

# Actualités en Pharmacovigilance

Numéro 114 Mars – Juin 2019  
Bulletin en ligne : <http://www.pharmacovigilance-tours.fr/>

**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>	
Surmortalité avec les EPO de longue durée d'action ? .....	3	<b>ASMR II :</b>	
Aripiprazole et jeu pathologique .....	3	- Nouveaux médicaments : Luxturna® .....	10
Amoxicilline et risque de cristallurie .....	3	<b>ASMR III :</b>	
Méningite aseptique d'origine médicamenteuse .....	4	- Nouveaux médicaments : Imfinzi®, Onpattro® .....	10
Hypertension artérielle pulmonaire et inhibiteurs du check point immunologique ..	4	- Extension d'indication : Keytruda®, Mekinist®, Tafinlar® .....	10
<b>VOS DECLARATIONS AU CRPV</b>		<b>ASMR IV :</b>	
Cas clinique... le coupable a-t-il agit seul ? .....	4	- Nouveaux médicaments : Cabliivi®, Myalepta®, Vyxeos®, Takhzyro®, Tegsedi® .....	10
<b>ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE</b>		- Extensions d'indication : Adcetris®, Darzalex®, Gilenya®, Rapamune®, Sprycel® .....	10
Effets indésirables rapportés avec le sécukinumab (Cosentyx®) .....	5	<b>ASMR V :</b>	
<b>SYNTHESE</b>		- Nouveaux médicaments : Aimovig®, Braftovi® et Mektovi® .....	10
Bilan de Pharmacovigilance de l'Entresto® .....	5	Celsior®, Cuprior®, Delstrigo®, Diphante®, Myalepta®, Mylotarg®, Pifeltro®, Tcaps®, Twicor®, Veltassa®, Xermelo® .....	11
<b>INFORMATIONS DE L'ANSM ET DE L'EMA</b>		- Extensions d'indication : Cimzia®, Clairgy®, Crestor®, Ditropan®, Faslodex®, Hizentra®, Inductos®, Isentress®, Kineret®, Prévenar®, Roactemra®, Spiriva Respimat® .....	11
Préviscan® (fluindione) : Restriction de la prescription (rappel) .....	6	<b>SMR insuffisant :</b> Adynovi®, Calcitonine Pharmy, Calcitonine Sandoz®, Carbométyx®, Chloraminophène® Crestor®, Danatrol®, Diphante®, Esmya®, Faslodex®, Jardiance® .....	11
Modiodal® et génériques (modafinil) : Risques en cas de grossesse .....	6	Jivi®, Mepsevii®, Miffée®, Mucomystendo®, Perjeta®, Reverpleg®, Salazopyrine®, Sprycel®, Steglatro®, Steglujan®, Takhzyro®, Trelegy Ellipta® .....	12
Feiba® : Nouvelles présentations et risque d'erreur médicamenteuse .....	6	<b>Réévaluation modifiant le SMR, l'ASMR ou la stratégie thérapeutique :</b> Ditropan®, Ibrance®, Préviscan®, Salazopyrine®, Timoferol®, Trelegy Ellipta® .....	12
Smecta® et génériques : Contre-indication <2 ans, femme enceinte, allaitante ..	6		
Xyrem® (oxybate de sodium) solution buvable : Risque d'erreur .....	7		
Xeljanz® (tofacitinib) : Risque d'embolie pulmonaire et de décès .....	7		
Genvoya®, Stribild® : Risque d'échec virologique si grossesse .....	7		
Quinolones et fluoroquinolones : Restrictions d'utilisation .....	7		
Siklos® : Risque de confusion entre les deux dosages .....	7		
Lemtrada® (alemtuzumab) : Restrictions d'utilisation .....	8		
5-fluorouracile et capécitabine : Recherche obligatoire du déficit en DPD .....	8		
Venclyxto® (vénétoclax) : Arrêt des inclusions dans les essais cliniques .....	8		
AINS (ibuprofène, kétoprofène) dans les infections bactériennes .....	8		
Anticoagulants oraux directs chez les patients avec SAPL .....	9		
Xeljanz® (tofacitinib) et embolie pulmonaire .....	9		
Argatroban Accord® 1 mg/mL : Risque d'erreur médicamenteuse .....	9		
Lynparza® (olaparib) comprimés : Risque d'erreur .....	9		
Décontractyl® cp et baume (méphénésine) : Retrait de l'AMM .....	9		

## 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

**Editorial****La pharmacovigilance à la française : du patient au signal***Pr Antoine Pariente - CRPV de Bordeaux*

La pharmacovigilance française a deux objectifs très différents dans leur nature et une organisation singulière par rapport aux autres systèmes, car le système français est centré sur un service spécialisé d'aide à la prise en charge des patients. Le premier objectif de la pharmacovigilance à la française consiste ainsi, au niveau individuel, à assister quotidiennement les professionnels de santé et en particulier les cliniciens dans leur prise en charge des patients. Cet objectif est très spécifique du système français. Il est rendu possible par l'existence d'un réseau de centres de référence en pharmacovigilance. Ces centres régionaux, qui rassemblent des médecins et des pharmaciens spécialisés dans l'évaluation et la gestion des effets indésirables, constituent des interlocuteurs locaux et de terrain interrogeables par tous les professionnels de santé et les patients d'un territoire donné. Le second objectif, commun à l'ensemble des systèmes de pharmacovigilance, consiste à identifier des signaux de sécurité concernant les médicaments. Ces signaux sont des éléments d'information préliminaires interrogeant sur la possibilité qu'un médicament soit responsable d'un effet indésirable jusqu'ici non identifié. Il est généralement assuré par un système centralisé dit de notification spontanée, dans lequel une première étape d'identification des signaux consiste en un traitement statistique des données de pharmacovigilance. Le principe des méthodes statistiques utilisées dans ce cadre est assez simple. Il consiste à comparer la fréquence à laquelle un événement a été rapporté pour un médicament à la fréquence à laquelle il a été rapporté pour tous les autres. Dans une base de données de pharmacovigilance, cette comparaison peut se faire de façon ciblée, quand on souhaite tester une hypothèse pour un médicament donné. Elle peut également se faire de façon systématique et automatisée, grâce à l'emploi de méthodes de fouille de données qui ont été développées et améliorées continuellement depuis une vingtaine d'années. Les résultats de ces analyses devront faire l'objet d'une évaluation avant de constituer un éventuel signal.

La poursuite de ces deux objectifs n'est évidemment aucunement dissociée. Dans le cadre individuel d'aide à la prise en charge des patients, c'est un service médical qui est mis à disposition des professionnels de santé et des patients. Il consiste en un avis spécialisé souvent sollicité par des cliniciens souhaitant pouvoir bénéficier d'une expertise particulière pour la gestion d'un effet indésirable suspect ou avéré et, également, pour l'examen des options thérapeutiques envisageables pour la prise en charge ultérieure du patient. Après avoir obtenu l'ensemble des éléments nécessaires à l'analyse d'un dossier clinique, l'expert sollicité évaluera, au vu des connaissances, quel rôle le médicament a pu jouer dans la survenue d'un événement de santé présenté par un patient. La difficulté de l'exercice consiste à réunir suffisamment d'éléments cliniques ou paracliniques (sérologies virales, bilans immunologiques, imagerie) pour explorer les autres causes possibles de l'événement. Plus il est possible d'en éliminer en effet, et plus la suspicion d'une responsabilité du médicament sera forte. Ceci est particulièrement important lorsqu'aucune information existante ne lie, jusqu'alors, le médicament à la survenue de l'événement. Dans ces situations en effet, il convient de pouvoir quand même suspecter le rôle éventuel du médicament. Il faut pouvoir le faire pour assurer en premier lieu la meilleure prise en charge possible du patient. Il faut pouvoir le faire en outre car ces cas, dits marquants et pour lesquels le médicament apparaît la cause la plus vraisemblable d'un effet jusqu'alors inconnu, constituent des éléments majeurs dans l'émergence d'un signal de pharmacovigilance. Il suffit ainsi parfois d'un cas particulièrement démonstratif pour que l'analyse effectuée au sein des centres experts en pharmacovigilance, en collaboration avec les professionnels de santé, permette d'aller du patient au signal.

