ph+).
- **Betnesol®** (phosphate disodique de bétaméthasone) : pour le traitement des rhinites allergiques.
- **Brilique®** (ticagrélor) : pour le traitement au long cours au-delà d'un an des patients ayant un antécédent d'IDM datant d'au moins un an.
- **Dacogen®** (décitabine) : pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée, de novo ou secondaire, et non candidats à une chimiothérapie d'induction standard.
- **Elebrato Ellipta®** (furoate de fluticasone / bromure d'umeclidinium / vilanterol) : pour le traitement continu de la BPCO modérée chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action.
- **Ferriprox®** (défériprone) : en association à EXJADE
- **Hyqvia®** (immunoglobuline humaine normale) pour le traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie, avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes, de l'enfant et l'adolescent (âge de 0 à 18 ans).
- **Kisplyx®** (lenvatinib) : pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du rein avancé ayant reçu un traitement antérieur par anti-VEGF
- **Kisqali®** (ribociclib) : en association au letrozole en présence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme ; et en association à l'anastrozole ou à l'exemestane.

- **Lartuvo®** (olaratumab) : en association à la doxorubicine, pour le traitement des patients adultes atteints d'un sarcome des tissus mous avancé non éligibles à un traitement curatif par chirurgie ou radiothérapie et qui n'ont pas préalablement été traités par doxorubicine.
- **Myocet®** (doxorubicine) : en association au cyclophosphamide, pour le traitement du cancer du sein métastatique de la femme adulte, en première ligne.
- **Qutenza®** (Capsaïcine) : pour le traitement Des Douleurs Neuropathiques Diabétiques Périphériques Chez Les Adultes Seul Ou En Association Avec D'autres Médicaments Antidouleur.
- **Refixia®** (nonacog bêta pégol) : pour le traitement et en prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'une hémophilie B à partir de 12 ans (déficit congénital en facteur IX).
- **Spinraza®** (nusinersen) : pour le traitement de l'amyotrophie spinale 5q de type IV
- **Tafinlar®** (dabrafenib, trametinib) : en association au trametinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600.
- **Tasigna®** (nilotinib) : pour le traitement des patients pédiatriques atteints d'une leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie positive (Ph+), en phase chronique nouvellement diagnostiquée.
- **Taxotere®** (docétaxel) : dans l'indication du cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire,
- **Tecentriq®** (atezolizumab) : pour le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec réarrangement du gène ALK (ALK+), après une chimiothérapie antérieure.
- **Trelegy Ellipta®** (furoate de fluticasone / bromure d'umeclidinium / vilanterol) : pour le traitement continu de la BPCO modérée chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action
- **Trimbow®** (dipropionate de béclo méthasone / fumarate de formotérol dihydraté / bromure de glycopyrronium) : pour le traitement continu de la BPCO modérée chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action

#### Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie thérapeutique

- **Antibio Synalar®** (néomycine / polymyxine B / fluocinolone) : son SMR est dorénavant faible pour le traitement local des otites externes d'origine bactérienne, en particulier eczéma infecté du conduit auditif externe.
- **Auricularum®** (oxytétracycline / polymyxine B / dexaméthasone / nystatine) : son SMR est dorénavant faible pour le traitement local des

otites externes d'origine bactérienne et/ou mycosique.

- **Auricularum®** (oxytétracycline / polymyxine B / dexaméthasone / nystatine) : son SMR est dorénavant faible pour le traitement local des otites chroniques :- en préopératoire pour assèchement, - en post-opératoire pour les cavités d'évidement pétro-mastoïdien avec ou sans tympanoplastie.

- **Ciloxadex®** (ciprofloxacine / dexaméthasone) : SMR devient faible dans le traitement des otites externes aiguës.

- **Ciloxadex®** (ciprofloxacine / dexaméthasone) : son SMR devient faible pour le traitement des otorrhées sur aérateurs transtympaniques

- **Dilatrane®** 1 pour cent, sirop (théophylline) : son SMR devient modéré pour le traitement symptomatique de l'asthme persistant et des autres bronchopathies obstructives. .

- **Framyxone®** (framycétine / polymyxine B / dexaméthasone) : son SMR devient faible pour le traitement local des otites externes d'origine bactérienne à tympan fermé, en particulier eczéma infecté du conduit auditif externe.

- **Kyprolis®** (carfilzomib) : Réévaluation En trithérapie, en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur. ASMR III.

- **Panotile®** (polymyxine B / néomycine / fludrocortisone / lidocaïne) : son SMR devient faible pour le traitement local des otites externes d'origine bactérienne à tympan fermé, en particulier eczéma infecté du conduit auditif externe.

- **Polydexa®** (néomycine / polymyxine B / dexaméthasone) : son SMR devient faible pour le traitement local des otites externes d'origine bactérienne à tympan fermé, en particulier eczéma infecté du conduit auditif externe.

- **Pradaxa®** (dabigatran etexilate) : son SMR devient modéré en prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients ayant une FANV et présentant

un ou plusieurs facteurs de risque. prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

- **Praxbind®** (idarucizumab) : agent de réversion spécifique du dabigatran est indiqué chez les patients adultes traités par PRADAXA (dabigatran étexilate, son ASMR est mineure uniquement dans les situations où il n'existe pas d'alternative thérapeutique (réalisation en urgence de certains actes invasifs : anesthésies périmédullaires ou bloc nerveux profond, ponction lombaire, thrombolyse intraveineuse),

- **Previscan®** (fluidione) : le service médical rendu est modéré en prévention des complications thromboemboliques en rapport avec une FANV est modéré. est modéré dans le traitement des TVP et EP et la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine.

- **Prialt®** (ziconotide) : son SMR est faible pour le traitement des douleurs chroniques réfractaires aux autres traitements antalgiques y compris la morphine par voie intrathécale.

- **Vogalene®** (métopimazine) : son SMR est faible pour le traitement symptomatique des nausées et vomissements chez l'enfant, et il est modéré chez l'enfant et l'adulte la prévention et le traitement des vomissements induits par une chimiothérapie anticancéreuse moyennement ou hautement émétisante.

- **Yondelis®** (trabectédine) : le SMR est faible pour le traitement du sarcome des tissus mous évolué, après échec de traitements à base d'anthracyclines et d'ifosfamide, ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments

ISSN : 2610-4512

Directeur de publication : AP. Jonville-Béra (CRPV Tours)

Rédacteurs : C. Lengellé, F. Beau-Salinas, AP. Jonville-Béra, (CRPV Tours)

Relecteurs : MS. Agier, F. Beau-Salinas, C. Lengellé, C. Simon, L. Vrignaud (CRPV Tours)

Conception graphique : B. Gaillard (CRPV Tours)

Dépôt légal : Juillet 2018

Bulletin en ligne : <http://www.pharmacovigilance-tours.fr/>

Impression : Gibert Clarey Imprimeurs - Indre-et-Loire (37) - Tiré à 1050 exemplaires et distribué gratuitement aux professionnels des établissements de santé du Cher, de l'Indre et Loire, du Loir et Cher et du Loiret.