

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA NOVEMBRE 2018**INTRO :**

Ce mois-ci dans les Folia

ARTICLES**Impétigo: prise en charge**

En cas d'impétigo, respecter les mesures d'hygiène est essentiel. L'antibiotique local de premier choix est l'acide fusidique. Si une antibiothérapie orale est nécessaire, la flucloxacilline par voie orale est le premier choix.

Réaction d'un lecteur à l'article "Accès plus rapide aux médicaments innovants: oui, mais..." (Folia de septembre 2018)

INFORMATIONS RÉCENTES

octobre 2018

Nouveautés en première ligne

- eucalyptus suppositoire

Nouveautés en médecine spécialisée

- brivaracétam

Nouveautés en oncologie

- midostaurine

Suppressions

- brompéridol décanoate
- imipénem + cilastatine
- proglumétacine

PHARMACOVIGILANCE**Olanzapine à libération prolongée (pamoate d'olanzapine) et syndrome post-injection**

L'utilisation d'olanzapine à libération prolongée (pamoate d'olanzapine) impose que le patient puisse être sous observation pendant au moins trois heures, pour pouvoir reconnaître à temps les symptômes d'un syndrome post-injection.

Ce mois-ci dans les Folia

L'impétigo est une infection cutanée bactérienne fréquente et bénigne, mais très contagieuse, touchant surtout les jeunes enfants. En présence d'infections bactériennes, les professionnels de la santé ont souvent le réflexe de recourir immédiatement aux antibiotiques. Ceci n'est pas justifié dans le cas de la prise en charge de l'impétigo, les mesures d'hygiène suffisent généralement pour soutenir les mécanismes de défense spontanés et permettre ainsi la guérison des lésions. Le présent numéro des Folia explique comment prendre en charge l'impétigo et dans quels cas les antibiotiques, appliqués localement ou par voie générale, sont tout de même utiles. Le choix de l'antibiotique est également indiqué.

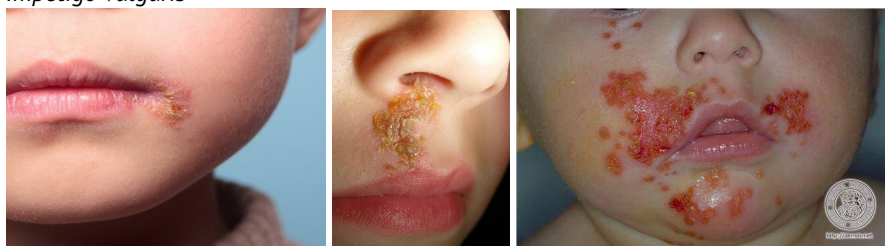
Les techniques utilisées lors de la fabrication de médicaments pour permettre la libération modifiée de principes actifs sur leur site d'action, peuvent quand même faire en sorte que, dans certaines circonstances, la vitesse de libération est différente de celle qui était prévue. Une telle situation peut notamment se présenter lors de l'écrasement injustifié de médicaments à libération modifiée, mais aussi, par exemple, en cas de lésion accidentelle d'un vaisseau sanguin lors d'une injection. Dans le cas de l'administration d'olanzapine sous une forme à libération prolongée (Zypadhera®), une telle lésion peut causer un syndrome post-injection dangereux. Le présent numéro s'intéresse à ce cas particulier, et indique d'un côté quelles mesures peuvent être prises pour limiter le risque, et d'un autre côté, comment prendre à temps les mesures nécessaires en cas de survenue du syndrome post-injection.

Impétigo: prise en charge

- Le premier pas dans la prise en charge de l'impétigo consiste en des mesures d'hygiène (e.a. nettoyer régulièrement les lésions et laver fréquemment les mains au savon et à l'eau).
- L'application d'antiseptiques n'est pas recommandée.
- L'antibiothérapie locale peut être envisagée en cas de lésions cutanées peu étendues, certainement lorsque le risque de transmission est élevé (particulièrement chez les jeunes enfants en collectivités), dans le but de limiter la dissémination des germes et la transmission de l'infection, et d'accélérer la cicatrisation des lésions. L'acide fusidique est l'antibiotique local de premier choix.
- L'antibiothérapie orale est recommandée en cas d'échec du traitement local, d'impétigo étendu, d'adénopathie ou de symptômes généraux (p.ex. fièvre) ; la flucloxacilline est alors le premier choix.
- En cas de lésions étendues ou d'épidémie, il est recommandé d'évincer l'enfant de la collectivité.