L'analyse de ces cas cliniques (près de 200 sont effectuées quotidiennement au sein des Centres de pharmacovigilance) est loin d'être simple. Dans les cas complexes traités chaque jour, l'information apportée aux professionnels de santé afin de les guider dans leur choix thérapeutique combine régulièrement une analyse des connaissances existantes et de la littérature, une analyse des cas intégrés dans la base française de pharmacovigilance, et une analyse des cas intégrés dans la base de pharmacovigilance de l'Organisation Mondiale de la Santé. C'est cet avis spécialisé, utile à la prise en charge des patients, qui fait la valeur de la pharmacovigilance à la française aux yeux des professionnels de santé et qui les encourage à la déclaration des cas. C'est la possibilité de l'obtenir qui explique que ces professionnels préfèrent, pour la grande majorité, continuer à contacter directement les centres de référence en pharmacovigilance plutôt que d'utiliser un portail de déclaration qui n'offre pas de retour possible. Cet exercice particulier, à la française, de la pharmacovigilance, a un autre avantage. Comme expliqué auparavant, le traitement statistique des données de pharmacovigilance ne permet pas de conclure à l'existence d'un signal. L'analyse de ces résultats se fera en fait en recherchant d'autres éléments de connaissance renforçant l'hypothèse de la responsabilité du médicament. Au titre de ces autres éléments, les cas bien documentés comptent particulièrement. Grâce à son organisation permettant une analyse approfondie des cas individuels, la pharmacovigilance française est une grande pourvoyeuse de ces cas au niveau européen. Pour cette raison, hors de nos frontières, son système est considéré comme l'un des meilleurs au monde.

On s'interroge fréquemment sur cette pharmacovigilance qui n'identifierait pas tous les signaux, ou sur des agences qui ne parviennent pas toujours à aller du signal au patient et à communiquer efficacement à la population et aux professionnels. Ces interrogations sont très clairement légitimes. Aucun système n'est parfait et tous peuvent être améliorés. A l'origine des réflexions pour le réformer, on trouve parfois des personnes peu aguerries à l'évaluation du médicament. Qu'elles n'oublient pas, dans leurs suggestions, la valeur exceptionnelle d'un système dont l'une des principales utilités est de pouvoir aider chaque jour à la prise en charge des patients, et de permettre ainsi d'aller en permanence du patient au signal.

## PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOEPIDEMOLOGIE

AP Jonville-Bera

**Risque de surmortalité avec les stimulants de l'érythropoïétine de longue durée d'action ?**

Les médicaments stimulants l'érythropoïétine (EPO) sont largement utilisés dans la prise en charge de l'anémie chez les patients hémodialysés. La glycosylation des EPO conditionne leur demi-vie et leur durée d'action, le principal intérêt des EPO de longue durée d'action étant la possibilité de réduire leur fréquence d'administration et d'améliorer le confort des patients. Certaines EPO ont également un haut poids moléculaire et une activité au niveau du récepteur de l'érythropoïétine différente de l'hormone endogène, caractérisée par une association plus lente et une dissociation plus rapide, ce qui leur confère une très longue durée d'action. En termes de tolérance immédiate, il ne semble pas exister de différence entre ces différents types d'EPO, mais les données sur la tolérance à long terme étaient peu nombreuses. Cette équipe japonaise a évalué, en fonction du type d'érythropoïétine utilisé, la mortalité à 2 ans dans une cohorte de 194 698 patients hémodialysés. Pendant les 2 ans de suivi, 31 557 patients sont décédés chez les patients traités par une EPO de longue durée d'action, soit une mortalité 13% plus élevée ( $p < 0,001$ ) que chez ceux traités par une EPO de courte durée d'action. Cette différence était plus prononcée chez les patients traités par une posologie élevée, les principales causes de décès étant cardiovasculaires, infectieuses ou malignes. Ces résultats incitent à la prudence même si d'autres études sont nécessaires pour confirmer cet éventuel lien.

*J Am Soc Nephrol 2019;30(6):1037-48*

**Aripiprazole et jeu pathologique**

L'aripiprazole est un neuroleptique de seconde génération, antagoniste des récepteurs dopaminergiques D3 et D4, agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D2 et 5 HT1A et antagoniste des récepteurs 5 HT2A. Indiqué dans la schizophrénie, ses effets agonistes partiels sur les récepteurs D2 auraient un effet bénéfique sur les manifestations négatives. *Pour mémoire, un agoniste partiel est un ligand qui a une affinité complète pour son récepteur, mais qui dispose d'une moindre activité intrinsèque, la réponse biologique qu'il peut déclencher est ainsi quantitativement moindre qu'un agoniste entier, à affinité égale.*

Le jeu pathologique (DSM-IV) fait partie des troubles du contrôle des impulsions. Les critères diagnostiques les plus discriminants sont une préoccupation incessante pour le jeu, un état d'agitation ou d'irritabilité qui se manifeste chaque fois que l'on essaie d'arrêter de jouer, une tendance à mentir à son entourage pour dissimuler la gravité du problème, une tendance à commettre des actes illégaux et une perte de relations significatives tant dans le travail que par rapport à autrui. Cette étude avait pour objectif de faire une revue des cas publiés de jeu pathologique rapportés avec l'aripiprazole chez les patients traités pour schizophrénie. Les auteurs rapportent 16 cas de patients ayant développé un phénomène de jeu pathologique pendant un traitement par aripiprazole. Il s'agissait le plus souvent d'hommes, d'âge moyen 35 ans et la moitié avaient déjà eu une appétence pour le jeu avant le traitement par aripiprazole. La posologie moyenne d'aripiprazole était de 14 mg (5 à 20 mg). L'arrêt de l'aripiprazole a conduit à une résolution des symptômes, et pour 2 patients une

diminution de la posologie a été suffisante pour les voir disparaître. Ce type de manifestation, également observée avec d'autres médicaments comme la lévodopa ou le pramipexole (indiqués dans la maladie de Parkinson) qui sont des agonistes complets des récepteurs dopaminergiques, s'explique par l'effet agoniste partiel de l'aripiprazole sur les récepteurs dopaminergiques D2. Cette publication permet de rappeler le profil particulier de ce neuroleptique, qui s'explique par ses propriétés pharmacologiques, puisque c'est le seul antipsychotique agoniste D2. Pour mémoire, 3 études de pharmacovigilance (2 aux États-Unis et 1 en Europe) ont confirmé le risque majoré de jeu pathologique chez les patients traités par aripiprazole, et ce quelle que soit son indication. D'autres troubles compulsifs, par exemple de la sexualité, sont également rapportés. Ces manifestations s'expliqueraient par la stimulation du système dopaminergique méso-cortico-limbique, dont le rôle est établi dans les addictions. L'attention des patients et de leurs proches doit donc être attirée sur le risque de survenue de troubles compulsifs spécifiques à ce neuroleptique.

*J Clin Psychopharmacol. 2019;39(4):393-7*

**Cristallurie et amoxicilline**

*(avec l'aimable autorisation du CRPV d'Amiens)*

L'amoxicilline IV fait partie des médicaments responsables de cristalluries, pathologie qui se manifeste par une hématurie macroscopique avec oligo-anurie et augmentation de la créatinémie. Elle correspond à la précipitation de cristaux d'amoxicilline dans les tubules rénaux (d'où tubulopathie aiguë) et/ou dans les voies urinaires (lithiase). Cet effet indésirable observé avec l'amoxicilline IV à forte dose, qui était relativement rare, est de plus en plus souvent observé puisqu'il a été 10 fois plus notifié entre 2004 et 2014 sans changement évident dans les conditions d'utilisation. Une étude menée sur les cas rapportés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance de la région parisienne rapporte 45 cas, chez des patients d'âge moyen 56 ans. Un seul cas est antérieur à 2010. Ces cas représentent 3,2 % des cas des déclarations de pharmacovigilance concernant l'amoxicilline. Il s'agit dans tous les cas d'administrations IV soit pour traiter une infection aiguë (33 % des cas) soit en prophylaxie dans le cadre d'un geste chirurgical (66 % des cas). Aucun cas n'a été rapporté après prise orale. Le délai de survenue était de 4 jours dans les indications médicales contre moins de 24 heures dans le cadre de la prévention pour un geste chirurgical. La survenue d'une insuffisance rénale de grade 2-3 était signalée dans un tiers des cas (sans différence entre les deux types d'indication). La recherche de cristaux d'amoxicilline dans les urines (réalisée dans 8 cas) était toujours positive et la biopsie rénale (réalisée dans 4 cas) retrouvait une nécrose tubulaire aiguë. Dans 2 cas (indications médicales), une ré-administration d'amoxicilline a été réalisée sans réapparition de cristallurie mais le débit de perfusion était beaucoup plus lent (passé de 30 minutes à entre 1 heure et 4 heures). A la phase aiguë, plusieurs cas ont justifié le passage en réanimation pour œdème pulmonaire et/ou recours à une épuration extrarénale. L'évolution a été favorable dans tous les cas, sans évolution vers une insuffisance rénale chronique. Il faut noter que dans cette étude tous les cas sont survenus chez des patients ayant une fonction rénale normale, ce qui peut

s'expliquer par le fait que la vitesse d'arrivée de l'amoxicilline au niveau des tubules dépend de la quantité d'antibiotique filtrée par le glomérule (à laquelle s'ajoute la part sécrétée activement par le tubule). En revanche, la vitesse d'administration (plus rapide dans les cas d'antibioprophylaxie pour un geste chirurgical) favorise la survenue plus précoce de l'atteinte rénale. Cette augmentation des cas rapportés a justifié une évaluation menée par l'ANSM ainsi que dans différents pays européens à l'origine de recommandations de bon usage.

