

Janvier 2023



Dans ce Numéro

Alertes des Autorités de Santé 2

PAXLOVID® (nirmatrelvir, ritonavir) : quand et comment l'utiliser ? 3

Hydrochlorothiazide et risque de cancer cutané - quid des autres antihypertenseurs ? 4

LYTOS® et LITHOS® : Deux médicaments de consonance identique avec un risque de confusion avéré 6



Echos de Pharmacovigilance n°39

Régions Bourgogne-Franche-Comté et Grand-Est

Chers lecteurs,

Covid-19, grippe et bronchiolite, la France fait face à une "triple épidémie" inédite. Avec le retour du froid et les intérieurs moins aérés, les virus circulent plus facilement. La Covid-19 repart à la hausse dans toutes les régions françaises. Au 28 novembre, seuls 7,2% des 60 – 79 ans et 9,4% des 80 ans et plus avaient reçu un rappel adapté au variant Omicron. À ce tableau, s'ajoutent les épidémies de grippe et de bronchiolite particulièrement précoces cette année. Dans ce contexte, nous appelons les plus fragiles et les personnes âgées à se faire vacciner contre la grippe et la Covid-19 avant les fêtes de fin d'année et à poursuivre les gestes barrières, en particulier le port du masque dans les zones de promiscuité (transports en commun...).

Courant 2022, un nouveau médicament vient agrandir la liste des thérapeutiques disponibles pour la prise en charge curative des patients atteints de Covid-19. Il s'agit du PAXLOVID® (nirmatrelvir et ritonavir) indiqué chez « les adultes infectés par le SARS-CoV-2 qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque élevé d'évolution vers une forme grave de la COVID-19. Le ritonavir est une molécule à l'origine d'interactions médicamenteuses nombreuses et dont les effets peuvent être délétères. Un article de ce présent numéro du bulletin s'intéresse à cette molécule et y décrit quand et comment l'utiliser.

Vous trouverez également les habituelles alertes sanitaires, un article sur le risque de cancer après exposition aux diurétiques et un cas de confusion entre un médicament et un complément alimentaire liée à une consonance identique des noms des produits.

Bonne lecture et Bonne Année 2023 !

CRPV de REIMS

Le Centre de Pharmacovigilance de votre territoire d'intervention (correspondant aux anciennes régions) :

- **répond à vos questions sur le médicament** (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),
- **recueille et expertise** les suspicions d'effet indésirable médicamenteux.

Nous vous rappelons que tout **effet indésirable** suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, y compris en cas de **surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse** ainsi que les effets indésirables liés à une **exposition professionnelle** doivent être notifiés à votre CRPV.

Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance.



ALERTES



Acétate de chlormadinone et acétate de noméggestrol : mesures pour réduire le risque de méningiome

Les médicaments contenant de l'acétate de chlormadinone ou de l'acétate de noméggestrol exposent à un risque de méningiome. Les conditions de prescription et les recommandations sur le suivi des patientes traitées par l'acétate de chlormadinone (5 à 10 mg/comprimé) et l'acétate de noméggestrol (5 mg/comprimé) émises par l'ANSM dès janvier 2021 restent inchangées.

Ce risque augmente avec la dose et la durée d'utilisation du traitement. Celui-ci doit, par conséquent, être limité à la dose minimale efficace et à la durée la plus courte possible.

Ces médicaments, y compris en association à un estrogène et à faibles doses, sont contre-indiqués chez les patientes présentant un méningiome ou un antécédent de méningiome.

Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance pour le suivi et la détection de méningiomes conformément à la pratique clinique, notamment une surveillance par imagerie cérébrale pour les médicaments contenant 5 à 10 mg d'acétate de chlormadinone par comprimé ou 5 mg d'acétate de noméggestrol par comprimé.

Si un méningiome est diagnostiqué chez une patiente traitée par l'un de ces médicaments, le traitement doit être arrêté définitivement.

Pour rappel, lorsque le traitement par ces médicaments est poursuivi au-delà d'un an, une attestation annuelle d'information doit obligatoirement être signée par la patiente et son médecin prescripteur et être remise au pharmacien pour toute délivrance de ces médicaments



Ibrutinib (Imbruvica®) : nouvelles mesures de réduction des risques, incluant des recommandations de modifications de dose, en raison du risque accru d'événements cardiaques graves

L'ibrutinib augmente le risque d'arythmie cardiaque et d'insuffisance cardiaque grave et fatale.