L'impétigo (*impetigo vulgaris*) est une infection bactérienne superficielle de la peau qui touche généralement les enfants âgés de moins de 12 ans, surtout les jeunes enfants. Cette infection est bénigne mais très contagieuse (tant que les lésions ne sont pas sèches) et se transmet par contact direct ou indirect (objets, linge ou vêtements entrés en contact avec les lésions). Les bactéries en cause sont le plus souvent *Staphylococcus aureus* et parfois *Streptococcus pyogenes*. Chez l'individu en bonne santé, cette affection peut guérir spontanément après 2 à 3 semaines, mais le traitement permet d'accélérer la cicatrisation des lésions et de limiter la dissémination des germes et la transmission de l'infection. Les complications d'un impétigo (infections des couches profondes de la peau ou des tissus avoisinants) sont très rares.^{1,2,4,5}

Impetigo vulgaris



Impetigo bullosa



Mesures hygiéniques

Les mesures d'hygiène permettent d'éliminer les germes pathogènes et de limiter la dissémination et la transmission de l'infection. Elles consistent à nettoyer plusieurs fois par jour les lésions et les mains à l'eau et au savon, éviter de gratter les lésions (p.ex. en les couvrant¹), utiliser un linge unique pour sécher les lésions après lavage, laver quotidiennement le linge et les vêtements en contact avec les lésions jusqu'à ce que celles-ci soient asséchées, et couper les ongles court et les maintenir propres. L'hygiène des mains est également à encourager auprès de l'entourage de la personne infectée.^{1,4,6}

Traitement local

- L'application d'**antiseptiques** au niveau des lésions ne s'est pas avérée plus efficace que le nettoyage au savon et à l'eau, peut exposer à des effets secondaires (p.ex. irritations cutanées, dermatite de contact, voir Répertoire 15.1.1.) et n'est donc pas recommandée. Les études disponibles sont peu nombreuses et de faible qualité méthodologique.^{1,2,5,6}
- L'**antibiothérapie locale** peut être envisagée en cas de lésions peu étendues, certainement lorsque le risque de transmission est élevé (p.ex. chez les jeunes enfants en collectivités). Le but de l'antibiothérapie locale est de limiter la dissémination des germes et la transmission de l'infection, et d'accélérer la cicatrisation.^{1,2} L'**acide fusidique** est l'antibiotique local de premier choix (posologie: 3 fois par jour pendant maximum 14 jours). La mupirocine est à réserver au traitement d'infections à

Staphylococcus aureus méticillino-résistants (MRSA).^{2,4,6,7}

- Il est à noter qu'il existe également un risque d'émergence de souches bactériennes résistantes (comme les souches MRSA) lors de l'application locale d'antibiotiques.¹ Pour limiter ce risque, il est recommandé de ne pas utiliser l'acide fusidique plus de 14 jours.^{1,2,6,7} Les effets indésirables des antibiotiques locaux sont peu fréquents et consistent notamment en un érythème, une dermatite de contact, un prurit ou une sensation de brûlure.¹

Antibiothérapie orale

L'antibiothérapie par voie systémique peut être envisagée en cas de lésions étendues (plus de 2% de la surface corporelle atteinte ou plus de 10 lésions actives), d'échec du traitement local, d'adénopathies ou de symptômes généraux tels que de la fièvre.^{1,2,6,7} Cependant, plusieurs études montrent que les antibiotiques oraux ne sont pas plus efficaces que les antibiotiques par voie cutanée. De plus, ils exposent à plus d'effets indésirables. Les études comparant différentes antibiothérapies orales entre elles sont de faible qualité méthodologique.^{1,2} Néanmoins, la plupart des recommandations^{4,2,6,7}, entre autres celles de la BAPCOC, positionnent le **flucloxacilline** comme antibiotique oral de premier choix (enfant: 25-50 mg/kg par jour en 3 à 4 prises pendant 7 jours; adulte: 1-2 g par jour en 3 à 4 prises pendant 7 jours⁷; à prendre 1 heure avant ou 2 heures après les repas, voir Répertoire 11.1.1.1.2.). En cas d'allergie IgE-médiée aux pénicillines, un néomacrolide (la clarithromycine, l'azithromycine ou la roxithromycine) est une bonne alternative.^{2,6,7} En cas d'interactions médicamenteuses ou de contre-indications pour les néomacrolides (p.ex. risque d'allongement de l'intervalle QT, voir Répertoire 11.1.2.2.), la clindamycine^{2,6} ou la spiramycine¹ sont proposées.

