

## Pharmacovigilance

### Pharmacovigilance active

Cette édition du VIG-news présente une sélection de communiqués de pharmacovigilance émanant de différentes sources, publiés **principalement entre le 1 janvier 2024 et le 30 juin 2024**.

Cette édition est aussi l'occasion de présenter des initiatives récentes qui ont un lien avec la sécurité des médicaments.

- Le BELgian pregnancy REGister (BELpREG) est un projet de recherche qui a pour objectif de collecter des données sur l'usage des médicaments pendant la grossesse et la santé de la mère et de l'enfant à l'aide de questionnaires en ligne. Ces données seront utilisées par les chercheurs pour mener des études pharmaco-épidémiologiques sur la prise des médicaments pendant la grossesse dans le but d'améliorer les conseils et les soins pour les femmes enceintes. Pour pouvoir participer à ce projet, les femmes doivent être majeures et être en contact avec un professionnel de la santé dans le cadre de leur grossesse. Les femmes enceintes peuvent commencer à participer à BELpREG à tout moment pendant leur grossesse. Il n'est pas nécessaire de prendre des médicaments pour participer. De plus amples informations pour les professionnels de santé sont disponibles sur [le site de BELpREG](#). Si vous souhaitez informer vos patientes enceintes sur le projet BELpREG et les encourager à y participer, vous pouvez demander des dépliants BELpREG via [info@belpreg.be](mailto:info@belpreg.be). Les dépliants sont gratuits et disponibles en français, néerlandais ou anglais.
- En France, [l'ANSM](#) a informé les professionnels de la santé que la nouvelle liste des « never events », événements liés à des erreurs médicamenteuses évitables et graves, a été publiée dans le [Bulletin officiel santé du 31 mai 2024](#). Cette mise à jour fait suite à des signalements d'erreurs impliquant des médicaments à marge thérapeutique étroite que l'ANSM continue de recevoir et pour lesquelles elle a identifié de nouvelles situations à risques. En Belgique, [l'AFMPS](#) encourage les professionnels de la santé et les patients à notifier les erreurs médicamenteuses.

Vous trouverez les dernières informations sur la pharmacovigilance dans la rubrique Actualité sur la [page d'accueil du site web de l'AFMPS](#).

Pour rappel, depuis fin 2023, le portail web [PharmaInfo](#) est disponible. Il a pour objectif de rassembler toutes les informations pertinentes pour les citoyens et les patients en un seul endroit, en mettant l'accent sur la compréhension des informations et la facilité d'utilisation.

La [base de données des médicaments en ligne de l'AFMPS](#) contient des informations sur tous les médicaments à usage humain et vétérinaire autorisés en Belgique. Pour chaque médicament, de nombreuses informations pertinentes s'y retrouvent, notamment le résumé des caractéristiques du produit (RCP), l'éventuel matériel Risk Minimisation Activities (RMA) ▼, les éventuelles Direct Healthcare Professional Communications (DHPC).

Au moment de la publication du VIG-news, certaines modifications de RCP et de notice demandées par les autorités réglementaires peuvent être en cours de validation. Dès leur approbation, les nouvelles versions des RCP et des notices seront disponibles dans la base de données des médicaments en ligne de l'AFMPS.

Notifier un effet indésirable suspecté :

- pour les médecins, pharmaciens, dentistes, infirmiers et sage-femmes : [système en ligne pour les professionnels de la santé](#) ;
- pour les patients : [système en ligne pour les patients](#).

Pour toutes vos questions et suggestions concernant le VIG-news, contacter l'AFMPS via [ADR@afmps.be](mailto:ADR@afmps.be).

[Système cardio-vasculaire](#)

[Sang et coagulation](#)

[Système gastro-intestinal](#)

[Système respiratoire](#)

[Système hormonal](#)

[Gynéco-obstétrique](#)

[Système urogénital](#)

[Douleur et fièvre](#)

[Pathologies ostéo-articulaires](#)

[Système nerveux](#)

[Infections](#)

[Immunité](#)

[Médicaments antitumoraux](#)

[Minéraux et vitamines](#)

[Dermatologie](#)

[Ophtalmo](#)

[Oto-rhino-laryngologie](#)

[Agents de diagnostic](#)

[Anesthésie](#)

[Médicaments divers](#)

# Pharmacovigilance

## Pharmacovigilance active

### Sélection de communiqués de pharmacovigilance

#### Systeme cardio-vasculaire

- **Sacubitril + valsartan** (en Belgique : ▼Entresto) : nouveaux dosages  
Le [CBIP](#) a annoncé la commercialisation d'une nouvelle forme pharmaceutique et de nouveaux dosages du sacubitril + valsartan (Entresto) pour les enfants et adolescents (6mg/6mg et 15mg/16mg, granulés en gélules à ouvrir). Cette association a pour indication le traitement des enfants à partir d'un an et des adolescents avec une insuffisance cardiaque chronique. Cette association expose à un risque d'hypotension et d'angioœdèmes.
- **Hydrochlorothiazide + nébivolol** (en Belgique : Nobiretic) : hypoglycémie sévère  
Compte tenu des données disponibles dans la littérature et d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une relation causale entre l'utilisation concomitante de hydrochlorothiazide et de nébivolol et un risque accru d'hypoglycémie sévère est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations relatives aux produits contenant de l'hydrochlorothiazide et du nébivolol devaient être modifiées en conséquence. [Les sections 4.4 et 4.5 du RCP](#) seront mises à jour pour ajouter un avertissement concernant le risque d'hypoglycémie sévère. La notice sera également mise à jour.
- **Véricigat** (en Belgique : ▼Verguvo) : nouvelle spécialité  
Le [CBIP](#) a annoncé la mise sur le marché de la nouvelle spécialité ▼Verquvo. ▼Verguvo a pour indication le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite chez les patients adultes stabilisés après une décompensation récente ayant nécessité un traitement IV. Son profil d'innocuité est similaire à celui du riocigat : anémie, hypotensions, vertiges, troubles gastro-intestinaux, œdèmes.
- **Ezétimibe** (en Belgique : Ezetrol et génériques) : atteinte hépatique d'origine médicamenteuse (DILI) et réactions cutanées graves (SCARs)  
Dans le cadre d'un examen d'innocuité, [Santé Canada](#) a conclu qu'il existe un risque potentiel de DILI et de SCARs associé à l'ézétimibe. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a identifié 42 cas de DILI après commercialisation chez des patients prenant Ezetrol, y compris un cas canadien de lésion hépatique associée à l'ézétimibe en monothérapie. Les preuves sont suffisantes pour suggérer une association causale entre l'ézétimibe en monothérapie et l'atteinte hépatique d'origine médicamenteuse. Par conséquent, la recommandation actuelle d'envisager la réalisation de tests de la fonction hépatique au début ou pendant le traitement par Ezetrol en association avec une statine ou le fénofibrate a été élargie pour inclure Ezetrol en monothérapie. La revue a également identifié de rares cas de SCARs chez des patients prenant de l'Ezetrol. Les preuves sont suffisantes pour suggérer au moins une possibilité raisonnable d'association causale avec certains cas de SCARS. Au Canada, les informations sur le produit contenant l'Ezetrol ont été mises à jour pour inclure des avertissements concernant ces effets indésirables graves.
- **Alirocumab** (en Belgique : ▼Praluent) : extension d'indication  
Le [CBIP](#) a annoncé une extension d'indication pour la spécialité ▼Praluent. Le médicament est désormais indiqué à partir de l'âge de huit ans en cas d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, en association avec une statine (avec ou sans autres hypolipémiants), ou avec d'autres hypolipémiants en cas d'intolérance ou de contre-indication aux statines. Selon le RCP, le profil de sécurité chez les enfants est similaire à celui des adultes.
- **Acides gras oméga-3** (en Belgique : Omacor) : risque de fibrillation auriculaire  
Diverses méta-analyses d'essais cliniques contrôlés randomisés ont mis en évidence un risque accru et dose-dépendant de fibrillation auriculaire chez des patients atteints de maladies cardiovasculaires avérées ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaires

traités par des esters éthyliques d'acides gras oméga-3, par comparaison au placebo. Suite à ces nouvelles données, l'EMA a décidé d'ajouter la fibrillation auriculaire parmi les effets indésirables fréquents (1-10 %) dans les RCP des médicaments à base d'acides gras oméga-3. Une [DHPC](#) a été distribuée afin d'informer les professionnels de la santé de ce risque. Par ailleurs, le [CBIP](#) a publié un article sur les avantages et les inconvénients des oméga-3. Après une nouvelle évaluation de la balance bénéfice-risque, le CBIP maintient sa position et estime que sur base des preuves actuellement disponibles, les compléments d'acides gras oméga-3 actuellement disponibles en Belgique n'ont pas leur place en prévention primaire et secondaire des maladies cardio-vasculaires.