Aucun traitement par ibrutinib ne doit être initié sans évaluation clinique des antécédents cardiaques et de la fonction cardiaque du patient. Le traitement doit s'accompagner d'une surveillance étroite des patients afin de déceler tout signe de détérioration de la fonction cardiaque. L'ibrutinib doit être interrompu en cas de survenue ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque de grade 2 ou d'une arythmie cardiaque de grade 3.



Finastéride 1 mg (Propecia® et génériques) : ajout de mentions d'alerte sur les boîtes pour renforcer l'information sur les effets indésirables

Le finastéride 1 mg est utilisé dans certaines formes peu évoluées de calvitie (alopécie androgénétique) chez l'homme âgé de 18 à 41 ans. Il peut être à l'origine d'effets indésirables, en particulier psychiatriques et sexuels, dont l'impact peut être important et qu'il est essentiel de connaître avant de débiter un traitement. Dans le prolongement des actions visant à renforcer l'information des patients sur les effets indésirables potentiels du finastéride 1 mg, l'ANSM a engagé une nouvelle campagne auprès des industriels concernés. Ainsi, le 28 avril 2023 au plus tard, les boîtes des médicaments à base de finastéride 1 mg comporteront sur leur face principale :

- Un encadré rouge indiquant que des effets indésirables de type sexuel et/ou psychiatrique peuvent survenir pendant et après le traitement ;
- Un QR code renvoyant vers le dossier thématique « Finastéride 1 mg et chute de cheveux ».



Haldol® 2 mg/ml, solution buvable (halopéridol) : risque d'erreur médicamenteuse

Des risques d'erreurs médicamenteuses (nombre de gouttes incorrect) liés à la forme compte-gouttes ont été rapportés avec HALDOL 2 mg/ml, solution buvable en flacon compte-gouttes

Il est rappelé que cette spécialité :

- permet l'administration de doses uniques **maximales** de 2 mg (20 gouttes) ;
- permet l'administration de doses uniques inférieures à 1 mg, que les comprimés d'HALDOL ne permettent pas d'obtenir



Klipal Codéine® devient Klipal® et change d'excipients : attention aux erreurs médicamenteuses

Les modifications consistent en :

- un changement de dénomination : KLIPAL CODEINE® devient KLIPAL®
- un changement d'excipients.

Les nouvelles formulations contiennent toujours de la codéine et du paracétamol, au même dosage que dans les anciennes formulations et les indications, posologies et modalités de prise de la nouvelle formule sont les mêmes que pour l'ancienne formule.

Depuis le 31 octobre 2022, ces spécialités coexistent sous leurs deux noms jusqu'à écoulement des stocks. Il est donc important d'informer les patients de ce changement de dénomination afin d'éviter toute prise concomitante de KLIPAL® et KLIPAL CODEINE®.



PAXLOVID® (nirmatrelvir, ritonavir) : quand et comment l'utiliser ?

Depuis le 6 mai 2022, en France, un médicament antiviral par voie orale contre la Covid19, PAXLOVID®, est disponible en ville. Dans le contexte de recrudescence de l'épidémie, nous souhaitons vous rappeler certains points importants concernant la prescription de ce médicament