Prise en charge d'un impétigo récidivant

En cas d'impétigo récidivant, il convient de

- vérifier le respect des mesures d'hygiène et l'observance du traitement;
- dépister le portage de *Staphylococcus aureus*. Le cas échéant, il est recommandé d'appliquer de la mupirocine au niveau nasal pendant une semaine et d'évaluer l'effet après 3 mois.^{2,6}

Mesures supplémentaires

Chez les jeunes enfants en collectivité (crèches, écoles), le risque de transmission de l'impétigo est élevé mais les recommandations quant à l'éviction de la collectivité ne sont pas unanimes. Etant donné qu'une personne atteinte d'impétigo est déjà contagieuse avant l'apparition des lésions, il n'est pas possible d'éviter complètement la transmission de l'infection. Demander l'éviction de l'enfant atteint de la collectivité peut diminuer le risque de transmission de l'infection mais ne peut pas l'exclure. Les mesures d'hygiène sont essentielles pour limiter au maximum la transmission. En cas d'épidémie ou lorsque les lésions sont étendues, il est certainement recommandé d'évincer l'enfant de la collectivité et d'autoriser son retour seulement 48 heures après l'instauration d'un traitement antibiotique ou lorsque les lésions sont complètement asséchées.^{1,2,3,6}

Sources spécifiques

1 Impétigo. Mesures d'hygiène et souvent mupirocine associée. La Revue Prescrire 2018, 38:115-20.

2 Bons SCS, Bouma M, Draijer LW et al. NHG-Standaard bacteriële huidinfecties. NHG, 2017.

3 Impétigo. Fiche informative AViQ, 2016, via <https://www.wiv-isp.be/matra/Fiches/Impetigo.pdf>

4 Revue de la Médecine Générale, 2017; 346:16-17.

5 S. Koning, R. van der Sande, AP. Verhagen, et al. Interventions for impetigo. Cochrane Database Systematic Review, 2012;1:CD003261. DOI: 10.1002/14651858.CD003261.pub3.

6 Bacteriële huidinfecties. Farmacotherapeutisch Kompas, via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/bacteriele_huidinfecties. Consulté pour la dernière fois le 31/05/2018.

7 Guide belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire. BAPCOC 2012.

8 Topical antibiotics for impetigo: a review of the clinical effectiveness and guidelines. CADTH: rapid response report: summary with critical appraisal, 2017.

Réaction d'un lecteur à l'article "Accès plus rapide aux médicaments innovants: oui, mais..." (Folia de septembre 2018)

Un lecteur signale que cet article ne prend pas suffisamment en compte les différences entre les évaluations de l'Agence européenne des médicaments EMA (en vue de l'autorisation de mise sur le marché) et les évaluations de l'INAMI (en vue du remboursement). Alors que l'EMA s'intéresse surtout à la valeur thérapeutique en termes absolus ("le médicament a-t-il davantage d'effets positifs que négatifs?"), l'INAMI se préoccupe de la valeur relative du médicament ("comment le médicament se rapporte-t-il aux éventuelles alternatives existantes ou au traitement standard ?"). Il est vrai que cette comparaison par rapport aux alternatives existantes devrait jouer un rôle important, mais les informations à ce sujet sont souvent très limitées. Le lecteur signale par ailleurs que le terme de "salvateur" employé dans l'article n'est pas approprié. En effet, peu de médicaments innovants sauvent des vies, mais on s'attend à ce qu'ils aient un impact positif sur la morbidité et la qualité de vie.

Informations récentes octobre 2018

Nouveautés en première ligne

- eucalyptus suppositoire

Nouveautés en médecine spécialisée

- brivaracétam

Nouveautés en oncologie

- midostaurine

Suppressions

- brompéridol décanoate
- imipénem + cilastatine
- proglumétacine

▼: médicaments soumis à une surveillance particulière et pour lesquels la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée (entre autres médicaments contenant un nouveau principe actif, médicaments biologiques).