- **Amiodarone** (en Belgique : Cordarone et génériques) : dysfonctionnement primaire du greffon (DPG)

Au Canada, un réexamen des données de sécurité disponibles a révélé un lien possible entre le risque de dysfonctionnement primaire du greffon (DPG) à la suite d'une transplantation cardiaque et l'utilisation d'amiodarone avant la transplantation. Le DPG est une altération de la fonction cardiaque qui survient dans les 24 heures suivant la transplantation.

[Santé Canada](#) a demandé aux fabricants la mise à jour des RCP des produits contenant de l'amiodarone, afin d'y inclure ce risque.

- **Acétazolamide** (en Belgique : Diamox) : syndrome de détresse respiratoire aiguë

Au Japon, la [PMDA](#) a recommandé la mise à jour des notices des médicaments contenant de l'acétazolamide afin d'y faire apparaître le risque de syndrome de détresse respiratoire aiguë et l'œdème pulmonaire. En cas de dyspnée rapidement progressive, d'hypoxémie ou d'anomalies à la radiographie thoracique telles qu'une ombre infiltrante diffuse dans les deux poumons, l'administration de ce médicament doit être interrompue et des mesures appropriées doivent être prises.

---

## Sang et coagulation

- **Warfarine** (en Belgique : Marevan) : interaction avec le **tramadol** (en Belgique : Contramal, Tradonal, Tramium et génériques)

Au Royaume-Uni, la [MHRA](#) a rappelé le risque d'interaction entre la warfarine et le tramadol. Cette interaction peut mener à une augmentation de l'INR et à un risque d'hématomes et de saignements importants pouvant représenter un danger pour la vie. Ce rappel fait suite à la réception d'un cas de décès par la MHRA. Le patient a succombé à une hémorragie cérébrale après un traitement concomitant à la warfarine et au tramadol. Le médecin légiste (coroner) du patient décédé s'est inquiété du fait que l'interaction entre la warfarine et le tramadol n'était pas bien connue et a souligné la nécessité d'attirer l'attention des professionnels de la santé sur cette interaction.

En Belgique, le RCP du Marevan mentionne le tramadol parmi la longue liste des médicaments pouvant augmenter l'INR. Les RCP des différents médicaments contenant du tramadol signalent également ce risque d'interaction.

- **Avatrombopag** (en Belgique : ▼Doptelet) : syndrome antiphospholipide

Suite à l'évaluation d'un signal de pharmacovigilance, le PRAC a recommandé la [mise à jour de la section 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP de Doptelet](#).

Doptelet n'a pas été étudié chez les patients présentant des événements thromboemboliques antérieurs. Le RCP demande aux professionnels de santé de prendre en considération le risque thrombotique potentiel accru lors de l'administration de Doptelet à des patients présentant des facteurs de risque connus de thromboembolie. Le syndrome antiphospholipide est désormais mentionné parmi les facteurs de risque acquis à prendre en considération.

- **Roxadustat** (en Belgique : ▼Evrenzo) : nouvelle spécialité

Le [CBIP](#) a annoncé la mise sur le marché de la nouvelle spécialité ▼Evrenzo. ▼Evrenzo a pour indication le traitement de l'anémie symptomatique liée à la maladie rénale chronique (synthèse du RCP). Pour les patients non dialysés, le CBIP estime que le schéma posologique expose à un risque d'erreur. De plus, la prise orale expose aussi à un risque de mésusage dans le cadre du dopage.

---

## Système gastro-intestinal

- **Oméprazole** (en Belgique : Losec et génériques) : néphrite tubulo-interstitielle aiguë  
Au [Canada](#), les notices des médicaments contenant de l'oméprazole ont été mises à jour afin d'y mentionner le risque de néphrite tubulo-interstitielle aiguë.  
En 2023, le [PRAC](#) était parvenu aux mêmes conclusions et, depuis, ce risque est décrit dans les RCP et les notices des médicaments contenant de l'oméprazole. Une néphrite tubulo-interstitielle (NTI) aiguë a été observée chez des patients prenant de l'oméprazole et peut survenir à tout moment durant le traitement. La NTI aiguë peut évoluer vers une insuffisance rénale. L'oméprazole doit être interrompu en cas de suspicion de NTI, et un traitement approprié doit être rapidement instauré. Les patients doivent être attentifs aux signes et symptômes qui peuvent inclure une diminution du volume urinaire ou la présence de sang dans les urines et/ou des réactions d'hypersensibilité, telles que fièvre, éruption cutanée et raideur articulaire.
- **Bisacodyl** (en Belgique : Dulcolax Bisacodyl, Purgo-Pil et génériques) : colite ischémique  
Le bisacodyl est un laxatif utilisé en cas de constipation. Il peut également être utilisé dans la préparation en vue d'examen diagnostiques, dans le traitement pré- et post-opératoire, et dans des états cliniques qui nécessitent une défécation facilitée. Cela implique souvent aussi l'utilisation d'autres médicaments, tels que le macrogol avec électrolytes. Les RCP et notices des médicaments à base de macrogol avec électrolytes mettent en garde contre l'apparition d'une colite ischémique lorsqu'ils sont utilisés pour la vidange de l'intestin.  
Le centre de pharmacovigilance néerlandais [Lareb](#) a reçu deux notifications de colite ischémique survenue dans les heures qui ont suivi l'utilisation du bisacodyl. Dans les deux cas, le bisacodyl a été utilisé pour vider l'intestin en vue d'un examen intestinal. Dans un cas, du macrogol avec des électrolytes a également été utilisé. Dans les deux cas, les symptômes ont disparu d'eux-mêmes sans traitement.  
Dans la colite ischémique, l'intestin ne reçoit pas suffisamment d'oxygène en raison d'une diminution de l'apport sanguin. Cela provoque souvent de fortes douleurs abdominales, qui surviennent soudainement. Il y a aussi souvent des pertes de sang par l'anus. Si l'intestin reçoit moins de sang pendant une période prolongée, le tissu intestinal peut se nécroser par manque d'oxygène. Une intervention chirurgicale peut alors s'avérer nécessaire. Dans la plupart des cas, les symptômes disparaissent d'eux-mêmes. En Belgique, les RCP et notices des médicaments contenant du bisacodyl mentionnent déjà presque tous la colite ischémique parmi les effets indésirables possibles.
- **Racécadotril** (en Belgique : Tiorfix) : réactions cutanées graves (y compris DRESS) et choc anaphylactique  
Suite à l'évolution des dernières données de sécurité relatives au racécadotril, le PRAC a décidé qu'une mise à jour du [RCP et de la notice des médicaments](#) qui contiennent cet antidiarrhéique était nécessaire. En effet, des réactions cutanées indésirables graves, y compris des réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou être fatales, ont été rapportées en association avec le traitement par le racécadotril. Les patients doivent être informés des signes et symptômes et surveillés de près pour les réactions cutanées. En cas d'apparition de signes et de symptômes évoquant un DRESS, le racécadotril doit être immédiatement arrêté et un traitement alternatif doit être envisagé. Si le patient a développé un DRESS lors de l'utilisation du racécadotril, le traitement au racécadotril ne doit en aucun cas être repris chez ces patients. D'autre part, le choc anaphylactique a aussi été ajouté à la liste des effets indésirables possibles. Pour rappel, le RCP du Tiorfix signalait déjà que les patients ayant des antécédents d'angioœdème non associé à un traitement par racécadotril peuvent présenter un risque accru de développer un angioœdème. L'utilisation concomitante de racécadotril et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) peut augmenter le risque d'angioœdème. Une évaluation bénéfice-risque minutieuse est par conséquent nécessaire avant d'initialiser le traitement par racécadotril chez les patients sous IECA.

---

## Système respiratoire

- **Montélukast** (en Belgique : Singulier et génériques) : rappel du risque de réactions neuropsychiatriques  
Au Royaume-Uni, l'agence [MHRA](#) a rappelé l'importance d'être attentif au risque de réactions neuropsychiatriques chez tous les patients, y compris les enfants et les adolescents. Pour rappel, en Belgique, [le RCP et la notice des médicaments contenant du montélukast](#) signalent que des événements neuropsychiatriques tels que modifications du comportement, dépression et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients de tous les groupes d'âge prenant du montélukast. Les symptômes peuvent être graves et perdurer si le traitement n'est pas arrêté. Par conséquent, le traitement doit être interrompu si des symptômes neuropsychiatriques apparaissent au cours du traitement. Les patients doivent avertir leur médecin si ces changements de comportement apparaissent.
- **Pirfénidone** (en Belgique : Esbriet▼) : réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)  
Des informations concernant le risque de développer un syndrome DRESS ont été ajoutées dans [le RCP et la notice des médicaments à base de pirfénidone](#).
- **Salbutamol** (en Belgique : Aiomir, Novolizer Salbutamol et Ventolin) : renforcement des mises en garde et précautions d'emploi  
Ayant évalué les données disponibles dans la littérature scientifique, les données issues d'essais cliniques et d'études observationnelles de grande envergure, et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère que la surconsommation de médicaments contenant du salbutamol est significative et associée à une détérioration du contrôle de l'asthme et au risque d'exacerbations de l'asthme pouvant mettre en jeu le pronostic vital. En outre, donner aux patients asthmatiques uniquement des médicaments de secours contenant du salbutamol ne permet pas de traiter l'état inflammatoire sous-jacent et expose les patients à une surconsommation de salbutamol, avec les conséquences délétères qui en découlent. Le PRAC a conclu que les risques de surconsommation de salbutamol doivent être soulignés à nouveau auprès des patients et des professionnels de la santé afin de supprimer la monothérapie au salbutamol dans l'asthme intermittent/apparemment léger. Dès lors, [la section 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » des RCP et la section 3 « Comment utiliser » des notices des médicaments contenant du salbutamol dans des formes galéniques inhalées indiquées pour le traitement de soulagement de l'asthme](#) sont modifiés en conséquence.