Pharmacologie	Ce médicament est une association de deux molécules : - Le nirmatrelvir (PF-07321332) : antiviral agissant comme inhibiteur d'une protéase du SARS-Cov2, nommée 3C-like, entraînant ainsi une prévention de la réplication virale, - Le ritonavir (déjà commercialisé depuis de nombreuses années) : n'a pas d'activité antivirale sur le SARS-Cov2, mais est utilisé comme « booster » du fait de son action inhibitrice puissante de l'isoenzyme CYP3A4. Il inhibe donc le métabolisme du nirmatrelvir, augmentant et prolongeant sa présence dans la circulation sanguine.
Indications / recommandations d'utilisation	- Médicament mis à disposition selon une Autorisation d'Accès Précoce - Chez les patients adultes, atteints de Covid19 ne nécessitant pas d'oxygénothérapie, mais à risque élevé d'évolution vers une forme grave - Populations cibles selon les dernières recommandations disponibles (DGS n°2022-80): * Patients immunodéprimés, quels que soient leur âge et leur statut vaccinal, * Patients présentant une comorbidité à haut risque de forme sévère de Covid19, quel que soit leur âge, lorsque leur schéma vaccinal est incomplet, * Patients de plus de 60 ans, même sans comorbidité, lorsque leur schéma vaccinal est incomplet.
Modalités de prescription	- Doit être débuté dans les 5 jours suivant l'apparition des premiers symptômes, - Peut être prescrit par tout médecin, sur une ordonnance classique, si le médecin dispose du résultat d'un test diagnostique positif (antigénique ou PCR). - Peut aussi être prescrit sur une ordonnance de « dispensation conditionnelle », dans l'attente de la réalisation d'un test. Le médecin mentionne alors les conditions de dispensation : « Si test antigénique ou PCR positif sous 5 jours calendaires ». - Posologie = 2 comprimés roses de nirmatrelvir (2 x 150 mg) + 1 comprimé blanc de ritonavir (100 mg), par voie orale, pris ensemble, toutes les 12h, pendant 5 jours.
Populations particulières	- Ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min, y compris insuffisance rénale terminale sous hémodialyse). - En cas d'insuffisance rénale modérée (DFG compris entre 30 et 60 ml/min), réduire la dose à 1 cp de nirmatrelvir (150 mg) et 1 cp de ritonavir (100 mg) toutes les 12 h. - N'est pas recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère. - N'est pas recommandé chez les moins de 18 ans (absence de données). - N'est pas recommandé chez la femme enceinte et chez les femmes en âge de procréer sans contraception mécanique (le ritonavir pouvant réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux combinés), sauf si l'état clinique le justifie. - Conseillé d'interrompre l'allaitement pendant le traitement et jusqu'à 7 jours après.
Contre-indications	- Antécédents d'hypersensibilité à la substance active ou aux excipients. - Certaines associations médicamenteuses : * En lien avec l'impact, plus particulièrement du ritonavir, sur les enzymes du CYP 450 et de la Glycoprotéine P, de nombreux médicaments au métabolisme fortement impacté par PAXLOVID® et à risque d'effets indésirables graves sont contre-indiqués dans les mentions légales (RCP) : Antagoniste des récepteurs α1-adrénergiques : alfuzosine Analgésiques : péthidine, propoxyphène Antiangineux : ranolazine Anticancéreux : nératinib, vénétoclax Antiarythmiques : amiodarone, bépridil, dronedarone, encainide, flécaïnide, propafénone, quinidine Antibiotiques : acide fusidique Antigoutteux : colchicine Antihistaminiques : astémizole, terfénadine Antipsychotiques/neuroleptiques : lurasidone, pimozide, clozapine, quétiapine Dérivés de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergométrine, ergotamine, méthylergométrine Agents de la motilité gastro-intestinale : cisapride Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : lovastatine, simvastatine Inhibiteur de la protéine de transfert des triglycérides microsomaux (MTTP) : lomitapide Inhibiteurs du PDE5 : avanafil, sildénafil, vardénafil Sédatifs/hypnotiques : clorazépate, diazépam, estazolam, flurazépam, midazolam oral et triazolam * Au vu d'un risque d'inefficacité de PAXLOVID® et d'une potentielle résistance, les médicaments inducteurs puissants du CYP3A sont contre-indiqués : rifampicine, millepertuis, carbamazépine, phenobarbital, phénytoïne.

Effets indésirables	- Les principaux effets indésirables rapportés avec ce médicament sont non graves et principalement à type de troubles digestifs, céphalées et dysgueusie. - À noter des cas d'élévation transitoire de la pression artérielle rapportés dans les études et déclarés en pharmacovigilance.
Interactions médicamenteuses	Compte tenu du nombre important de médicaments concernés, et de la complexité des interactions considérées, le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance et la Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique (SFPT), ont édité des recommandations pratiques qui peuvent être consultées via le lien suivant : https://sfpt-fr.org/recospaxlovid. Par ailleurs, un dispositif d'appui via un numéro vert (0 800 130 000) a été mis en place par la DGS, en lien avec la SFPT, pour répondre à vos questions concernant en particulier la gestion des interactions médicamenteuses. Ce numéro permet un échange avec un pharmacologue du centre régional de pharmacovigilance de votre région ou du laboratoire de pharmacologie du CHU de votre région, afin d'obtenir un avis d'expert sur la conduite à tenir. Certains médicaments sont ainsi contre-indiqués (cf paragraphe ci-dessus) et pour d'autres, le risque d'interaction peut nécessiter une suspension transitoire, une adaptation posologique, une surveillance rapprochée ou un suivi pharmacologique (exemple : tacrolimus).

CRPV de DIJON

Hydrochlorothiazide et risque de cancer cutané - quid des autres antihypertenseurs ?