*Antimicrob Agents Chemother 2016 ;60:3248*  
*Antimicrob Agents Chemother 2018; 62:e01630-17*

### Médicaments et méningite aseptique

Parmi les étiologies des méningites aseptiques, qui associent un tableau clinique et biologique évocateur d'une méningite, mais sans mise en évidence d'un agent infectieux bactérien, fongique ou viral, figurent les médicaments. Deux mécanismes sont évoqués : une irritation méningée directe causée par l'administration intrathécale de médicaments et une réaction d'hypersensibilité immunologique après un traitement systémique, l'arrêt du médicament en cause faisant disparaître souvent très rapidement la symptomatologie. Si le diagnostic est rapidement évoqué lorsqu'elle fait suite à une injection intrathécale (d'un agent cytostatique, d'un produit de contraste, ...), la réaction d'hypersensibilité est de diagnostic plus difficile, car de présentation plus inhabituelle. L'analyse du LCR montre généralement une pléiocytose avec une hyperprotéinorachie mais une glycorachie normale. Une revue des cas publiés a été réalisée récemment par nos collègues du CRPV de Nancy. Parmi les médicaments les plus souvent en cause, figurent les AINS en particulier l'ibuprofène, mais aussi le naproxène, le diclofénac et le sulindac. Ces cas dont la chronologie est souvent très évocatrice sont plus fréquents chez les patients porteurs d'une pathologie auto-immune (lupus, syndrome de Sjögren...). Au second rang, figurent les immunoglobulines IV, en cas de posologie élevée ou chez un patient migraineux. Parmi les antibiotiques, le triméthoprime-sulfaméthoxazole (là aussi chez des patients porteurs d'une pathologie auto-immune) et l'amoxicilline sont fréquemment en cause. Des cas sont également rapportés avec des anticorps monoclonaux, la lamotrigine (et bien plus rarement la carbamazépine), l'allopurinol, l'azathioprine, la salazopyrine .... Ce type de méningite, peu commune, est donc rapporté avec de

nombreux médicaments, et l'existence d'un terrain à risque doit la faire suspecter (maladie auto-immune, migraine).

*Fundam Clin Pharmacol. 2018 Jun;32(3):252-60*

### Hypertension artérielle pulmonaire et inhibiteurs du check point immunologique

Les inhibiteurs du checkpoint immunologique (ICI) sont des agents stimulant l'immunité anti tumorale, utilisés dans le traitement du mélanome et des carcinomes pulmonaires. Ils peuvent activer le lymphocyte T en fixant le récepteur «programmed death» (PD-1), son ligand (PD-L1) ou encore le Cytotoxique T-Lymphocyte Associated Protein 4 (CTLA-4). Ils sont à l'origine d'effets indésirables liés à l'immunité, notamment des pneumopathies interstitielles diffuses, mais l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) n'est pas un effet habituellement rapporté. Ces auteurs ont utilisé la base de données mondiale de pharmacovigilance pour confirmer cette association. Ils ont sélectionné tous les cas d'HTAP déclarés au niveau international avec les médicaments anti-PD-1 (nivolumab et pembrolizumab), anti PD-L1 (durvalumab, atezolizumab, avélumab), et anti-CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab). L'existence d'un signal a été recherchée par la méthode de disproportionnalité. Ainsi, 29 cas d'HTAP associés à un traitement par ICI ont été identifiés. Parmi eux, 26 (90 %) étaient associés à un anti-PD-1, dont 22 au nivolumab (76 %). Les cas exposés au nivolumab étaient traités pour cancer du poumon (32 %), cancer du rein (23 %), mélanome (23 %) ou maladie de Hodgkin (14 %). L'âge moyen était de 67,1 ans et le sex-ratio (F/H) de 1,4. Le délai de survenue moyen était de 72 jours. Chez 9 patients d'autres médicaments étaient associés, dont 5 fois un médicament inducteur d'HTAP (béta-bloquant ou IRS). Les cas d'HTAP étaient plus fréquemment rapportés avec le nivolumab qu'avec le pembrolizumab (ROR 2,65 [0,91 - 7,70]) ou d'autres ICI (ROR 2,96 [1,27 - 6,94]). Dans la base de pharmacovigilance française, 3 cas d'HTAP rapportés à un anti-PD-1 ont été enregistrés, tous associés au nivolumab (dont 2 fatals). Ainsi, il semble exister un risque majoré d'HTAP avec les ICI, en particulier le nivolumab. Les auteurs recommandent donc, dans la mesure du possible, une évaluation pré-thérapeutique et la détection précoce de survenue d'une HTAP chez ces patients.

*Revue de Médecine Interne, 2019,40,S-1, A74-75*

## Vos déclarations au CRPV MS Agier - AP Jonville-Bera

### Cas clinique... le coupable a-t-il agit seul ?

Ce patient, âgé de 61 ans, se plaint de douleurs articulaires et musculaires diffuses alors qu'il est traité depuis 11 jours par Fucidine® (fusidate de sodium) pour une infection sur prothèse. Les douleurs continuent de s'aggraver et il est hospitalisé 16 jours plus tard. Une rhabdomyolyse (CPK à 5390 UI/L et ASAT à 5N) est alors découverte. La fucidine, médicament débuté en dernier, est stoppée et l'évolution clinique et biologique est rapidement favorable en 3 jours. Son traitement de fond associant Aspegic®, nicorandil, Isoptine®, Tahor® et pantoprazole est poursuivi.

Que faut-il en penser ?

Le délai de survenue de la rhabdomyolyse est compatible avec le rôle du fusidate de sodium et des autres traitements pris au long cours. On peut noter que l'association de fusidate de sodium est contre indiquée en cas de traitement concomitant par inhibiteurs de la HMG-Co-A reductase en raison du risque d'interaction. Cette dernière se traduit par une majoration du risque d'effets indésirables concentration-dépendants, donc de rhabdomyolyse. Le traitement par inhibiteurs de la HMG Co-A reductase doit être arrêté **avant et pendant toute la durée du traitement par acide fusidique et ne peut être repris que 7 jours après la dernière prise de fusidate de sodium**. Habituellement, la rhabdomyolyse survient 15 jours à 6 semaines après l'introduction de l'acide fusidique chez un patient déjà sous statine. Elle régresse en général 1 semaine après l'arrêt de l'antibiotique. Le mécanisme de cette interaction n'est pas connu. L'acide fusidique n'inhibe pas le cytochrome P450 3A4, ni la protéine de transport OATP1B1 mais inhiberait la voie de la

glucuronidation. Au total, il convient d'arrêter systématiquement tout traitement par inhibiteur de la HMG-Co-A réductase avant d'initier un traitement par acide fusidique ou de choisir un autre antibiotique.