---

## Système hormonal

- **Dapaglifozine** (en Belgique : Forxiga▼) : extension d'indication  
Le [CBIP](#) a annoncé que la dapagliflozine avait reçu une extension d'indication et l'autorisation de remboursement pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec fraction d'éjection légèrement réduite ou préservée.
- **Sémaglutide** (en Belgique : Ozempic et ▼Rybelsus) : risque de grossesses inattendues  
[L'AFMPS](#) a publié un article visant à attirer l'attention sur les risques liés à l'utilisation du médicament Ozempic suite à différents témoignages sur les réseaux sociaux de femmes ayant rapporté des grossesses inattendues lors de son utilisation.  
L'Ozempic est un analogue du GLP-1 (glucagon-like-peptide-1), indiqué pour le traitement des adultes souffrant de diabète mellitus de type 2 insuffisamment contrôlé, mais il est également utilisé pour traiter l'obésité et la perte de poids chez les adultes (hors indication officielle). Le surpoids et l'obésité ont un effet négatif tant sur la fertilité des femmes que celle des hommes. La perte de poids peut favoriser une meilleure fertilité et augmenter le taux de grossesses spontanées. La notice et le RCP d'Ozempic mentionnent notamment des diarrhées et des vomissements comme effets indésirables présumés. Les vomissements ou les diarrhées peuvent réduire la fiabilité des contraceptifs oraux. Il est conseillé aux femmes susceptibles de tomber enceintes d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Ozempic.



- **Sémaglutide** (en Belgique : ▼Rybelsus) : risque d'erreur médicamenteuse

Dans le cadre d'une demande visant à introduire de nouveaux dosages de comprimés de Rybelsus, le PRAC a été consulté au sujet [d'une proposition de DHPC et de plan de communication](#) pour le Rybelsus. Le comité a approuvé le contenu du document DHPC visant à informer les professionnels de la santé au sujet des différences entre les formules actuelles et les nouvelles formules proposées. Ces nouvelles formulations ne sont pas encore disponibles sur le marché belge.
- **Agonistes des récepteurs du GLP-1** : pensées suicidaires et d'automutilation – pas de preuves suffisantes

[Le PRAC](#) a conclu que les preuves disponibles ne permettent pas d'établir un lien de causalité entre les agonistes des récepteurs du GLP-1 (exénatide, liraglutide, dulaglutide, sémaglutide et lixisénatide) - et les pensées suicidaires et d'automutilation. Après avoir étudié les preuves provenant d'études non cliniques, cliniques et post-commercialisation, le PRAC considère qu'aucune mise à jour des informations sur le produit ne se justifie.
- **Inhibiteurs SGLT2** : acidocétose diabétique

[Le Lareb](#) a reçu trois rapports d'acidocétose diabétique euglycémique avec la dapagliflozine ou l'empagliflozine peu après un pontage gastrique. L'acidocétose diabétique euglycémique s'est produite plusieurs jours ou semaines après le pontage gastrique. Il s'agit d'un effet indésirable rare mais connu de ces médicaments. La notice indique qu'ils doivent être interrompus en cas d'hospitalisation pour une intervention chirurgicale majeure. Aux Pays-Bas, la clinique de l'obésité (Nederlandse Obesitas Kliniek) déconseille la reprise des inhibiteurs du SGLT2 dans le diabète de type 2 après un pontage gastrique.
- **Empagliflozine** (en Belgique : Jardiance) : nouvelle indication

[Le CBIP](#) a annoncé que le Jardiance avait reçu une extension d'indication et peut dorénavant être utilisé chez les enfants à partir de l'âge de dix ans atteints d'un diabète de type 2, soit en monothérapie si la metformine n'est pas indiquée, soit en association. Le profil de sécurité est similaire à celui des adultes.
- **Leuproréline** (en Belgique : Depo-Eligard) : stéatose hépatique et réactions cutanées graves (SCARs)

Au vu des données disponibles sur la stéatose hépatique, issues de la littérature et de données non cliniques, et sur les réactions cutanées indésirables graves (SCARs), issues de la littérature et de cas de post-commercialisation, le PRAC considère qu'une relation de cause à effet entre la leuproréline et la stéatose hépatique et les SCARs est au moins une possibilité raisonnable. Dès lors, Le PRAC a conclu que les informations relatives aux produits contenant de la leuproréline devaient être modifiées en conséquence. [Les sections 4.4 et 4.8 du RCP seront mises à jour afin de refléter les risques de stéatose hépatiques et de SCARs.](#)
- **Corticoïdes** : complications de la corticothérapie orale prolongée

En cas d'usage prolongé de corticoïdes par voie orale, en fonction de la dose, de la durée du traitement et des caractéristiques du patient, de nombreux effets indésirables peuvent survenir, parmi lesquels : des fractures (surtout des fractures vertébrales et fractures du col du fémur), une fonte musculaire, une augmentation de la glycémie, une augmentation de la tension artérielle, une insuffisance cardiaque, un glaucome à angle ouvert, une cataracte, des troubles psychiques et une susceptibilité accrue aux infections. Suite à la publication par la revue **Prescrire** d'une synthèse à propos des mesures qui permettent de réduire le risque d'effets indésirables graves associé à l'usage prolongé (> trois semaines) des corticoïdes par voie orale, [le CBIP](#) a synthétisé les messages clés de cette publication. La mesure principale à mettre en œuvre pour diminuer le risque d'effets indésirables est de viser la dose et la durée de traitement minimales efficaces. Avant d'entamer une corticothérapie prévue pour plus de trois semaines, il est utile de déceler les situations qui exposent à des risques accrus d'effets indésirables avec la corticothérapie. Il s'agit principalement de la présence de facteurs de risque de fracture ostéoporotique, de diabète, d'insuffisance cardiaque, d'accidents cardiovasculaires, de glaucome et de troubles psychiques. Il est également utile d'informer le patient des risques de la corticothérapie orale prolongée, et en particulier du risque d'insuffisance surrénalienne en cas d'arrêt trop brusque du traitement.

- **Sémaglutide injectable** (en Belgique : Ozempic) : risques et bénéfices  
[Le CBIP](#) a publié un article traitant des bénéfices du sémaglutide chez des patients avec obésité et sans diabète, suite à la parution d'une étude évaluant les effets cardiovasculaires du sémaglutide injectable à la dose de 2,4 mg/semaine chez des patients non diabétiques, avec obésité et antécédents cardiovasculaires. Les résultats montrent un bénéfice modéré. Des effets indésirables rares mais sérieux avec les analogues du GLP-1 (pancréatites, occlusions intestinales, gastroparésie) suscitent quelques inquiétudes. Le sémaglutide injectable, dans sa formulation et à la dose (2,4 mg/semaine) destinée à traiter l'obésité (nom de spécialité Wegovy), n'est toujours pas disponible dans notre pays. Le CBIP est d'avis que les avantages attendus doivent être mis en balance avec les risques et le coût du traitement, en particulier dans le contexte d'un usage potentiel à large échelle. Au vu de la disponibilité limitée des analogues du GLP-1, [les recommandations de l'AFMPS](#) restent d'actualité. La priorité doit être donnée à l'indication autorisée des analogues du GLP-1 pour le traitement du diabète de type 2, à savoir le traitement des patients adultes dont le diabète de type 2 n'est pas suffisamment régulé, en complément d'un régime alimentaire et d'exercice physique.
- **Sémaglutide** (en Belgique : Ozempic et ▼Rybelsus): obstruction intestinale et interaction avec les dérivés coumariniques  
 Le PRAC a évalué les dernières données de sécurité relatives au sémaglutide. Il en a conclu qu'une mise à jour [du RCP et des notices des médicaments](#) contenant du sémaglutide était nécessaire :
  - la section 4.5 du RCP doit signaler les interactions avec les dérivés coumariniques ;
  - la section 4.8 du RCP doit mentionner l'obstruction intestinale parmi les effets indésirables.
 Les notices doivent être mises à jour en conséquence.
- **Pasiréotide** (en Belgique : Signifor) : nouvelle spécialité  
[Le CBIP](#) a annoncé la mise sur le marché de la nouvelle spécialité Signifor. Il s'agit d'un analogue de la somatostatine qui a pour indication le traitement de l'acromégalie et de la maladie de Cushing en cas d'échec ou de contre-indication à la chirurgie. Les principaux effets indésirables sont l'hyperglycémie, la cholélithiase, le diabète et les troubles digestifs. Des bradycardies et des allongements de l'intervalle QT ont été rapportés.
- **Prednisolone, méthyprednisolone et cortisone** : syndrome de lyse tumorale  
 Au Japon, la [PDMA](#) a recommandé la mise à jour des notices des médicaments contenant de la prednisolone, de la méthyprednisolone et de la cortisone, afin d'y faire apparaître qu'un syndrome de lyse tumorale peut survenir lorsque ces médicaments sont administrés à des patients atteints de tumeurs lymphoïdes. Les patients doivent être surveillés de près en vérifiant notamment les taux d'électrolytes sériques et la fonction rénale.