Un sur-risque de cancer cutané à type de carcinome épidermoïde et de carcinome basocellulaire, a été mis en évidence dans plusieurs études chez des patients traités au long cours par hydrochlorothiazide⁽¹⁾. Cet effet, noté dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments contenant de l'hydrochlorothiazide, est dose-dépendant. Il semble être en lien avec les propriétés photosensibilisantes de cette molécule, qui, rappelons-le, appartient à la classe des diurétiques thiazidiques⁽²⁾.

Se posent toutefois deux questions suite à ce constat :

- L'hydrochlorothiazide présente-il également un risque d'induire d'autres types de cancers cutanés ?
- Ce sur-risque de cancer existe-il aussi avec d'autres antihypertenseurs ?

Pour répondre à ces questions, nous avons effectué une revue de la littérature et trouvé 18 articles publiés entre 2008 et 2022* étudiant le lien possible entre la prise d'hydrochlorothiazide ou d'autres antihypertenseur et la survenue de différents types de tumeurs cutanées (carcinome épidermoïde, mélanome malin cutané, carcinome basocellulaire, cancer de la lèvre, carcinome à cellules de Merkel, tumeurs annexielles cutanées maligne, cancers de la peau hors mélanome ou cancer cutané en général).

Quinze articles sont en faveur d'un sur-risque de cancer cutané associé à la prise d'hydrochlorothiazide, confirmant les risques de carcinome basocellulaire et de carcinome épidermoïde (y compris de la lèvre). Le sur-risque de mélanome malin est mis en évidence dans cinq études, comparativement à d'autres antihypertenseurs, dont une qui souligne également un sur-risque avec l'amiloride (diurétique épargnant potassique). Les autres types de cancers cutanés (carcinome à cellule de Merckel, tumeur annexielle cutanée maligne) sont documentés dans des études isolées et restent donc à confirmer. Inversement, trois études concluent à l'absence de sur-risque de cancer cutané avec l'hydrochlorothiazide, mais elles ne font pas la distinction entre l'hydrochlorothiazide et les autres thiazidiques, ce qui peut expliquer cette différence.

Concernant les autres antihypertenseurs, les conclusions sont plus variables. De façon anecdotique, des études isolées font état de cancers cutanés (sans distinction) avec les inhibiteurs calciques et les bêtabloquants, de cancer de la lèvre avec la nifédipine, de carcinomes épidermoïde et de carcinome à cellules de Merkel avec l'amiloride, de cancers de la peau hors mélanome avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, de carcinome basocellulaire avec les diurétiques de l'anse, de mélanome malin cutané avec les sulfamides et l'indapamide.

Il est important de souligner que la méthodologie de l'ensemble des articles était très disparate, certaines études ne prenant pas un compte, notamment, un co-traitement par hydrochlorothiazide.

En résumé, les risques de carcinome basocellulaire et de carcinome épidermoïde restent les mieux documentés avec l'hydrochlorothiazide. D'autres types de cancers cutanés, sont certes rapportés mais sans confirmation actuelle d'un sur-risque. Les autres antihypertenseurs semblent moins concernés, mais des cas sont toutefois rapportés et la prudence reste de mise avec les molécules photosensibilisantes (notamment quinapril et captopril).

Des recommandations ont été diffusées par l'ANSM à destination des patients traités par hydrochlorothiazide, les invitant à :
Vérifier régulièrement l'état de leur peau afin de détecter toute nouvelle lésion ou modification de lésions existantes

- Faire examiner les lésions cutanées suspectes par leur médecin
- Limiter l'exposition au soleil et aux rayons UV et avoir une protection adéquate en cas d'exposition solaire.

Les patients traités par antihypertenseur peuvent être incités à consulter un dermatologue lors des campagnes annuelles de dépistage des cancers cutanés (généralement au mois de mai).

CRPV de NANCY

1. Shao SC, Lai CC, Chen YH, Lai ECC, Hung MJ, Chi CC. Associations of thiazide use with skin cancers: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 7 juill 2022;20(1):228.

2. Bigagli E, Mugelli A, Mancia G. A reverse translational pharmacological approach to understand the underlying mechanisms of the reported association between hydrochlorothiazide and non-melanoma skin cancer. *J Hypertens.* 1 sept 2022;40(9):1647-1659.

* la liste complète des articles est disponible auprès du CRPV sur demande



LYTOS® et LITHOS® : Deux médicaments de consonance identique avec un risque de confusion avéré

Le LYTOS (clodronate de sodium) est un biphosphonate du laboratoire Riemser Pharma GmbH indiqué dans les ostéolyses d'origine maligne avec ou sans hypercalcémie, en complément du traitement spécifique de la tumeur et dans le traitement des hypercalcémies malignes en relais de la forme injectable.