## Enquête de Pharmacovigilance C Lengellé - AP Jonville-Bera

### Effets indésirables rapportés avec le sécukinumab (Cosentyx®)

Le sécukinumab (Cosentyx®), commercialisé depuis 2016, est indiqué, par voie sous cutanée, chez l'adulte, dans le psoriasis en plaques modéré à sévère, le rhumatisme psoriasique actif et la spondylarthrite ankylosante active. C'est un anticorps monoclonal recombinant qui neutralise l'interleukine-17A (IL-17A), cytokine pro-inflammatoire qui intervient dans les réponses inflammatoires et immunitaires et joue un rôle essentiel dans la pathogénèse du psoriasis en plaques, du rhumatisme psoriasique et de la spondylarthrite ankylosante. Le suivi national de pharmacovigilance de ce médicament a été confié au CRPV de Tours. L'analyse a porté sur tous les cas d'effets indésirables déclarés avec COSENTYX® aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance jusqu'au 31/12/2017 et tous les cas reçus par la firme pendant la même période. Ainsi, 521 cas d'effets indésirables ont été notifiés dont 182 graves (35%) et 339 non graves (65%) pendant les 17 mois de suivi. Les effets indésirables les plus fréquents sont les infections (20 %), les effets digestifs (18 %) et les effets cutanés (17 %). Les infections (104 cas dont 41 graves) sont essentiellement bactériennes et plus rarement fongiques (candidose) ou virales (HSV). Si l'incidence des infections observées dans les essais cliniques était proche de celle de l'étanercept, leur profil était différent, avec un risque majoré d'infection à candida, expliqué par l'effet du sécukinumab sur l'IL17. Les effets indésirables digestifs (91 cas dont 49 graves) sont des atteintes iléales ou coliques et des atteintes digestives hautes. Il s'agit de maladie de Crohn (de novo ou de poussées), de colite, d'iléite et de diarrhée sévère. Plusieurs données sont en faveur d'un lien très probable entre poussées de Crohn (plus rarement de rectocolite hémorragique) et sécukinumab, en particulier son mécanisme d'action et les résultats défavorables des essais cliniques dans cette indication, même s'il s'agit de patients connus comme à risque en raison de leurs particularités génétiques. Les cas d'atteinte digestive haute sont le plus souvent des aphtoses. Parmi les effets indésirables cutanés, figurent des psoriasis induits et des aggravations de psoriasis pour lesquels un effet paradoxal est évoqué via l'IL17A. Les EI cardiovasculaires représentent 10 % des cas graves. Il s'agit dans la moitié des cas (10/19) d'infarctus du myocarde (dont un décès), d'angor instable et d'accident ischémique transitoire chez des patients avec des facteurs de risque cardiovasculaire. Le mécanisme d'action, les données des études cliniques, les cas observés en post AMM et l'existence d'effets similaires avec un autre anticorps diminuant l'IL 17 sont en faveur d'une augmentation du risque d'EI artériels avec le sécukinumab chez des patients athéromateux. Les effets indésirables psychiatriques sont peu nombreux (n=18) mais la moitié sont graves. Il s'agit de syndromes dépressifs ou anxiodépressifs avec comportement suicidaire. Le rôle éventuel de l'IL 17 a été évoqué dans la dépression, mais là encore il est difficile de faire la part des choses avec le rôle de la pathologie sous-jacente, même si des dépressions sont rapportées avec un autre Ac ciblant l'IL17. Enfin, l'incidence des effets indésirables graves notifiés a été estimée à 4% des patients traités. Les données de ce premier suivi permettent de pointer que les effets indésirables graves ont une incidence élevée et que pour plusieurs d'entre eux, le nombre de cas notifiés en France et en Europe, les données des essais cliniques et de la littérature, et le mécanisme d'action du sécukinumab plaident en faveur d'un lien probable. Plusieurs actions ont été proposées pour sécuriser l'utilisation du Cosentyx® comme la contre-indication en cas d'infection fongique en cours, le renforcement des mises en garde et précautions d'emploi concernant les risques de maladie inflammatoire du tube digestif, les infections fongiques et les pathologies cardiovasculaires, l'ajout du risque d'aphtose digestive (orale et oesophagienne), d'exacerbation de Maladie de Crohn, de colite et d'iléite, d'infection grave (bactérienne pulmonaire et cutanée), de psoriasis (de novo ou aggravation) et d'éruption psoriasiforme.

*Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012018041 - <https://ansm.sante.fr/>*

## Synthèse

### Bilan de Pharmacovigilance de l'Entresto® (Pr JL Monstastruc, CRPV de Toulouse)

L'Entresto® est une association du valsartan, un antagoniste de l'angiotensine II (ARA II) et du sacubitril, un pro médicament dont le métabolite inhibe la néprilysine, une enzyme dégradant les peptides natriurétiques, l'adrénomédulline, la bradykinine, la substance P, le Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) et l'angiotensine (1-7). Il est le premier inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine (« *Angiotensin Receptor and Neprilysin Inhibitor* », ARNI). Ses effets pharmacodynamiques sont donc une vasodilatation, une augmentation de la diurèse et de la natriurèse, une majoration de la filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal avec inhibition de l'activité des systèmes rénine angiotensine aldostérone et orthosympathique. L'essai clinique pivot (PARADIGM-HF) dans l'insuffisance cardiaque chronique a montré une baisse significative de la mortalité versus l'enalapril seul. Il est indiqué « *chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite (≤ 35%)* ». Son SMR est « *important* » et l'ASMR de niveau IV (« *mineur* »). Le second suivi de Pharmacovigilance de ses effets indésirables (EI) survenus en France du 1er juin 2017 au 31 août 2018, réalisé par le CRPV de Toulouse, a retrouvé les principaux EI déjà décrits dans le premier suivi : 98 notifications d'hypotensions artérielles (qui est l'EI le plus fréquent), 93 altérations de la fonction rénale (n=93), 62 observations de prurits, 59 diarrhées, 33 EI à type de toux, 21 hyperkaliémies et 15 angioœdèmes. Dans ce suivi, 11 interactions médicamenteuses avec un IEC ont été notifiées pour non-respect du wash-out obligatoire entre l'arrêt d'un IEC et l'initiation de l'Entresto® ou encore pour association d'Entresto® avec un IEC. Il n'a pas été fait mention d'EI « *inattendu* » d'importance clinique majeure. Le CRPV souhaite rappeler le **risque accru d'angioœdème** en cas d'association d'Entresto® avec un IEC (association **contre-indiquée**) et l'absolue nécessité de respecter **le délai de 36 heures entre la dernière prise d'IEC et l'initiation d'Entresto® ou entre l'arrêt d'Entresto® et la reprise d'IEC**.

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

F. Beau-Salinas - C. Lengellé

### ANSM - Mars 2019

#### Préviscan® (fluindione) : Restriction de la prescription aux seuls renouvellements (rappel)

Au cours des 6 premiers mois de traitement, la fluindione est associée à la survenue de pathologies immuno-allergiques, rares mais souvent sévères. Il s'agit, en particulier, d'atteintes rénales (néphropathies tubulo-interstitielles), d'hépatites, d'atteintes hématologiques (neutropénie, agranulocytose), de vascularites et d'atteintes cutanées à type d'urticaire, de PEAG mais aussi de DRESS syndrome. Leur évolution est généralement favorable après l'arrêt précoce de la fluindione et une corticothérapie. Cependant, une altération de la fonction rénale peut persister chez certains patients avec évolution vers une insuffisance rénale chronique. Ces séquelles sont généralement observées en cas de retard au diagnostic et d'arrêt tardif de la fluindione. Ces effets immuno-allergiques, spécifiques à la fluindione, qui est un dérivé de l'indanedione, ne sont pas rapportés avec les autres antivitamines K qui sont de structure coumarinique (warfarine et acénocoumarol). En 2017, l'ANSM a estimé qu'en initiation de traitement, les bénéfices de la fluindione ne contrebalançaient pas ses risques. Ainsi, en raison d'un bénéfice-risque défavorable en cas de primo-prescription, les initiations de traitement par Préviscan® ne sont plus autorisées depuis décembre 2018. Seul le renouvellement d'un traitement bien toléré depuis plusieurs mois chez les patients équilibrés est possible.

#### Modiodal® et génériques (modafinil) : Rappel sur le bon usage en cas de grossesse

Le modafinil est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la somnolence diurne excessive associée à une narcolepsie avec ou sans cataplexie.

A partir des données limitées issues du registre de suivi des grossesses exposées au modafinil aux États-Unis et des cas de pharmacovigilance, l'utilisation du modafinil pendant la grossesse est suspectée être à l'origine de malformations congénitales. Ainsi, le modafinil n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace et il ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse. Les prescripteurs doivent s'assurer que toutes les patientes traitées sont informées et ont bien compris : - les risques potentiels pour le fœtus, - la nécessité d'utiliser une contraception efficace poursuivie pendant 2 mois suivant l'arrêt du traitement par modafinil - que le modafinil peut réduire l'efficacité de la contraception hormonale et qu'une méthode de contraception alternative ou additionnelle est donc nécessaire.

Pour mémoire, les médicaments à base de modafinil sont soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie, aux services spécialisés en neurologie et aux centres du sommeil.

#### Feiba® : Nouvelles présentations et risque d'erreur médicamenteuse

Une nouvelle présentation de Feiba® (facteur de coagulation ayant une activité court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII) 50 U/mL (à la place de Feiba® 1000 U/20 mL) est effective depuis le 01/03/2019. En raison

d'une concentration unique mentionnée dans la dénomination (50 U/mL), un risque d'erreur a été identifié pour les présentations 500 U, 1000 U et 2500 U. Ainsi, des mesures de réduction du risque d'erreur sont mises en place, à savoir : - La quantité totale de 500 U, 1000 U ou 2500 U est mentionnée sur le conditionnement ; - Un code couleur permet de différencier les 3 présentations ; - Un sticker mentionnant «nouvelle présentation» est apposé sur les conditionnements qui seront progressivement mises à disposition à partir de février 2019.

En conséquence : - Les prescripteurs sont invités à préciser la concentration de Feiba® 50 U/mL et la quantité totale sur le volume total lors de la prescription de Feiba®, et à informer les patients pouvant s'auto-administrer Feiba® afin qu'ils vérifient la correspondance entre la prescription et le médicament délivré ; - Les pharmaciens sont invités à être particulièrement vigilants lors de la dispensation de Feiba® pendant la période de coexistence des anciennes et nouvelles présentations (au maximum 9 mois), à informer les patients pouvant s'auto-administrer de ce changement de présentation et à leur remettre une «information patient» du laboratoire.