---

## Gynéco-obstétrique

- **Chlormadinone + éthinylestradiol** (en Belgique : Bellina et Helen) : risque légèrement accru de thromboembolie veineuse  
 Suite aux résultats de l'étude de cohorte rétrospective RIVET-RCS montrant que les femmes prenant un CHC contenant l'association chlormadinone/éthinylestradiol (ACM/EE) peuvent être exposées à un risque légèrement accru de thromboembolie veineuse (TEV) par comparaison à celles qui prennent un CHC contenant du lévonorgestrel et de l'éthinylestradiol (LNG/EE), une [DHPC](#) a été distribuée. Elle vise notamment à rappeler les recommandations pour les prescripteurs de sensibiliser les femmes aux signes et symptômes de TEV, de décrire ces manifestations lors de la prescription d'un CHC et de régulièrement réévaluer les facteurs de risque individuels. La DHPC rappelle également que la check-liste pour les prescripteurs et la carte d'information destinée à la patiente doivent être prises en compte durant la consultation avec la patiente.



- **Fézolinétant** (en Belgique : ▼Veoza) : nouvelle spécialité  
[Le CBIP](#) a annoncé la mise sur le marché de la nouvelle spécialité ▼Veoza. Le fézolinétant est un antagoniste du récepteur neurokinine 3 (NK3R) qui agit sur la thermorégulation au niveau de l'hypothalamus. Il a pour indication le traitement des symptômes vasomoteurs modérés à sévères de la ménopause. Son profil d'innocuité est encore à préciser. Des élévations des enzymes hépatiques ont été rapportées.
- **17-hydroxyprogestérone** : suspension d'autorisation de mise sur le marché  
Lors de sa réunion de mai 2024, [le PRAC](#) a recommandé la suspension des autorisations de mise sur le marché des médicaments à base de caproate de 17-hydroxyprogestérone (17-OHPC) dans l'UE. Le PRAC a conclu qu'il existe un risque potentiel, mais non confirmé, de cancer chez les personnes exposées au 17-OHPC dans l'utérus. En outre, de nouvelles études ont démontré que le 17-OHPC n'est pas efficace pour prévenir les naissances prématurées. Il existe également des données limitées sur son efficacité dans d'autres utilisations autorisées. En Belgique, aucun médicament à base de 17-OHPC n'est autorisé.
- **Progestatifs** : risque de méningiome intracrânien  
Suite à la publication de nouveaux résultats de l'étude EPI-PHARE dans le British Medical Journal (BMJ), [l'ANSM](#) a fait le point sur le risque de méningiome associé aux progestatifs. Des résultats précédents avaient montré que l'utilisation prolongée et à dose élevée de trois progestatifs – l'acétate de cyprotérone, de chlormadinone, et de nomégestrol - augmente fortement le risque de méningiome. Ces résultats ont donné lieu à des recommandations d'utilisation de ces médicaments. L'étude révèle à présent un sur-risque de méningiome en cas d'utilisation de médéoxyprogestérone, un contraceptif injectable, mais pas en cas de stérilet hormonal contenant du lévonorgestrel.
- **Contraception d'urgence** : e-learning  
Le [CBIP](#) a publié un e-learning visant à évaluer les connaissances sur la conduite à tenir en matière de contraception d'urgence. Cet e-learning s'adresse aussi bien aux médecins (et médecins en formation), qu'aux pharmaciens et pharmaciens hospitaliers.
- **Misoprostol** : effets indésirables cardiovasculaires  
Ayant évalué les données disponibles sur les événements cardiovasculaires (arrêt cardiaque, infarctus du myocarde et/ou spasme des artères coronaires et hypotension sévère) tirées de la littérature, des rapports spontanés incluant certains cas avec une relation temporelle étroite et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une relation de cause à effet entre le misoprostol (indication gynécologique - interruption de grossesse) et les événements cardiovasculaires est au moins une possibilité raisonnable. [La section 4.4 du RCP et la section 2 de la notice](#) seront modifiées afin d'y inclure que des événements cardiovasculaires rares mais graves (arrêt cardiaque, infarctus du myocarde et/ou spasme des artères coronaires et hypotension sévère) ont été rapportés à la suite de l'utilisation du misoprostol. Les femmes présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (par exemple, âge supérieur à 35 ans avec tabagisme chronique, hyperlipidémie et diabète) ou une maladie cardiovasculaire établie doivent être traitées avec prudence.
- **Rélugolix + estradiol + noréthistérone** (en Belgique : ▼Ryeqo) : extension d'indication  
[Le CBIP](#) a annoncé une extension d'indication pour la spécialité ▼Ryeqo. Ce médicament sera désormais indiqué pour le traitement de l'endométriose chez des femmes ayant auparavant reçu un traitement médical ou chirurgical. Il avait déjà comme indication le traitement des fibromes utérins.

---

## Système uro-génital

- **Finastéride** (en Belgique : Proscar et génériques) : affections psychiatriques  
Au [Canada](#), les sections « Mises en garde et précautions » des notices de Propecia (une spécialité contenant 1 mg de finastéride, indiquée dans l'alopecie androgénique) et de Proscar ont été mises à jour.

Des notifications ont fait état de symptômes psychiatriques graves chez des patients traités par finastéride, ils se sont parfois poursuivis après l'arrêt du traitement. Des altérations de l'humeur, y compris une humeur dépressive, la dépression, des automutilations, des idées suicidaires, ainsi que l'aggravation d'une dépression préexistante ont été signalées chez des patients traités par finastéride. Santé Canada recommande un dépistage de ces affections psychiatriques ainsi que des facteurs de risque avant le début du traitement. La surveillance clinique de tous les patients, pour détecter les signes et les symptômes de troubles psychiatriques, doit se poursuivre tout au long du traitement et par la suite. En cas d'apparition de tels symptômes, les patients doivent être incités à consulter un médecin dans les plus brefs délais. Si le finastéride est utilisé pour le traitement de l'alopecie, sa prise doit être arrêtée. Voir aussi le [VIG-news d'octobre 2023](#).

---

## Douleur et fièvre

- **Opioides et benzodiazépines: syndrome de Takotsubo après le sevrage aigu**  
Selon un [article de revue](#) de la littérature publié en 2023, l'arrêt aigu des opioïdes et des benzodiazépines peut entraîner un syndrome de Takotsubo. Le syndrome de Takotsubo ou « cardiomyopathie de stress » se manifeste par un dysfonctionnement ventriculaire gauche aigu et se présente souvent cliniquement comme un syndrome coronarien aigu, mais l'évaluation ne révèle aucune sténose cliniquement pertinente dans les artères coronaires. Cependant, la présentation clinique du syndrome de Takotsubo après l'arrêt aigu des opioïdes et des benzodiazépines peut être atypique, ce qui peut compliquer le diagnostic. Par exemple, la tachycardie, les changements de pression artérielle, l'altération de l'état mental et la dyspnée, entre autres, sont décrits comme des signes et des symptômes du syndrome de Takotsubo après l'arrêt aigu de ces médicaments. Le mécanisme exact de ce syndrome n'est pas connu, mais il est possible que l'excès de catécholamines dû à l'arrêt des benzodiazépines et des opioïdes joue un rôle. Le syndrome de Takotsubo après l'arrêt aigu de ces médicaments est une complication rare mais potentiellement mortelle. Les cliniciens doivent donc être conscients de ce syndrome chez les patients ayant des antécédents d'accoutumance ou de dépendance physique aux benzodiazépines ou aux opioïdes.
- **Métamizole (en Belgique : Novalgine) : évaluation des mesures de minimisation du risque d'agranulocytose**  
[Le PRAC](#) a procédé à une réévaluation des médicaments contenant du métamizole, un analgésique, car il craignait que les mesures mises en place pour minimiser le risque connu d'agranulocytose ne soient pas suffisamment efficaces. L'agranulocytose peut conduire à des infections graves, voire mortelles. Les RCP et notices des différents médicaments contenant du métamizole mentionnent actuellement l'agranulocytose comme un effet indésirable rare (touchant jusqu'à 1 personne sur 1 000) ou très rare (touchant jusqu'à 1 personne sur 10 000). L'agranulocytose peut survenir à tout moment pendant le traitement ou peu après l'arrêt du métamizole, ainsi que chez les personnes qui ont pris du métamizole sans problème auparavant. Cet effet indésirable n'est pas lié à la dose de métamizole utilisée. Après avoir examiné les données disponibles, le PRAC a conclu que les avertissements existants dans les informations sur le produit devraient être mis à jour. Ces modifications visent à sensibiliser davantage les patients et les professionnels de la santé à cet effet indésirable grave et à faciliter sa détection et son diagnostic précoces. Le PRAC a recommandé que les professionnels de la santé informent les patients qu'en cas d'apparition de symptômes d'agranulocytose, le traitement par métamizole doit être interrompu et qu'il faut immédiatement consulter un médecin. Les patients doivent être attentifs aux symptômes pendant et peu après l'arrêt du traitement. Si le métamizole est utilisé contre la fièvre, certains symptômes précoces d'agranulocytose peuvent passer inaperçus. De même, si des antibiotiques sont utilisés en même temps que le métamizole, ces symptômes peuvent être masqués. Si les patients développent des symptômes d'agranulocytose, des tests doivent être effectués immédiatement pour mesurer les concentrations de cellules sanguines, y compris les différents types de globules blancs. Le traitement doit être interrompu dans l'attente des résultats. Le PRAC a également recommandé que le métamizole ne soit pas utilisé chez les patients présentant un risque accru d'agranulocytose ou susceptibles d'en souffrir.