Nouveautés en première ligne

eucalyptus suppositoire

Un **suppositoire à base d'huile d'eucalyptus (Kalip'tus-Medical®**, chapitre 4.2.1) est commercialisé. Il est proposé sans arguments scientifiques dans le soulagement à court terme des troubles respiratoires chez les enfants à partir de 30 mois (voir aussi Folia avril 2011 "Les médicaments à base de plantes, quelques explications"). L'eucalyptus fait partie des dérivés terpéniques, dont l'indication a été restreinte par l'EMA en 2011. Ils sont formellement contre-indiqués chez les enfants de moins de 30 mois. Les dérivés terpéniques, quelle que soit la voie d'administration, n'ont pas d'efficacité prouvée et peuvent entraîner des effets indésirables potentiellement graves avérés, notamment des troubles neurologiques dont des convulsions. Pour cette raison, les suppositoires contenant des dérivés terpéniques sont contre-indiqués chez les enfants avec des antécédents d'épilepsie ou de convulsions fébriles. Ils sont aussi à déconseiller chez les enfants de moins de 12 ans. Les dérivés terpéniques en suppositoire peuvent aussi provoquer des lésions au niveau de l'anus ou du rectum. A fortes doses, l'huile d'eucalyptus peut aussi provoquer des troubles et douleurs digestifs, des vertiges, des difficultés respiratoires. L'utilisation ne doit pas excéder 3 jours, en raison d'une accumulation dans les tissus graisseux, qui augmente le risque d'effets indésirables.^{1,2} L'avis du CBIP est que ce médicament n'a pas sa place dans la prise en charge des troubles respiratoires.

Nouveautés en médecine spécialisée

brivaracétam

Le **brivaracétam (Briviact®▼**, chapitre 10.7.1.) est un nouvel antiépileptique, analogue du lévétiracétam, commercialisé par la même firme. Il est indiqué comme traitement adjuvant dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans. Le brivaracétam présente une efficacité modeste dans des études vs placebo, et des comparaisons indirectes de faible qualité avec le lévétiracétam et d'autres antiépileptiques ne montrent pas de différence d'efficacité.^{3,4,5,6}

Il est conseillé de surveiller l'apparition d'idées ou de comportements suicidaires, ce risque ayant été mis en évidence dans une méta-analyse portant entre autres sur le brivaracétam. Dans les études portant sur le brivaracétam uniquement, comparé aux adultes, la survenue d'idées suicidaires était plus fréquente chez les adolescents, et les troubles du comportement plus fréquents chez les enfants. L'hyperactivité psychomotrice en particulier peut être observée chez les enfants. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la somnolence et les vertiges, ensuite fatigue, nausées et vomissements.^{3,4,7}

Le brivaracétam est un substrat du CYP2C9, mais le risque d'interactions médicamenteuses semble limité et concerne surtout l'usage concomitant de rifampicine, carbamazépine, phénobarbital ou phénytoïne.⁷ Le brivaracétam ne semble pas apporter de plus-value dans le traitement de l'épilepsie. L'efficacité est modeste et n'a pas été comparée de façon satisfaisante avec les autres antiépileptiques. En particulier, le brivaracétam ne semble pas plus efficace que son analogue, le lévétiracétam. Le profil de sécurité attendu est comparable. Son coût est d'environ 100€ pour 2 mois de traitement, ce qui est nettement plus cher que le prix des autres antiépileptiques.

Nouveautés en oncologie

midostaurine

La **midostaurine (Rydapt®▼**, chapitre 13.7), est un nouvel inhibiteur de récepteurs des tyrosines kinases, avec de multiples cibles dont la mutation *FLT3* et *KIT*. Elle est indiquée dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde de l'adulte nouvellement diagnostiquée, avec mutation du gène *FLT3*, en association avec une chimiothérapie standard pour les phases d'induction et de consolidation, et ensuite en monothérapie en traitement d'entretien, pour les patients en rémission complète. La midostaurine est aussi indiquée en monothérapie dans le traitement de la mastocytose systémique agressive, de la mastocytose systémique associée à une hémopathie maligne, et de la leucémie à mastocytes.