Feiba® 50 U/mL, poudre et solvant pour solution injectable			
Présentations	500 U (nouvelle présentation)	1 000 U (présentation actuelle avec nouvelle dénomination)	2 500 U (nouvelle présentation)
Dilution dans quantité de solvant	10 mL de solvant Elle est destinée aux patients pédiatriques et à l'ajustement des doses à administrer.	20 mL de solvant	50 mL de solvant et permet une administration d'un flacon unique pour certains patients
	 code couleur orange	 code couleur vert	 code couleur violet

#### Diosmectite (Smecta® et Diosmectite Mylan®) : Contre-indiqués chez l'enfant de moins de 2 ans, la femme enceinte et allaitante

Les médicaments à base d'argiles extraites du sol, comme le Smecta® (diosmectite) et son générique Diosmectite Mylan® sont utilisés pour le traitement symptomatique de la diarrhée aiguë sur ordonnance ou en automédication. Les argiles obtenues par extraction du sol, peuvent contenir de faibles quantités de métaux lourds présents naturellement dans l'environnement, tel que le plomb. Suite à de nouvelles recommandations internationales sur les seuils de métaux lourds acceptables dans les médicaments, les résultats de nouvelles études cliniques ont mis en évidence l'absence de passage du plomb chez l'adulte traité pendant 5 semaines, mais ce risque n'a pas été exclu chez l'enfant.

Par précaution, l'ANSM demande de ne plus utiliser ces médicaments chez l'enfant de moins de 2 ans, la femme enceinte et allaitante, en raison de la possible présence d'infime quantité de plomb, et ce même pour une courte durée. L'ANSM précise qu'il s'agit d'une mesure de précaution et qu'elle n'a pas connaissance de cas de saturnisme chez des patients adultes ou enfants traités par Smecta® ou son générique.

### **Xyrem® (oxybate de sodium) solution buvable : Risque de surdosage ou de sous-dosage lié à la seringue doseuse**

Une altération du marquage (suite à la dégradation de l'encre) de la seringue doseuse fournie avec le Xyrem® (oxybate de sodium) est possible suite à de nombreuses manipulations. Cette altération peut conduire à un surdosage ou à sous-dosage, et être potentiellement associée à la survenue d'effets indésirables ou à un manque d'efficacité. En conséquence, dans l'attente de la mise à disposition (à partir de juin 2019) par la firme de boîtes avec de nouvelles seringues : - le pharmacien doit informer le patient lors de la dispensation, du risque de dégradation de l'encre sur la seringue et de la nécessité de revenir vers lui si les marques commencent à disparaître, afin de commander une nouvelle seringue ; - Le patient ne doit pas utiliser la seringue d'un autre médicament, celle fournie dans la boîte est spécifique du Xyrem®.

### **Xeljanz® (tofacitinib) : Risque d'embolie pulmonaire et de décès à posologie élevée dans la polyarthrite rhumatoïde**

Le tofacitinib est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère chez les adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond. Pour mémoire, il est également indiqué (mais non remboursé) pour le traitement de la rectocolite hémorragique (20 mg/j pendant 8 sem puis 10 mg/j en entretien). Un risque accru d'embolie pulmonaire et de décès a été mis en évidence lors d'un essai clinique dans la polyarthrite rhumatoïde chez des patients ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire, traités par 20 mg/j de tofacitinib. Dans l'attente de données complémentaires, l'ANSM demande : - de respecter la posologie de 5 mg x2/ jour autorisée dans cette indication ; - d'informer les patients sur la nécessité de : - ne pas arrêter ou modifier le dosage de leur traitement sans avis médical ; - de consulter immédiatement s'ils présentent des symptômes évocateurs d'embolie pulmonaire (dyspnée, douleur thoracique, hémoptysie, ...).

### **Genvoya®, Stribild® : Risque d'échec virologique pendant les 2ème et 3ème trimestres de grossesse et risque accru de transmission materno-fœtale du VIH**

Genvoya® (elvitégravir, cobicistat, emtricitabine, ténofovir alafénamide) et Stribild® (elvitégravir, cobicistat, emtricitabine, ténofovir disoproxil) sont 2 associations d'antirétroviraux qui devaient jusque-là être évitées pendant la grossesse en raison d'un manque de données (\*). Des données issues d'une étude ont mis en évidence une réduction de la concentration plasmatique en elvitégravir « boosté » par le cobicistat et de cobicistat, respectivement de 81% et 60% au 2ème trimestre de grossesse et de 89% et 76% au 3ème trimestre, par comparaison avec le post-partum. Aucun cas de transmission d'infection par le VIH de la mère à l'enfant n'a été mis en évidence. Une sous-exposition en elvitégravir pouvant entraîner un risque accru d'échec virologique et secondairement de transmission de l'infection par le VIH de la mère à l'enfant, le laboratoire informe que désormais : - Un traitement contenant elvitégravir/cobicistat ne doit pas être instauré pendant la grossesse ; - Le traitement antirétroviral des femmes ayant débuté une grossesse pendant un traitement contenant elvitégravir/cobicistat doit être changé.

(\*). Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts, sous la direction du Professeur Morlat, mai 2018.

ANSM - Avril 2019

### **Quinolones et fluoroquinolones : Restrictions d'utilisation**

Les quinolones et fluoroquinolones\* exposent à un risque d'effets indésirables graves, essentiellement musculo-squelettiques (tendinite, rupture tendineuse, douleurs musculaires, faiblesse musculaire, arthralgies, ...) et du système nerveux (neuropathie périphérique, insomnie, dépression, troubles de mémoire, de la vue, de l'audition, de l'odorat, du goût). Quelques cas rapportés étant invalidants, durables (plusieurs mois ou années) et potentiellement irréversibles, l'EMA a procédé à une réévaluation du bénéfice/risque de ces antibiotiques.

A la suite de cette réévaluation, les fluoroquinolones : - Ne doivent pas être prescrites dans les situations suivantes : - traitement des infections non sévères ou spontanément résolutive (p.ex. pharyngite, angine, bronchite aiguë), non bactériennes (p.ex. prostatite chronique non bactérienne), de sévérité légère à modérée (notamment cystite non compliquée, exacerbation aiguë de bronchite chronique et de BPCO, rhino-sinusite bactérienne aiguë et otite moyenne aiguë,...) à moins que les autres antibiotiques recommandés ne soient inappropriés ; - prévention de la diarrhée du voyageur ou des infections récidivantes des voies urinaires basses ; - antécédent d'effet indésirable grave avec une quinolone ou fluoroquinolone ; - Doivent être prescrites avec une prudence particulière chez les personnes âgées, insuffisants rénaux, greffés d'organes solides et ceux traités par corticoïdes (risque de tendinite et de rupture tendineuse plus élevé). L'utilisation concomitante de corticoïdes et de fluoroquinolones doit être évitée ; - Indiquer aux patients qu'ils doivent arrêter le traitement dès les premiers signes d'effets indésirables graves et contacter leur médecin.

De plus, Apurone® (fluméquine) sera retirée du marché, le bénéfice/risque de la fluméquine étant jugé défavorable.

\*substances actives concernées en France : ciprofloxacine, lévofloxacine, loméfloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, fluméquine et ofloxacine

### **Siklos® : Risque de confusion entre les deux dosages**

Siklos® (hydroxycarbamide), cp 100 mg et cp 1000 mg, est indiqué en prévention des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes, y compris le syndrome thoracique aiguë, chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 2 ans souffrant de syndrome drépanocytaire symptomatique. A la suite du signalement de plusieurs erreurs, notamment de délivrance de la forme 1000 mg à la place de la forme 100 mg, ayant pu entraîner des effets indésirables graves, l'ANSM invite : - Les médecins prescripteurs à mentionner le poids, l'âge du patient et le dosage de Siklos® sur l'ordonnance ; à préciser au patient la posologie de Siklos® ; à remettre au patient, en plus de l'ordonnance, le guide d'utilisation et la fiche d'aide à la compréhension de la prescription avant de débuter le traitement\* qui devra être remise au pharmacien par le patient pour faciliter la délivrance. - Les pharmaciens d'officine : à être très vigilants lors de la délivrance de Siklos® 1000 mg et 100 mg ; à se rapprocher du prescripteur au moindre doute sur le dosage ; à consulter le guide d'information pour le corps médical,

le guide pour les patients traités par Siklos® et la fiche d'aide à la compréhension de la prescription remis par le patient pour faciliter la délivrance\*.

\*Documents disponibles via ce lien : <https://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/Liste-des-MARR-en-cours/Hydroxycarbamide>

#### ANSM - Mai 2019

### Lemtrada® (alemtuzumab) : Restrictions d'utilisation en raison d'effets indésirables graves

Lemtrada® est indiqué chez les adultes ayant une forme active de sclérose en plaques rémittente (SEP-RR) définie par des paramètres cliniques ou IRM. La notification d'effets indésirables graves depuis la mise sur le marché a conduit l'EMA à réévaluer le bénéfice-risque de Lemtrada®. Il s'agit d'effets hépatiques (dont hépatites auto-immunes d'évolution fatale), cardio-vasculaires (AVC ischémiques et hémorragiques, dissection artérielle cervico-céphalique, infarctus du myocarde, hémorragies pulmonaires alvéolaires) survenant habituellement 1 à 3 jours après la perfusion, de lymphohistiocytose hémophagocytaire survenant de quelques mois jusqu'à 4 ans après le début du traitement.