- **Paracétamol** (en Belgique : nombreuses spécialités) : sécurité du paracétamol en fin de grossesse ?

Le [CBIP](#) a analysé les données publiées en lien avec l'utilisation du paracétamol pendant la grossesse et, notamment lors du troisième trimestre. Suite à cette analyse, il a décidé de nuancer, dans le Répertoire commenté des médicaments, la rubrique Grossesse et allaitement en lien avec le paracétamol comme suit :

« Selon nos sources, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse et la période d'allaitement. Cependant, des cas rares de fermeture prématurée du canal artériel ont été rapportés lors de l'utilisation du paracétamol pendant le 3ème trimestre de la grossesse surtout à des doses d'au moins 1,5 g/jour. Il convient de mesurer la balance bénéfique/risque lors d'une utilisation de paracétamol durant le 3ème trimestre de la grossesse. En cas de douleurs en fin de grossesse, la prise de paracétamol pourrait être limitée par prudence à 500 mg 3x/jour maximum. En revanche, en cas de fièvre lors du 3ème trimestre, les bénéfices du paracétamol sont en général supérieurs aux risques (induction de contractions et naissance prématurée). L'utilisation de doses > à 1 500 mg/jour est justifiée dans ce cas-ci. Dans tous les cas, son usage doit se faire sur la période la plus courte possible.».

- **Tramadol** (en Belgique : Contramal, Tradonal, Tramium et génériques) et **tramadol + paracétamol** (en Belgique : Algotra, Zaldiar et génériques) : abus/dépendance, conservation, interactions avec les gabapentinoïdes et acouphènes

Le PRAC a évalué les dernières données de sécurité relatives au [tramadol](#) et à l'association [tramadol + paracétamol](#). Il en a conclu qu'une mise à jour du RCP et les notices des médicaments contenant du tramadol ou du tramadol + paracétamol devaient être faite :

- dans les sections 4.2, 4.4 et 4.8 du RCP, les avertissements sur le risque de dépendance/abus doivent être renforcés ;
  - la section 5 de la notice doit préciser que des conditions de conservation sûres sont nécessaires, comme pour les autres opioïdes (par exemple l'oxycodone et le fentanyl) ;
  - la section 4.5 du RCP doit signaler les interactions avec les gabapentinoïdes.
- Les notices doivent être mises à jour en conséquence.

D'autre part, le centre néerlandais Lareb a publié un [communiqué](#) signalant que l'utilisation du tramadol peut entraîner l'apparition ou l'aggravation d'acouphènes. Les acouphènes peuvent aggraver l'audition d'une personne. Le Lareb a reçu vingt-quatre notifications à ce sujet. Cette information a été partagée au réseau européen.

- **Oxycodone** (en Belgique : Oxycontin, Oxynorm et génériques) et **oxycodone + naloxone** (en Belgique : Targinact) : dysfonctionnement du sphincter d'Oddi

Après évaluation des dernières données de sécurité, le PRAC a recommandé de mettre à jour [le RCP et la notice des médicaments à base d'oxycodone](#) et d'[oxycodone + naloxone](#) afin d'ajouter le dysfonctionnement du sphincter d'Oddi à la liste des effets indésirables. Il doit également être mentionné que l'oxycodone doit être administrée avec prudence aux patients souffrant de pancréatite et de maladies des voies biliaires car cet antidouleur peut provoquer un dysfonctionnement et un spasme du sphincter d'Oddi, augmentant ainsi la pression intrabiliaire et le risque de symptômes des voies biliaires et de pancréatite.

Pour l'association fixe [oxycodone + naloxone](#), le PRAC a en outre demandé que, comme pour les spécialités à base d'oxycodone, le RCP et la notice signalent que l'administration concomitante avec des anticholinergiques ou des médicaments ayant une activité anticholinergique (par exemple, antidépresseurs tricycliques, antihistaminiques, antipsychotiques, relaxants musculaires et médicaments anti-Parkinson) peut entraîner une augmentation des effets indésirables anticholinergiques.

- **Ibuprofène** (en Belgique : nombreuses spécialités) : contre-indication lors du troisième trimestre de grossesse, syndrome de Kounis et réactions cutanées graves

Le PRAC a évalué les dernières données de sécurité disponibles relatives à l'utilisation de l'ibuprofène sous formes topique et/ou systémique et a conclu que les [RCP et notices](#) de ces médicaments doivent être mis à jour.

**Pour les formulations topiques**, le PRAC recommande une contre-indication lors du troisième trimestre de grossesse. Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de formes topiques pendant la grossesse. On ne sait pas si l'exposition systémique atteinte après une administration topique peut être nocive pour l'embryon/le fœtus. Au cours des premier et deuxième trimestres de la grossesse, l'ibuprofène topique ne doit pas être utilisé, sauf en cas de nécessité absolue. En cas d'utilisation, la dose doit être aussi faible que possible et la durée du traitement aussi courte que possible. Au cours du troisième trimestre de la grossesse, l'utilisation systémique d'inhibiteurs de la prostaglandine-synthétase, y compris l'ibuprofène, peut induire une toxicité cardio-pulmonaire et rénale chez le fœtus. À la fin de la grossesse, un temps de saignement prolongé peut survenir chez la mère et l'enfant, et l'accouchement peut être retardé.

**Pour les formulations systémiques**, le PRAC recommande de lister le syndrome de Kounis, un syndrome coronarien aigu survenant dans un contexte d'allergie, parmi les effets indésirables.

**Pour les formulations topiques et systémiques**, le PRAC recommande une mise à jour de l'information concernant le risque de réactions cutanées graves (y compris l'érythème multiforme, la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, le syndrome DRESS et la pustulose exanthématique aiguë généralisée).

---

## Pathologies ostéo-articulaires

- **Méthotrexate** (en Belgique : Emthexate, Ledertrexate ▼, Methofill, Metoject et Methotrexate Accord Healthcare) : photosensibilité et interaction médicamenteuse

Dans le cadre de l'évaluation périodique des données de sécurité pour le méthotrexate, le PRAC a conclu qu'une mise à jour des [RCP et des notices des médicaments contenant du méthotrexate](#) était nécessaire.

Le risque de photosensibilité doit désormais y être mentionné en sections 4.4 et 4.8. En effet, une photosensibilité se manifestant par une réaction « coup de soleil accrue » a été observée chez certaines personnes prenant du méthotrexate. L'exposition à la lumière solaire intense ou aux rayons UV doit être évitée, sauf indication médicale. Les patients doivent utiliser une protection solaire adéquate pour se protéger de la lumière intense du soleil.

D'autre part, le PRAC a estimé que les RCP des médicaments contenant du méthotrexate doivent mentionner que l'administration simultanée de métamizole et de méthotrexate peut augmenter l'effet hématotoxique du méthotrexate, en particulier chez les patients âgés. La coadministration des deux médicaments doit donc être évitée.

- **Dénosumab** (en Belgique : Prolia ▼) : risque d'hypocalcémie sévère

Le [CBIP](#) a relayé un avertissement provenant de la FDA concernant un risque accru d'hypocalcémie sévère lié à l'utilisation de dénosumab chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, y compris les patients dialysés. Ce risque est encore plus élevé en cas d'insuffisance rénale chronique avec troubles du métabolisme phospho-calcique.