La midostaurine a été démontrée efficace (amélioration de la survie globale) pour la leucémie aiguë myéloïde dans une étude randomisée contrôlée en double aveugle, mais les études dans la mastocytose étaient des études ouvertes à un seul bras de traitement. Néanmoins, pour les mastocytoses, en l'absence de traitement de référence, l'indication a été accordée.^{8,9,10}

Des études complémentaires ont été demandées par l'European Medicines Agency (EMA) pour les populations plus âgées⁹

Les effets indésirables principaux sont ceux des anti-tumoraux. Dans les études, ce sont principalement des neutropénies fébriles, troubles digestifs et mucite qui ont été rapportés. D'autres effets indésirables mentionnés sont la dermatite exfoliatrice, des céphalées, pétéchies, des pneumopathies interstitielles ou inflammatoires, des modifications des tests biologiques (augmentation de la glycémie, de la bilirubine totale, des lipases, des ASAT et ALAT). La prudence est conseillée en cas de facteurs de risque d'allongement du QT, d'insuffisance cardiaque congestive ou de diminution de la fraction d'éjection.⁸⁻¹² Le coût pour 2 semaines de traitement pour la leucémie aiguë myéloïde est de 6.909€.

Suppressions

brompéridol décanoate

Le **brompéridol décanoate (Impromen®** chapitre 10.2.2.1), un antipsychotique, est retiré du marché. Il n'existe plus de brompéridol sous forme dépôt. D'autres antipsychotiques injectables à libération prolongée sont disponibles.

imipénem + cilastatine

L'**imipénem + cilastatine (Tienam®**, chapitre 11.1.1.3), une association d'antibactérien à large spectre (carbapénème) et d'inhibiteur enzymatique, utilisée dans les infections compliquées, est retirée du marché. Parmi les carbapénèmes, il ne reste sur le marché que le méropénem, pour lequel le risque de convulsions est plus faible qu'avec l'imipénem. Comme pour les autres carbapénèmes, un risque de résistances existe, par des bactéries produisant des carbapénémases.

proglumétacine

La **proglumétacine (Tolindol®**, chapitre 9.1.1.3), un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), est retiré du marché. Il n'existe plus de spécialité à base de proglumétacine.

Sources spécifiques

1 Affections bronchiques : pas de suppositoires aux terpènes chez les enfants. LRP février 2012<http://www.prescrire.org/>

2 Kalip'tus Medical® : Résumé des Caractéristiques du Produit

3 Briviact® : Résumé des caractéristiques du Produit

4 Briviact® : EPAR Assessment report EMA mai 2018https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/briviact-italy-nubriveo-h-c-3898-ii-0010-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf

5 Brivaracétam pour traiter l'épilepsie, La lettre médicale, août 2016<https://secure.medicalletter.org/home>

6 Brivaracétam et épilepsie partielle, LRP, juin 2017<http://www.prescrire.org/fr/Summary.aspx>

7 Brivaracetam, Australian Prescriber, juin 2017,<https://www.nps.org.au/australian-prescriber>

8 Rydapt®-Résumé des Caractéristiques du Produit

9 Rydapt-EPAR Public Assessment Report-EMA-20 juillet 2017http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004095/WC500237583.pdf

10 Midostaurine Commission de la Transparence HAS, juin 2018

11 Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation, Stone, NEJM, août 2017<https://www.nejm.org/>

12 En bref: Midostaurine (Rydapt) contre la LMA et la mastocytose systémique avancée, La Lettre Médicale septembre 2017<https://secure.medicalletter.org>

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Olanzapine à libération prolongée (pamoate d'olanzapine) et syndrome post-injection

Le Centre belge de pharmacovigilance a récemment été informé d'un cas probable de syndrome post-injection après administration d'une préparation d'olanzapine à libération prolongée (pamoate d'olanzapine, suspension injectable (i.m.) à libération prolongée: Zypadhera®). Il s'agissait d'une patiente de 66 ans qui, deux heures après l'injection, a présenté de l'hypertension, de l'agitation et des vertiges et a dû être hospitalisée; son niveau de conscience était normal. Les symptômes ont persisté pendant environ 12 heures. La patiente était déjà traitée depuis deux ans par Zypadhera® (posologie: 300 mg toutes les quatre semaines) et n'avait jamais eu de tels symptômes.