Dans l'attente des conclusions de l'EMA, l'ANSM restreint l'utilisation de Lemtrada® : - Le traitement de tout nouveau patient ne doit être instauré qu'en cas de SEP-RR très active malgré un traitement complet bien conduit avec au moins 2 autres traitements de fond ou lorsque ces autres traitements sont contre-indiqués ou inadaptés ; - Les signes vitaux, y compris la pression artérielle, doivent être surveillés avant et régulièrement pendant la perfusion. En cas de changement cliniquement significatif, l'interruption de la perfusion et une surveillance supplémentaire (y compris ECG) doivent être envisagées ; - La fonction hépatique doit être évaluée avant et pendant le traitement ; - En cas de symptômes d'atteinte hépatique ou d'autres réactions immunitaires graves, le traitement doit être réadministré uniquement après une évaluation rigoureuse ; - Les patients doivent être informés qu'ils doivent consulter immédiatement un médecin en cas de symptômes (inflammatoires, cardio-vasculaires, ...) dans les jours suivant la perfusion ou en cas de symptômes d'atteinte hépatique.

### 5-fluorouracile (5-FU) et capécitabine : Recherche obligatoire du déficit en DPD avant la prescription

Les fluoropyrimidines (5-FU et capécitabine) peuvent entraîner des toxicités sévères, secondaires à une surexposition, chez certains patients porteurs d'un déficit d'activité en dihydropyrimidine déshydro-génase (DPD), une enzyme permettant l'élimination de ces médicaments. Un déficit complet est présent chez 0.05 à 0.1% des patients et un déficit partiel chez 3 à 8%. La recherche systématique avant tout traitement est maintenant **obligatoire** ; elle est réalisée une seule fois, par simple prise du sang et mesure de l'uracilémie. Afin de garantir que tous les patients concernés bénéficient de ce test avant le traitement, les conditions de prescription et de délivrance du 5-FU et de la capécitabine ont été modifiées. Ainsi, leur prescription, leur dispensation (à l'hôpital ou en ville) et leur administration sont conditionnées à l'obtention des résultats de ce test pour tous les patients. L'ANSM informe que dorénavant : la recherche d'un déficit en DPD, au travers d'un dosage de l'uracilémie, doit être réalisée avant la prescription (dosage prescrit par le

médecin) ; le prescripteur doit mentionner « Résultats uracilémie pris en compte » sur la prescription ; le pharmacien doit s'assurer de la présence de cette mention avant toute dispensation.

### Venclyxto® (vénétoclax) : Arrêt des inclusions dans les essais cliniques pour myélome multiple

Le vénétoclax est indiqué pour le traitement de la LLC en association avec le rituximab en seconde ligne de traitement, ou en monothérapie après plusieurs lignes de traitement pour la LLC avec ou sans délétion 17p ou mutation TP53. Les résultats de l'analyse intermédiaire d'une étude évaluant bortézomib associé à dexaméthasone et vénétoclax 800 mg/j dans le myélome multiple en rechute ou réfractaire, ont mis en évidence une proportion plus élevée de décès potentiellement liés à des infections chez les patients du groupe vénétoclax (par rapport au placebo). Dans l'attente d'une analyse complémentaire, l'ANSM informe les investigateurs que : les inclusions de nouveaux patients dans tous les essais cliniques menés avec vénétoclax dans l'indication myélome multiple sont suspendues ; le vénétoclax peut être poursuivi chez les patients avec un myélome multiple déjà inclus dans un essai en cours et présentant une bonne réponse au traitement, sous couvert d'une antibioprophylaxie et d'une surveillance clinique rapprochée du risque infectieux. Ces mesures ne s'appliquent pas aux patients traités par vénétoclax pour une LLC selon les recommandations du RCP.

### Rôle aggravant des AINS (ibuprofène, kétoprofène) dans les infections bactériennes débutantes

L'ibuprofène et le kétoprofène sont indiqués dans la fièvre et les douleurs modérées non rhumatologiques. Une enquête de pharmacovigilance récente a confirmé le rôle favorisant de la prise d'un AINS en cas d'infection bactérienne pré-existante.

Les cas rapportés en pharmacovigilance sont des infections bactériennes sévères de la peau et des tissus mous (dermohypodermes, fasciites nécrosantes), des sepsis, des infections pleuro-pulmonaires (pneumonies compliquées d'abcès, de pleurésie), des infections neurologiques (empyèmes, abcès cérébraux,...) ou ORL compliquées (cellulites, médiastinites,...) à l'origine d'hospitalisations et quelques fois fatales. Ces complications bactériennes (essentiellement à *Streptocoque* ou à *Pneumocoque*) sont observées chez des enfants ou des adultes (souvent jeunes) sans facteur de risque ni comorbidité après de très courtes durée de traitement (2 à 3 jours), y compris lorsque la prise d'AINS est associée à une antibiothérapie. Elles surviennent alors que l'ibuprofène ou le kétoprofène sont prescrits ou pris en automédication dans la fièvre mais également dans d'autres circonstances où leur bénéfice n'est pas démontré : atteintes cutanées bénignes inflammatoires (réaction locale, piqure d'insecte,...), manifestations respiratoires (toux, infection pulmonaire,...), ORL (dysphagie, angine, otite,...). Les études expérimentales et les études de pharmaco-épidémiologie sont également en faveur du rôle aggravant de la prise d'un AINS, en cas d'infection à *Streptocoque* ou à *Pneumocoque*.

L'ANSM rappelle aux patients et aux professionnels de santé : de privilégier l'utilisation du paracétamol en cas de douleur et/ou de fièvre, notamment dans un contexte d'infection courante comme une angine, une rhinopharyngite, une otite, une toux, une infection pulmonaire, une lésion cutanée ou la varicelle, en particulier en automédication ; que les AINS ne doivent jamais être utilisés en cas de varicelle.

**Anticoagulants oraux directs : Apixaban (Eliquis®), rivaroxaban (Xarelto®) et dabigatran (Pradaxa®) : risque de récurrence d'évènement thrombotique chez les patients avec SAPL**

Une augmentation du risque de récurrence d'évènement thrombotique (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde) a été observée dans un essai clinique chez des patients porteurs d'un syndrome des antiphospholipides (SAPL) avec antécédent de thrombose avec 12% de thrombose chez les patients traités par rivaroxaban et aucun chez ceux traités par warfarine. Les données sont plus limitées avec les autres anticoagulants oraux directs (AOD) (apixaban, dabigatran etexilate) mais ils pourraient également augmenter le risque de récurrence d'évènement thrombotique par rapport à la warfarine.

Les firmes, en accord avec l'EMA et l'ANSM, informent que désormais : les AOD ne sont pas recommandés chez les patients présentant un SAPL, plus particulièrement les patients à haut risque d'évènement thrombotique (patients aux résultats positifs pour les 3 tests antiphospholipides : anticoagulant lupique, anticorps anticardiolipine, anticorps anti-bêta 2glycoprotéine I) ; chez des patients présentant un SAPL, la poursuite d'un AOD pour la prévention des évènements thrombo-emboliques doit-être réévaluée, en particulier chez les patients à haut risque d'évènement thrombotique et un relai vers un AVK doit-être envisagé.

**ANSM - Juin 2019**

**Xeljanz® (tofacitinib) 10 mg 2 fois/jour : Contre-indication si risque élevé d'embolie pulmonaire**

Xeljanz® (tofacitinib) est indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde (PAR) active, le rhumatisme psoriasique chez l'adulte (posologie recommandée : 5 mg x 2/ jour) et la rectocolite hémorragique active (posologie recommandée : 20 mg/j pendant 8 semaines, puis 10 mg/j en entretien). Les résultats d'une étude dans la PAR montrant une augmentation du risque d'embolie pulmonaire (EP) avec 20 mg/ jour, l'ANSM avait demandé en mars dernier de respecter la posologie de 10 mg/jour dans cette indication et d'informer les patients sur la nécessité de consulter immédiatement en cas de symptômes évocateurs d'EP.