Cet avertissement concerne le Prolia ▼, et non le Xgeva (120 mg dénosumab/1,7 ml) qui est utilisé à des doses plus élevées et dans d'autres indications thérapeutiques.

Par rapport au risque d'hypocalcémie sévère soulevé par la FDA, l'EMA n'a jusqu'à présent pas publié de nouvelles mesures de précaution (situation au 21 mai 2024).

- **Diclofénac formulation topique** (en Belgique : Dicoabak en usage ophtalmique et nombreuses spécialités sous forme de gel ou patch) : modification des informations sur l'utilisation pendant la grossesse

Le PRAC a revu toutes les données disponibles concernant l'utilisation des formulations topiques de diclofénac. Il a conclu qu'il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de ces médicaments pendant la grossesse. Même si l'exposition systémique est plus faible que

l'administration orale, on ne sait pas si l'exposition systémique au diclofénac atteinte après une administration topique peut être nocive pour l'embryon/le fœtus. Au cours des premier et deuxième trimestres de la grossesse, les formulations topiques de diclofénac ne doivent pas être utilisées, sauf en cas de nécessité absolue. En cas d'utilisation, la dose doit être aussi faible que possible et la durée du traitement aussi courte que possible.

Au cours du troisième trimestre de la grossesse, l'utilisation systémique d'inhibiteurs de la prostaglandine-synthétase, y compris le diclofénac, peut induire une toxicité cardio-pulmonaire et rénale chez le fœtus. À la fin de la grossesse, un temps de saignement prolongé peut survenir chez la mère et l'enfant, et l'accouchement peut être retardé. Par conséquent, les formulations topiques de diclofénac sont contre-indiquées au cours du dernier trimestre de la grossesse.

Le [RCP et la notice](#) de ces médicaments doivent être mis à jour en conséquence ou, si l'information incluse dans ces documents contient déjà un conseil similaire ou plus strict sur l'utilisation pendant la grossesse, le conseil similaire ou plus strict reste valable et doit être maintenu.

- **Léflunomide** (en Belgique : Arava et génériques) : modification des recommandations en cas d'altération de la cicatrisation de plaies

Suite à l'évaluation des dernières données disponibles en lien avec des altérations de la cicatrisation de plaies, le PRAC a recommandé une modification de la section 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du [RCP des médicaments contenant du léflunomide](#). Il doit désormais y être mentionné que, sur la base d'une évaluation individuelle, il peut être envisagé d'interrompre le traitement par léflunomide pendant la période péri-chirurgicale et une procédure de washout doit être mise en place. En cas d'interruption, la décision de reprendre le léflunomide doit être basée sur un jugement clinique de la cicatrisation de la plaie. La notice est modifiée en conséquence.

- **Kétoprofène formulation topique** (en Belgique : Fastum gel) : mesures destinées à minimiser les risques

Une [DHPC](#) a été distribuée afin de rappeler et de clarifier les mesures additionnelles de minimisation des risques (RMA). Pour rappel, les [résultats de l'enquête](#) menée par l'AFMPS et la Division de la pharmacie et des médicaments (DPM) au Grand-Duché du Luxembourg ont été publiés. En général, les professionnels de la santé interrogés informent leurs patients du risque de photosensibilité. La majorité d'entre eux indiquent qu'une DHPC annuelle est nécessaire. Toutefois, [la check-list et la carte pour le patient](#) ne sont connues et utilisées que de manière limitée.

- **Colchicine** (en Belgique : Colchicine Opocalcium) : risque de surdosage

Le [CBIP](#) a publié un rappel concernant le risque de surdosage associé à la colchicine. Cette molécule a une marge thérapeutique étroite et son surdosage peut avoir des conséquences graves. Il convient de prêter attention à la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique et aux nombreuses interactions. Des plaintes gastro-intestinales (diarrhée, nausées, vomissements) peuvent constituer les premiers symptômes d'intoxication. Dès lors, il faut éviter la prise d'antidiarrhéiques au cours du traitement car ils pourraient masquer les premiers signes d'alerte d'un surdosage. L'article du CBIP rappelle la posologie à respecter et les interactions.

- **Parécoxib** (en Belgique : Dynastat) : mise à jour de l'information concernant l'utilisation pendant la grossesse

Suite à l'évaluation des dernières données relative à l'utilisation du parécoxib pendant la grossesse, le PRAC a recommandé la mise à jour du [RCP et de la notice du Dynastat](#). La mise à jour consiste, entre autres, à informer que, à partir de la vingtième semaine de grossesse, l'utilisation de Dynastat peut provoquer un oligohydramnios résultant d'un dysfonctionnement rénal du fœtus. Ceci peut survenir peu de temps après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt de celui-ci. De plus, des cas de constriction du canal artériel ont été signalés à la suite d'un traitement au cours du deuxième trimestre, la plupart des cas se sont résolus après l'arrêt du traitement. Par conséquent, au cours des premier et deuxième trimestres de la grossesse, Dynastat ne doit pas être administré, sauf en cas de nécessité claire. Si Dynastat est utilisé par une femme



qui tente de concevoir un enfant, ou pendant le premier et le deuxième trimestres de la grossesse, la dose doit être aussi faible que possible et la durée du traitement aussi courte que possible. Une surveillance prénatale de l'oligohydramnios et de la constriction du canal artériel doit être envisagée après une exposition à Dynastat pendant plusieurs jours à partir de la vingtième semaine de gestation. Le traitement par Dynastat doit être interrompu en cas d'oligohydramnios ou de rétrécissement du canal artériel. L'utilisation de Dynastat est contre-indiquée pendant le troisième trimestre de la grossesse.

Dans le [chapitre 9.1.1.](#) du Répertoire commenté des médicaments, dédié aux AINS à usage systémique, le CBIP donne des recommandations générales pour leur utilisation pendant la grossesse et l'allaitement.

- **Hydroxychloroquine** (en Belgique : Plaquenil) : nouveaux effets indésirables

Au Canada, la section « Mises en garde et précautions » des notices du Plaquenil a été [mise à jour](#) avec les risques suivants : phospholipidose induite par le médicament dans certains organes, hépatotoxicité, réactivation du virus de l'hépatite B et aggravation de la myasthénie grave.

D'autre part, le centre de pharmacovigilance néerlandais Lareb a publié un [communiqué](#) au sujet des notifications reçues pendant la pandémie de coronavirus. Le Lareb a reçu 30 notifications concernant l'utilisation de la (hydroxy)chloroquine dans le traitement du COVID-19. Les nausées et l'allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme (ECG) ont été les effets indésirables les plus fréquemment rapportés. Aucun décès n'a été signalé. Dans d'autres indications telles que la malaria et les rhumatismes, les effets indésirables graves sont rares.

---

## Système nerveux

- **Miansérine** (en Belgique : Lerivon) : hypersexualité

Le [CBIP](#) a relayé l'information d'un article récent de [La Revue Prescrire](#), concernant une série de sept cas d'hypersexualité rapportés en France chez des patients traités par la miansérine. Les symptômes observés étaient : orgasmes spontanés, augmentation de la libido, propos déplacés, augmentation des masturbations, exhibitionnisme, tentative de viol et tentative d'embrasser. En cas de survenue d'hypersexualité chez un patient sous miansérine ou un autre antidépresseur agissant directement sur les neurorécepteurs, tels l'agomélatine, la mirtazapine et la trazodone, il faut envisager une cause médicamenteuse et éventuellement diminuer la dose ou arrêter le traitement.

- **Eptinezumab** (en Belgique : ▼Vyepti) : nouvelle spécialité

Le [CBIP](#) a annoncé la mise sur le marché de ▼Vyepti. L'eptinezumab est un anticorps monoclonal qui agit sur le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP), permettant de limiter le déclenchement de la crise migraineuse. Il est indiqué dans le traitement prophylactique de la migraine chez l'adulte ayant au moins quatre jours de migraine par mois (synthèse du RCP). L'eptinezumab est à administrer par perfusion intraveineuse contrairement aux autres anticorps monoclonaux disponibles sur le marché (voie sous-cutanée).

- **Dimésylate de lisdexamfétamine** (en Belgique : Elvanse▼) : allongement de l'intervalle QT

Au Canada, les sections « Mises en garde et précautions » et « effets indésirables » des notices du Vyvanse (une spécialité à base de dimésylate de lisdexamfétamine) ont été mises à jour avec le risque d'allongement de l'intervalle QT. [Santé Canada](#) a informé que le dimésylate de lisdexamfétamine doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un intervalle QTc allongé, ceux traités par des médicaments affectant l'intervalle QTc, ou présentant une maladie cardiaque préexistante ou des troubles électrolytiques. Santé Canada rappelle que Vyvanse est contre-indiqué chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire symptomatique ainsi que chez les patients souffrant d'hypertension modérée à sévère.