Le syndrome post-injection (*post injection delirium/sedation syndrome*) est un effet indésirable connu après administration d'olanzapine à libération prolongée (pamoate d'olanzapine). En cas de syndrome post-injection, la dose totale, prévue pour une période de 2 à 4 semaines, est libérée peu après l'injection et une intoxication aiguë (surdosage) à l'olanzapine apparaît. Les symptômes de surdosage peuvent être: somnolence, diminution de la conscience, désorientation, hyperactivité, symptômes extrapyramidaux, parkinsonisme, agitation, délire, hypo-ou hypertension, tachycardie, hypothermie, allongement de l'intervalle QT; dans un cas décrit dans le *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*⁴ on parlait aussi de saturation en oxygène diminuée. Les symptômes apparaissent généralement dans l'heure suivant l'injection, rarement 1 à 3 heures après l'injection et très rarement après plus de 3 heures. Le traitement est symptomatique et le rétablissement survient dans les 12 à 72 heures.¹

Selon le RCP de Zypadhera®, le syndrome post-injection survient dans < 0,1% des injections et chez 2% des patients (incidence estimée sur base d'études cliniques); cependant, aussi bien une incidence supérieure¹ qu'une incidence inférieure⁴ est suggérée. Dans une étude post-marketing, l'incidence était supérieure chez les hommes et en cas de dose élevée (> 350 mg).⁴

Pour limiter ou détecter rapidement le risque de syndrome post-injection après administration de pamoate d'olanzapine (Zypadhera®), un certain nombre de **mesures de précaution** sont proposées.^{1,5}

- Utilisation de la bonne technique d'injection, au cours de laquelle on contrôle par aspiration si l'aiguille n'est pas positionnée en intravasculaire.
- Après chaque injection, le patient doit être surveillé (c'est-à-dire contrôlé, au moins une fois par heure, des signes d'un éventuel syndrome post-injection) pendant au moins 3 heures, par du personnel qualifié, et ceci sur place, dans une institution de soins.
- Après avoir quitté l'institution de soins, le patient (ou le superviseur) doit rester attentif aux symptômes de syndrome post-injection, et le patient doit savoir où il peut trouver de l'aide si des symptômes surviennent. Le patient ne devra pas conduire de véhicule ou manipuler une machine pour le reste de la journée.

Commentaire du CBIP

Dans les *Folia* de mars 2013, on attirait l'attention sur le traitement à long terme par des antipsychotiques chez les patients atteints de schizophrénie. On y concluait que les préparations dépôt peuvent s'avérer avantageuses en termes d'observance thérapeutique, mais qu'il n'est pas clair si elles aboutissent également à de meilleurs résultats cliniques (p.ex. moins de récidives), et qu'il n'y a pas de preuves solides permettant de préconiser une préparation dépôt en particulier. On y précisait que l'administration d'une forme dépôt est à envisager lorsque telle est la préférence du patient atteint de schizophrénie ou en cas de problèmes évidents d'observance thérapeutique avec la préparation orale quotidienne.

La recommandation du *National Institute for Health and Care Excellence*⁶ britannique revue depuis lors, continue à soutenir cette conclusion. Le choix de l'antipsychotique reposera surtout sur la réponse individuelle, les effets indésirables (notamment les symptômes extrapyramidaux, les effets métaboliques tels que la prise de poids, les troubles sexuels, la sédation...), l'observance thérapeutique et le coût du traitement.

Sources spécifiques

1 Wilms EB, van der Velden MT, van Essen FH en ten Brink C. Postinjectiesyndroom na depotinjectie met olanzapine. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2015;159:A7885

2 McDonnell et al., Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, II: investigations of mechanism *BMC Psychiatry* 2010, 10:45 (doi: 10.1186/1471-244X-10-45)

3 Novakovic V et al. Long-Acting Injectable Antipsychotics and the Development of Postinjection Delirium/Sedation Syndrome (PDSS). *Clinical Neuropharmacology* 2013; 36: 59-62 (doi: 10.1097/WNF.0b013e3182854f70)

4 Meyers et al. Postinjection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia receiving olanzapine long-acting injection: results from a large observational study. *BJPsych Open* 2017; 3; 186-192. (doi: 10.1192/bjpo.bp.116.004382)

5 RCP Zypadhera® + les mesures additionnelles de minimisation de risque qui peuvent être consultées via le symbole  au niveau de la spécialité Zypadhera® sur le site du CBIP (ou directement via [ce lien](#))

6 NICE. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. Clinical guideline CG178. Via <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.