Depuis, l'EMA a engagé une réévaluation des bénéfices et risques de Xeljanz® dans toutes ses indications. Dans l'attente, en accord avec l'EMA et l'ANSM :

- le tofacitinib 20 mg/j est contre-indiqué chez les patients présentant un ou plusieurs des critères suivants : association à un contraceptif hormonal combiné ou un traitement hormonal substitutif / insuffisance cardiaque / antécédent thromboembolique veineux / thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire / trouble de la coagulation héréditaire / tumeur maligne / patients devant subir une chirurgie majeure ;
- les facteurs de risque supplémentaires (âge, obésité, tabagisme et immobilisation) doivent être pris en compte pour déterminer le risque d'EP
- les patients traités par 20 mg/j et présentant un risque élevé d'EP doivent être contactés pour instaurer une alternative thérapeutique ;
- tous les patients traités par tofacitinib, quelle que soit l'indication, doivent être surveillés (recherche de signes et les symptômes d'EP) et il doit leur être conseillé de

consulter immédiatement si ces symptômes surviennent ;

- il est rappelé aux prescripteurs de respecter la posologie de 10 mg/ jour pour le traitement de la PAR et du rhumatisme psoriasique.

**Argatroban Accord® 1 mg/mL solution pour perfusion - Solution déjà diluée prête à l'emploi : Nouvelle concentration – Risque d'erreur médicamenteuse**

Solution pour perfusion, propose une nouvelle concentration. La solution est déjà diluée et est prête à l'emploi. Elle ne doit pas être diluée avant administration.

**Lynparza® (olaparib) : Comprimés et gélules non substituables**

Lynparza® (olaparib) gélules est indiqué dans le cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine. Une forme comprimé vient d'être mise sur le marché (11 juin 2019), disponible, comme les gélules, en pharmacie à usage intérieur et en pharmacie d'officine, mais, indiquée dans le cancer de l'ovaire et certains cancers du sein. Cependant, en raison de différences de posologie et de biodisponibilité, Lynparza® gélules et comprimés ne sont pas substituables : il existe un risque de surdosage et d'augmentation d'effets indésirables si la posologie des gélules est utilisée pour les comprimés et un risque de sous-dosage et de défaut d'efficacité si la posologie comprimés est utilisée pour les gélules.

L'ANSM informe que : Lynparza® gélules et Lynparza® comprimés ne sont pas substituables sur une base de milligramme à milligramme ; afin d'éviter les erreurs médicamenteuses les prescripteurs doivent spécifier la formulation et le dosage de Lynparza® sur chaque prescription, les pharmaciens doivent s'assurer que la formulation et la dose correcte sont dispensées aux patients, les patients doivent être informés de la dose exacte à prendre pour les gélules ou les comprimés et le document d'information (\*) doit leur être remis. Pour les patients passant de la forme gélule à la forme comprimé ou inversement, la différence de doses en milligramme pour les 2 formes pharmaceutiques doit être expliquée.

**Decontractyl® cp et baume (méphénésine) : Retrait des autorisations de mise sur le marché**

La méphénésine (prescription médicale facultative) est indiquée chez l'adulte pour le traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses. Suite aux signalements de plusieurs effets indésirables graves ('hypersensibilité, réactions locales et malaise), de cas de mésusage (abus et dépendance pour la forme comprimés), et du risque de transfert passif lors d'un contact mère-enfant pour la forme topique Decontractyl® Baume, l'ANSM a entrepris une réévaluation du rapport bénéfice/risque qui devient défavorable. Par conséquent, l'ANSM a décidé de retirer les autorisations de mise sur le marché des médicaments à base de méphénésine. Ainsi les médicaments contenant de la méphénésine ne seront plus disponibles à partir du 28 Juin 2019 (rappel des lots), les professionnels de santé ne doivent plus prescrire ou délivrer les médicaments à base de méphénésine, les patients doivent consulter leur médecin ou leur pharmacien pour avoir accès à un traitement alternatif.

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE (HAS)

C. Lengellé

La Commission de Transparence (CT) de la HAS 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 01/03/2019 et le 30/06/2019 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 II : amélioration importante**Nouveaux médicaments :

- **Luxturna** (voretigène néparvovec) : 1<sup>er</sup> traitement de thérapie génique indiqué chez l'adulte et l'enfant présentant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bi-alléliques confirmées du gène REPE65 et possédant suffisamment de cellules rétinienne viables.

**ASMR III : amélioration modérée**Nouveaux médicaments :

- **Imfinzi**® (durvalumab) : indiqué en monothérapie chez l'adulte atteint d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1  $\geq 1$  % des cellules tumorales sans progression après une chimiothérapie à base de platine.
- **Onpatro**® (patisiran) : est un ARN interférent, indiqué dans l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose jATTR), chez les adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

Extension d'indication :

- **Keytruda**® (pembrolizumab) : indiqué en association à une chimiothérapie par permetrexed et sel de platine, en 1<sup>ère</sup> ligne chez l'adulte atteint de CBNPC métastatique non-épidermoïde sans mutation d'EGFR ou d'ALK.
- **Tafinlar**® (dabrafénib), **Mekinist** (tramétinib) : indiqués en association comme adjuvant dans le mélanome de stade III avec mutation BRAF V600, après résection complète.

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

- **Cablivi**® (caplacizumab) : est un nanobody indiqué chez l'adulte présentant un épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis conjointement à un traitement par échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs.
- **Myalepta**® (métréleptine) : indiqué en complément d'un régime alimentaire comme traitement substitutif pour traiter les complications associées à un déficit en leptine chez les patients atteints de lipodystrophie (LD) : - généralisée congénitale (syndrome de Buradinelli-Sejpe) ou acquise (syndrome de Lawrence)

confirmée chez les adultes ou enfants >2 ans, -une LD partielle familiale ou acquise (syndrome de Barraquer-Simons) confirmée chez les adultes ou enfants > 12 ans chez lesquels les traitements standards n'ont pas permis d'obtenir un contrôle métabolique suffisant.

- **Vyxeos**® (daunorubicine/cytarabine) : indiqué chez l'adulte avec leucémie aiguë myéloblastique nouvellement diagnostiquée, secondaire à un traitement ou une LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies (uniquement chez les patients âgés de 60 à 75 ans).

- **Takhzyro**® (ianadelumab) : anticorps monoclonal (IgG1 recombinant) indiqué en 2<sup>nde</sup> intention pour la prévention des crises récurrentes d'angioedème héréditaire (AOH) chez les patients > 12 ans présentant des crises sévères et récidivantes d'AOH.

- **Tegsedi**® (inotersen) : oligonucléotide antisens indiqué dans la polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 chez les adultes atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire.

Extension d'indication :

- **Adcetris**® (brentuximab vedotin) : anticorps-médicament (anti-CD30 lié à un poison du fuseau) est indiqué en 2<sup>nde</sup> intention dans le mycosis fongoïde et le lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules CD30+ chez l'adulte.

- **Darzalex**® (daratumumab) : indiqué en association au bortézomib, au melphalan et à la prednisone chez l'adulte atteint d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligible à une autogreffe de cellules souches.

- **Gilenya**® (fingolimod) : indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente chez enfants  $\geq 10$  ans avec : - une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la sclérose en plaque ou - une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

- **Rapamune**® (sirolimus) : indiqué dans la lymphangio-léiomyomatose sporadique avec atteinte pulmonaire modérée ou détérioration de la fonction pulmonaire.

- **Sprycel**® (dasatinib) : indiqué chez l'enfant atteint de LMC Ph+ en phase chronique (PC) en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib.

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

- **Aimovig**® (erenumab) : prophylaxie de la migraine de l'adulte avec migraine sévère, avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien).

- **Braftovi**® (encorafenib) et **Mektovi**® (binimetinib) : indiqués en association chez l'adulte dans le mélanome non résecable ou métastatique avec mutation BRAF V600.

- **Celsior®** : solution pour la conservation d'organes thoraciques (cœur et poumons) et d'organes abdominaux (rein, foie, pancréas) au cours d'une procédure de transplantation.
- **Cuprior®** (trientine tétrachlorhydrate (TETA 4HCl) : indiqué dans la maladie de Wilson chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant > 5 ans qui ne tolèrent pas le traitement par D-pénicillamine.
- **Delstrigo®** (doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil) : chez l'adulte infecté par le VIH-1 ayant une charge virale faible ≤ 100 000 copies/mL, lorsqu'un INNTI est indiqué et que l'utilisation de la rilpivirine n'est pas appropriée.
- **Diphante®** (phénytoïne sodique) : dans les crises tonico-cloniques généralisées (grand mal) et les crises partielles en monothérapie de deuxième intention ou en association.
- **Myalepta®** (métréleptine) : analogue recombinant de la leptine humaine dans la lipodystrophie partielle.
- **Mylotarg®** (gemtuzumab ozogamicine) : associé à la daunorubicine et la cytarabine chez les patients ≥ 15 ans atteints de LMC d'expression positive du CD33 de novo, à l'exception de la leucémie aiguë promyélocytaire, naïfs de traitement.
- **Pifeltro®** (doravirine) : associé à d'autres antirétroviraux, chez l'adulte infecté par le VIH-1 avec charge virale ≤ 100 000 copies/mL, lorsqu'un INNTI est indiqué et la rilpivirine non appropriée.
- **Tcaps®** (lévothyroxine sodique) : dans le goître euthyroïdien bénin, en prévention des récurrences de goître après résection, traitement substitutif de toutes les formes d'hypothyroïdie, freinateur et substitutif en cas de tumeur maligne de la thyroïde, adjuvant au cours du traitement par antithyroïdiens de synthèse et test de suppression thyroïdienne.
- **Twicor®** (rosuvastatine/ézétimibe) : dans l'hypercholestérolémie primaire, en complément d'un régime alimentaire, chez l'adulte, en substitution des 2 composants pris séparément.
- **Veltassa®** (patiromer) : résine échangeuse de cation indiquée dans l'hyperkaliémie de l'adulte.
- **Xermelo®** (télotristat (éthyle)) : dans la diarrhée du syndrome carcinoïde en association à un analogue de la somatostatine (AAS) chez l'adulte, en cas de contrôle insuffisant.