- **Benzodiazépines** : programme de sevrage aux benzodiazépines prolongé jusqu'au 31 décembre 2024

L'utilisation de longue durée de benzodiazépines et de Z-drugs atteint des niveaux alarmants en Belgique. L'utilisation peut conduire à des troubles du système nerveux (sommolence,



amnésie antérograde, etc.), des troubles psychiatriques (comportement anormal, hallucinations, somnambulisme, etc.) et à un risque accru de chute chez les personnes âgées. Pour inverser cette tendance, l'INAMI et le ministre de la Santé publique prévoient un budget pour un programme de sevrage. Depuis le 1<sup>er</sup> février 2023, ce programme peut être proposé à certains patients ambulatoires qui prennent de manière chronique des benzodiazépines ou Z-drugs. Il est basé sur des préparations magistrales de gélules suite à la prescription du médecin. Le projet, qui devait initialement durer un an, est prolongé jusqu'au 31 décembre 2024. Ceci a été détaillé dans un [Flash VIG-news](#).

- **Baclofène** (en Belgique : Lioresal et génériques) : risque d'encéphalopathie et ralentissement généralisé de l'EEG

Au vu des données disponibles issues de la littérature et des notifications spontanées incluant dans certains cas une relation temporelle étroite, un dechallenge et/ou un rechallenge positif, le PRAC considère qu'une relation causale entre le baclofène et l'encéphalopathie et le ralentissement généralisé de l'EEG est au moins une possibilité raisonnable. Les symptômes comprennent la somnolence, la dépression du niveau de conscience, la confusion, la myoclonie et le coma. Si des signes d'encéphalopathie sont observés, le baclofène doit être arrêté. Le PRAC recommande la modification du [RCP](#) (sections 4.4, 4.8 et 4.9) et de la notice (sections 2 et 4) des produits contenant du baclofène afin d'y refléter ces nouvelles données.

- **Buprénorphine + naloxone** (en Belgique : Libroxar et Suboxone) : interaction avec les gabapentinoïdes

Au vu des données disponibles dans la littérature, d'un mécanisme d'action plausible et en tenant compte des avertissements existants dans les informations sur les produits d'autres produits contenant des opioïdes, le PRAC considère qu'une relation de cause à effet entre le buprénorphine/naloxone et l'interaction avec les gabapentinoïdes est au moins une possibilité raisonnable. L'usage concomitant de buprénorphine/naloxone avec des gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) peut entraîner une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, un coma ou le décès. Le PRAC a conclu que les [informations relatives aux produits](#) contenant de la buprénorphine/naloxone devaient être modifiées en conséquence (section 4.4).

- **Buprénorphine** (toutes les formulations à l'exception des implants) : nouveaux effets indésirables, avertissements et précautions

Suite à la revue périodique des données de sécurité liées à la buprénorphine, notamment issues des rapports spontanés et de la littérature, [le PRAC](#) a recommandé la mise à jour [du RCP des médicaments contenant de la buprénorphine](#) (sections 4.2, 4.4, 4.5 et 4.8). Ces modifications concernent :

- l'ajout de l'interaction entre les opioïdes et les gabapentinoïdes et les anticholinergiques ;
- le risque d'intoxication pédiatrique : des cas mortels ont été rapportés. Les informations sur l'importance de conserver les produits dans un endroit sûr et sécurisé afin d'éviter toute intoxication doivent être renforcées ;
- le risque d'erreurs médicamenteuses liées à une mauvaise voie d'administration. La notice et l'étiquetage de l'emballage extérieur doivent être modifiés afin de renforcer les informations sur l'utilisation de l'injection uniquement dans le tissu sous-cutané ;
- le risque de pharmacodépendance/abus de drogues. L'étiquetage doit ajouter les conséquences négatives d'un trouble lié à l'utilisation des opioïdes et les facteurs de risque identifiés conformément aux libellés déjà mis en œuvre pour d'autres opioïdes ; ajout des caries dentaires parmi les effets indésirables, avec une fréquence inconnue.

La notice a également été modifiée afin d'y inclure ces nouvelles informations.

- **ISRS + AINS** : risque augmenté de saignement digestif

Le [CBIP](#) a relayé l'information d'un article récent de La [Revue Prescrire](#), concernant l'augmentation du risque de saignement lors de la prise concomitante d'un AINS et d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS). Onze études observationnelles ont comparé la prise concomitante d'un ISRS + un AINS par rapport à un ISRS seul et dix études observationnelles ont comparé la prise concomitante d'un ISRS + un AINS par rapport à un

AINS seul. Cette analyse a confirmé l'augmentation du risque de saignements au niveau du système digestif en cas d'association d'un ISRS et d'un AINS. Le CBIP a recommandé d'éviter la prise d'un AINS, pendant toute la durée du traitement par un ISRS, en particulier chez les patients avec un risque élevé de saignements gastro-intestinaux. Si la combinaison est nécessaire, la prudence est recommandée (durée de la combinaison la plus courte possible et dosage le plus faible possible) et il est important d'informer le patient de ce risque, surtout sachant que certains AINS sont disponibles sans prescription.

- **Lithium (en Belgique : Camcolit) : nouveaux effets indésirables**

Le PRAC a recommandé la mise à jour du [RCP](#) et de la notice des médicaments contenant du lithium pour les raisons suivantes :

- au vu des données disponibles issues de rapports spontanés incluant, dans trois cas, une relation temporelle étroite, un dechallenge et/ou un rechallenge positif, et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une relation causale entre le lithium et le syndrome de Brugada est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations relatives aux produits contenant du lithium devaient être modifiées en conséquence. Les sections 4.4 et 4.8 du RCP ont été mises à jour afin d'y refléter le risque de syndrome de Brugada. Le lithium n'est pas recommandé chez les patients présentant un syndrome de Brugada connu ou des antécédents familiaux de syndrome de Brugada. La prudence est de mise chez les patients ayant des antécédents familiaux d'arrêt cardiaque ou de mort subite ;
- au vu des données disponibles issues de la littérature incluant des cas avec une relation temporelle étroite et un dechallenge positif, le PRAC considère qu'une interaction médicamenteuse entre le lithium et le topiramate est au moins une possibilité raisonnable ;
- Le PRAC recommande également la mise à jour de la section 4.4 du RCP afin d'y ajouter qu'une relation de cause à effet entre le lithium et la toxicité à la suite d'une chirurgie bariatrique est au moins une possibilité raisonnable.

Les effets indésirables suivants doivent également être ajoutés en section 4.8 : hyperparathyroïdie, hypercalcémie, adénome parathyroïdien, hyperplasie parathyroïdienne, et réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS).

- **Triptans : allaitement douloureux et réduction de la production de lait**

[Mothers of Tomorrow du Lareb](#) a enquêté sur 26 rapports d'effets indésirables possibles après l'utilisation de triptans par des femmes allaitantes. Ces rapports portaient sur des seins et/ou des mamelons douloureux, une descente douloureuse de lait et/ou une production de lait moindre. La majorité des rapports concernaient le sumatriptan. Mothers of Tomorrow Lareb souhaite mener des recherches supplémentaires sur les effets indésirables possibles des triptans chez les femmes qui allaitent.

- **Atogépant (en Belgique : ▼Aquipta) : nouvelle spécialité**

Le [CBIP](#) a annoncé la mise sur le marché de l'▼Aquipta. L'atogépant, un antagoniste du récepteur du CGRP, a pour indication le traitement prophylactique de la migraine chez l'adulte ayant au moins quatre jours de migraine par mois (synthèse du RCP). L'atogépant a uniquement l'indication prophylaxie de la migraine épisodique (4 à 14 jours de migraine/mois) et de la migraine chronique (≥15 jours de céphalées/mois dont au moins 8 jours de migraine). Il n'est pas indiqué pour la crise aiguë. Les principaux effets indésirables sont les nausées et la constipation.

- **Quétiapine (en Belgique : Seroquel et génériques) : risque de syndrome sérotoninergique**

Au vu des données disponibles issues de 10 rapports de cas spontanés incluant dans 5 cas une relation temporelle étroite, et dans 8 cas un dechallenge positif, et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'il existe au moins une possibilité raisonnable d'interaction médicamenteuse entre la quétiapine et des médicaments sérotoninergiques, menant au syndrome sérotoninergique. Le PRAC a recommandé la mise à jour du [RCP](#) (section 4.4 et 4.5) et de la notice de la quétiapine.

- **Benzodiazépines : e-learning**

Le [CBIP](#) a publié un nouvel e-learning sur le sevrage aux benzodiazépines. Ce cours est gratuit et dure environ 1 heure. Une accréditation est prévue pour les médecins, les pharmaciens et les pharmaciens hospitaliers.

- **Rizatriptan** (en Belgique : Maxalt) : risque pendant la grossesse et l'allaitement

Les données disponibles provenant de plus de 700 grossesses prospectives, de 34 cas spontanés d'intérêt après commercialisation avec une exposition au premier trimestre et d'études animales justifiaient selon le PRAC une mise à jour des informations du [RCP](#) à la section 4.6.