Le LITHOS (citrate de potassium, citrate de magnésium, zinc) du laboratoire Biohealth Italia est un complément alimentaire à base de citrate de potassium, de magnésium et de zinc. Ce dernier contribue à un métabolisme acido-basique normal. Il est prescrit en cas de fortes pertes de liquides (transpiration excessive, diarrhées, diurèse etc).

Un risque de confusion entre LYTOS et LITHOS a déjà été signalé lors de la délivrance de ces produits.

Une déclaration récente concernant un patient de 51 ans prenant habituellement un traitement par LITHOS dans le cadre d'une polykystose rénale a été portée à notre connaissance. Le médecin prenait en charge le suivi du patient pour la 1ère fois et lui prescrit le LYTOS par erreur. La prescription est faite sur un logiciel DOCTOLIB qui ne contient pas le complément alimentaire LITHOS. Le médecin prend conscience de l'erreur quelques mois plus tard. Aucun effet indésirable n'a été rapporté.

Ce risque d'erreur est connu et a fait l'objet de plusieurs communications de l'ANSM et de l'ANSES en 2017, 2019 et en 2020.

L'ANSM recommande

*** Aux prescripteurs :**

- de prescrire systématiquement le médicament LYTOS en **dénomination commune internationale (DCI)** en plus de son nom commercial.

- pour le complément alimentaire LITHOS et de façon générale pour tous compléments alimentaires, **d'ajouter le statut du produit (complément alimentaire)** de le séparer des médicaments et d'ajouter si possible la

mention « à titre de conseil » sur les prescriptions.

*** Aux pharmaciens :**

- de vérifier auprès du prescripteur le produit prescrit en se faisant préciser son statut, la substance active et le cas échéant l'indication, en cas d'écriture peu lisible ou de doute sur les informations de l'ordonnance.

- de vérifier qu'il s'agit du produit souhaité notamment en vérifiant la substance active lors de la commande auprès du grossiste, de la réception et de la délivrance.

Un CRPV d'une autre région a également été informé au mois de mai 2022 d'un cas similaire concernant une patiente de 81 ans qui s'est vue prescrire pour un mois le médicament LYTOS à la place du complément alimentaire LITHOS dans le cadre d'une néphrolithiase.

Ce nouveau cas de confusion entre ces deux produits prouve que le risque existe encore malgré plusieurs communications et incite à doubler de vigilance au moment de la prescription et de la délivrance en attendant le changement prévu de l'étiquetage secondaire de LYTOS prévu en 2023.

CRPV de STRASBOURG



HAPPY
NEW YEAR

CONTACTS

Besançon

Tél. : 03-81-66-84-74

Fax : 03-81-66-55-58

pharmacovigilance@chu-besancon.fr

<http://www.pharmacovigilance-bfc.fr>

Dijon

Tél. : 03-80-29-37-42

Fax : 03-80-29-37-23

pharmacovigilance@chu-dijon.fr

<http://www.pharmacovigilance-bfc.fr>

Nancy

Tél. : 03-83-85-60-85

Fax : 03-83-65-61-33

crpv@chru-nancy.fr

[https:// www.rfcrpv.fr](https://www.rfcrpv.fr)

Reims

Tél. : 03-26-78-77-80

Fax : 03-26-83-23-79

pharmacovigilance@chu-reims.fr

<https://www.pharmacovigilance-reims.fr/>

Strasbourg

Tél. : 03-88-11-64-80

Fax : 03-88-11-67-26

pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr

Comité de Rédaction :

Dr GAIFFE Anaïs, Dr FRESSE Audrey, Dr GRANDVUILLEMIN Aurélie, Dr AZZOUZ Brahim, Dr LADHARI Chayma

Comité de Relecture :

Dr GAIFFE Anaïs, Dr VALNET-RABIER M-Blanche, DESCALIS Mélanie, Dr HERLEM Emmanuelle, Dr MOREL Aurore, Dr COMBRET Sandrine, Dr DAUTRICHE Anne, Dr GRANDVUILLEMIN Aurélie, Dr LADHARI Chayma, Dr PETITPAIN Nadine, Dr YELEHE Mélissa, Dr SWIEGOT Dominique

Mise en Page :

Mélanie DESCALIS

Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance



Suivez-nous sur  : @reseau_crpv