#### Extension d'indication :

- **Cimzia®** (certolizumab pegol) : dans le psoriasis en plaques chronique sévère (échec à au moins 2 traitements systémiques non biologiques et la photothérapie, forme étendue et/ou retentissement psychosocial important, chez l'adulte nécessitant un traitement systémique.
- **Clairyg®** (Ig humaine normale) indiqué dans le chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent dans la neuropathie motrice multifocale.
- **Crestor®** (rosuvastatine) : chez l'enfant (6 à 9 ans) dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, et l'enfant et l'adolescent (6 à 17 ans) dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote.
- **Ditropan®** (oxybutynine (chlorhydrate)) : chez les enfants > 5 ans dans l'énurésie nocturne avec hyperactivité du détrusor, associé à une thérapie non médicamenteuse, en cas d'échec.
- **Faslodex®** (fulvestrant) : dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2, en monothérapie chez la patiente ménopausée non précédemment traitées par hormonothérapie, associé au palbociclib chez la patiente ménopausée ou non antérieurement traitée par hormonothérapie et sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

- **Hizentra®** (immunoglobuline humaine) indiqué chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (0 à 18 ans) en entretien pour la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique après stabilisation par Ig.
- **Inductos®** (dibotermine alpha) : en alternative à l'autogreffe osseuse pour l'arthrodèse lombaire intersomatique chez l'adulte avec discopathie dégénérative après traitement non chirurgical pendant au moins 6 mois, lorsque l'autogreffe osseuse n'est pas réalisable.
- **Isentress®** (raltégravir) : indiqué, dès la naissance jusqu'à 4 semaines, en association avec d'autres antirétroviraux pour l'infection par le VIH-1.
- **Kineret®** (anakinra) : chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson à partir de 8 mois, d'au moins 10 kg dans la maladie de Still, l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) systémique et la maladie de Still de l'adulte (MSA), avec manifestations systémiques actives modérées à sévères, ou en cas d'activité persistante après AINS ou corticoïdes.
- **Prévenar 13®** (vaccin 13-valent) : pour la prévention des infections non invasives à pneumocoques chez l'adulte et le sujet âgé.
- **Roactemra®** (tocilizumab) : dans l'arthrite juvénile idiopathique systémique active chez les patients ≥ 1 an avec réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques.
- **Spiriva Respimat®** (bromure de tiotropium) chez l'enfant (≥ 6 ans) avec asthme sévère et >1 exacerbation d'asthme l'année précédente.

#### SMR insuffisant (non remboursement)

- **Adynovi®** (rurioctocog alfa pegol) : prophylaxie des épisodes hémorragiques dans l'hémophilie A chez les patients âgés de 12 ans et plus.
- **Calcitonine Pharmsy®, Calcitonine Sandoz®, Calsyn®** (calcitonine de saumon) : prévention de la perte osseuse aiguë liée à une immobilisation soudaine, notamment chez le patient avec fractures ostéoporotiques récentes, traitement de la maladie de Paget, et de l'hypercalcémie d'origine maligne.
- **Carbométyx®** (carbozantinib) : carcinome rénal avancé chez les patients adultes à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement.
- **Chloraminophène®** (chlorambucil) : lymphome hodgkinien, glomérulonéphrite chronique primitive à glomérules optiquement normaux avec syndrome néphrotique corticodépendant (seuil > 1 mg/kg de prednisone), ou corticoréfractaire, et glomérulonéphrite chronique primitive extramembraneuse avec syndrome néphrotique.
- **Crestor®** (rosuvastatine) : enfant et adolescent ≥ 10 ans avec hypercholestérolémie non familiale ou dyslipidémie mixte.
- **Danatrol®** (danazol) : symptômes associés à l'endométriose et/ou traitement pour réduire l'importance des foyers endométriosiques.
- **Diphante®** (phénytoïne sodique) : traitement préventif et traitement des crises précoces pendant ou après une intervention de neurochirurgie et/ou une lésion crânienne grave.
- **Esmya®** (ulipristal) : traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer.
- **Faslodex®** (fulvestrant) : associé au palbociclib chez la femme ménopausée ou non et antérieurement traitée par hormonothérapie et/ou en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.
- **Jardiance®** (empagliflozine) : diabète de type 2 insuffisamment contrôlé.

- **Jivi®** (damoctocog alfa pegol) : traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients à partir de 12 ans, présentant une hémophilie A et préalablement traités.
- **Mepsevii®** (vestronidase alfa) : manifestations non neurologiques de la muscopolysaccharidose de type VII
- **Miffee®** (mifépristone) : interruption médicamenteuse de la grossesse intra-utérine évolutive en association avec un analogue des prostaglandines, au plus tard au 63<sup>ème</sup> jour d'aménorrhée.
- **Mucomystendo®** (acétylcystéine) : encombrement des voies respiratoires en instillation locale chez les patients trachéotomisés.
- **Perjeta®** (pertuzumab) : associé au trastuzumab et à une chimiothérapie dans le cancer du sein précoce HER2 positif avec risque élevé de récurrence.
- **Reverleg®** (argipressine) : hypotension réfractaire aux catécholamines consécutive à un choc septique chez les patients adultes.
- **Salazopyrine®** (sulfasalazine) : maladie de Crohn.
- **Sprycel®** (dasatinib) : chez les patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ en phase chronique (PC) nouvellement diagnostiquée.
- **Steglatro** (ertugliflozine) : en monothérapie ou en association pour améliorer le contrôle glycémique des adultes diabétiques de type 2.
- **Steglujan** (ertugliflozine + sitagliptine) : pour améliorer le contrôle glycémique des adultes diabétiques de type 2.
- **Takzzyro®** (ianadelumab) : traitement préventif en 1<sup>ère</sup> intention des crises récurrentes d'angio-œdème héréditaire chez les patients ≥12 ans.
- **Trelegy Ellipta®** (furoate de fluticasone/bromure d'umeclidinium/vilanterol) : bronchopneumopathie chronique obstructive modérée.

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

- **Ditropan®** (oxybutynine) : a dorénavant un SMR faible pour le traitement de l'incontinence urinaire, impériosité urinaire et pollakiurie en cas d'instabilité vésicale pouvant résulter d'une hyperactivité vésicale idiopathique ou d'atteintes vésicales neurogènes (hyperactivité du détrusor) chez l'adulte et l'enfant > 5 ans.
- **Ibrance®** (palbociclib) : a dorénavant un SMR important chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, non prétraitées pour le stade avancé de la maladie et n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents, et en association au létrozole.
- **Préviscan®** (fluindione) : a dorénavant un SMR modéré pour le renouvellement d'un traitement équilibré par fluindione.
- **Salazopyrine®** (sulfasalazine) : a dorénavant un SMR faible pour le traitement d'attaque des poussées et en prévention des rechutes de la RCH.
- **Timoferol®** (sulfate ferreux) : a dorénavant un SMR important uniquement pour le traitement de l'anémie par carence martiale, le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte chez les femmes à risque d'anémie ferriprive (notamment antécédents d'anémie, saignements récents, femmes multipares, grossesses rapprochées).
- **Trelegy Ellipta®** (furoate de fluticasone/bromure d'umeclidinium/vilanterol) : a dorénavant un SMR modéré dans le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) 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.

**La 3<sup>ème</sup> Journée Régionale sur les Produits de Santé  
organisée par le CRPV et l'OMEDIT  
se déroulera le 3 Octobre prochain à Tours  
(avec un après-midi thématique sur Médicaments et poumons)**

**Réservez cette date et venez nombreux !  
Inscription et programme à télécharger sur <http://www.pharmacovigilance-tours.fr>**

ISSN : 2610-4512

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

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

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

Conception graphique : B. Gaillard (CRPV Tours)

Dépôt légal : Juillet 2019

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, du Loiret, de l'Eure et Loir et de L'Indre.