- Grossesse : un nombre modéré de données sur les femmes enceintes (entre 300 et 1000 issues de grossesse) n'indique pas de toxicité malformative suite à une exposition au premier trimestre. Les données relatives à l'utilisation du rizatriptan au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse sont limitées. Le rizatriptan peut être envisagé pendant la grossesse en cas de nécessité clinique.
- Allaitement : le rizatriptan est excrété en faible concentration dans le lait maternel. Il convient dès lors de faire preuve de prudence lors de son administration chez des femmes allaitantes. L'exposition du nourrisson peut être minimisée en évitant d'allaiter jusqu'à 12 heures suivant l'administration du rizatriptan.

- **Nortriptyline** (en Belgique : Nortrilen) : syndrome de Brugada et hyponatrémie

Au vu des données disponibles issues de la littérature et de rapports spontanés incluant une relation temporelle étroite, un dechallenge et/ou un rechallenge positif, et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre la nortriptyline et le syndrome de Brugada est une possibilité raisonnable. D'autre part, au vu des données disponibles dans la littérature et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre la nortriptyline et l'hyponatrémie est également possible. Le PRAC a conclu que les informations relatives aux produits contenant de la nortriptyline devaient être modifiées en conséquence. Les sections 4.4, 4.8 et 4.9 du [RCP](#) doivent être mises à jour.

- **Valproate** (en Belgique : ▼Depakine▼ et génériques) : mesures de précautions pour les enfants dont le père a été traité avec un médicament contenant du valproate

Le [PRAC](#) a examiné les données d'une [étude observationnelle rétrospective](#) provenant de plusieurs bases de données de registres au Danemark, en Norvège et en Suède. Cette étude s'est concentrée sur les résultats à la naissance des enfants dont le père prenait du valproate, de la lamotrigine ou du lévétiracetam au moment de la conception. Les résultats de l'étude suggèrent qu'il pourrait y avoir un risque accru de troubles du développement neurologique chez les enfants nés de père ayant pris du valproate dans les trois mois précédant la conception. Les troubles du développement neurologique sont des problèmes de développement qui commencent dans la petite enfance, tels que les troubles du spectre autistique, la déficience intellectuelle, les troubles de la communication, le déficit de l'attention/les troubles de l'hyperactivité et les troubles du mouvement. Le PRAC a conclu qu'il existe possiblement un risque accru de troubles neurodéveloppementaux (5 % versus 3 %) chez les enfants (âgés de 0 à 11 ans) nés d'hommes traités par valproate en monothérapie dans les 3 mois précédant la conception, par rapport à ceux nés d'hommes traités par lamotrigine ou lévétiracetam en monothérapie. Il souligne cependant aussi les limites de l'étude, comme les différences d'indications pour l'utilisation de valproate et la taille restreinte de la population étudiée. Des précautions et informations sont disponibles sur le site de l'AFMPS et du [CBIP](#). Une [DHPC](#) a été distribué afin de fournir des détails supplémentaires aux professionnels de la santé.

- **Topiramate** (en Belgique : ▼Topamax et ▼Topiramate EG) : risque tératogène, nouvelles mesures

Le [CBIP](#) a publié de nouvelles mesures pour l'utilisation de produits contenant du topiramate. Des données récentes suggèrent un risque de troubles neurodéveloppementaux en cas d'exposition au topiramate pendant la grossesse. Ces données récentes ont incité le PRAC à mener une réévaluation complète des risques en cas d'exposition au topiramate pendant la grossesse et à formuler des mesures pour tenter de minimiser ces risques. Le PRAC a conclu que l'incidence des troubles neurodéveloppementaux (troubles du spectre autistique,

déficience intellectuelle et trouble du déficit de l'attention/hyperactivité) est potentiellement deux à trois fois supérieure chez les enfants de mères épileptiques exposées in utero au topiramate par rapport à des enfants de mères épileptiques qui n'y ont pas été exposées. De plus, le PRAC a confirmé le risque d'anomalies congénitales et de retard de croissance fœtale. Du matériel éducationnel sera mis à disposition des professionnels de la santé et des patients pour les informer sur les risques de l'exposition au topiramate, et sur les mesures qui visent à éviter l'exposition des femmes enceintes au topiramate.

- **Antidépresseurs : arrêt progressif pour limiter le syndrome de sevrage**

Le [CBIP](#) a publié un article qui remplace le texte paru dans les Folia de juin 2022. L'article a été complété par des informations sur l'arrêt progressif des antidépresseurs tricycliques, des IMAO et d'antidépresseurs divers. Le principal objectif d'un arrêt progressif (et lent) est d'éviter les symptômes de sevrage (sévères). Le CBIP détaille dans cet article un certain nombre de lignes directrices.

- **Sertraline (en Belgique : Serlain) : thrombocytopénie**

Au Japon, l'agence [PMDA](#) a publié une révision des précautions pour les médicaments contenant de la sertraline. Il y est désormais mentionné que la thrombocytopénie peut survenir et que des tests sanguins doivent être effectués lors de la période d'administration de la sertraline. En Belgique, le RCP du Serlain décrit déjà cet effet indésirable en section 4.8.

- **Gabapentine (en Belgique : Neurontin et génériques) : risques de mésusage, d'abus et de dépendance**

Les RCP et notices des médicaments contenant de la gabapentine ont été mis à jour suite à une analyse des risques de mésusages, d'abus et de dépendance. Les usages détournés et abusifs de ce médicament sont généralement motivés par des fins récréatives, pour le contrôle de l'humeur ou de l'anxiété, pour renforcer l'effet d'autres substances psychotropes ou dans le cadre d'intentions autodestructrices. L'abus de gabapentine seule est assez rare, et celle-ci est plus fréquemment utilisée en polyconsommation de substances psychotropes ou sédatives. Ce sujet a été détaillé dans un [Flash VIG-news](#).

- **Rotigotine (en Belgique : Neupro) : réactions dystoniques**

Au vu des données disponibles sur les réactions dystoniques, y compris le syndrome de Pise issues d'essais cliniques, de rapports spontanés, de nombreux cas avec dechallenge positif dont certains dans le cadre de la maladie de Parkinson, d'articles pertinents et d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une mise en garde sur les réactions dystoniques est justifiée. Le PRAC a conclu que les informations relatives aux produits contenant de la rotigotine pour l'indication thérapeutique « maladie de Parkinson », quel que soit le dosage, doivent être modifiées en conséquence. La section 4.4 du [RCP](#) sera modifiée afin d'y inclure un avertissement pour les réactions dystoniques incluant dystonie, posture anormale, torticolis et pleurothotonus (syndrome de Pise).

- **Prégabaline (en Belgique : Lyrica et génériques) : idées suicidaires suite à l'arrêt**

Au vu des données disponibles issues de rapports spontanés, le PRAC considère comme probable une relation causale entre la prégabaline et les idées suicidaires après un arrêt de la prégabaline. Il en a conclu que les [informations du produit](#) devaient être mises à jour en conséquence.

- **Cénobamate (en Belgique : ▼Ontorzy) : idées suicidaires**

Au vu des données disponibles issues d'essais cliniques et de rapports spontanés, incluant onze cas avec une relation temporelle étroite, et un rechallenge positif, le PRAC considère qu'il existe au moins une possibilité raisonnable qu'il y ait un lien de causalité entre le cénobamate et les idées suicidaires. Le PRAC a conclu que les informations du produit contenant du cénobamate devaient être modifiées en conséquence. Les sections 4.4 et 4.8. du [RCP ont été mises à jour](#).

- **Pramipexole (en Belgique : Sifrol, Mirapexin, Oprymeia et génériques) : phénomène d'augmentation du syndrome des jambes sans repos**

Au vu des données disponibles issues de la littérature et de rapports spontanés, et sur base d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère possible la relation causale entre le pramipexole et le syndrome d'augmentation du syndrome des jambes sans repos. Le PRAC a recommandé la mise à jour des sections 4.2, 4.4 et 4.8 du [RCP](#) afin de souligner que la dose efficace la plus faible doit être utilisée, d'ajouter des avertissements et précautions concernant le syndrome des jambes sans repos et de lister l'effet indésirable.

- **Paroxétine** (en Belgique : Seroxat et génériques) : risque de leucopénie  
Compte tenu des données disponibles provenant d'essais cliniques, de la littérature, de rapports spontanés, et d'une réaction positive à l'arrêt et/ou à la réadministration, [le PRAC](#) considère qu'une relation de cause à effet entre la paroxétine et la leucopénie est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations relatives aux produits contenant de la paroxétine doivent être modifiées en conséquence. La leucopénie doit être ajoutée aux effets indésirables du produit dans la section 4.8.
- **Lisdexamfétamine** (en Belgique : Elvanse ▼) : erreurs médicamenteuses  
Des erreurs médicamenteuses ont été constatées lors de la réévaluation des données de sécurité des produits à base de lisdexamfétamine. Les plus communes sont un programme d'administration inapproprié, une mauvaise technique dans le processus d'utilisation du produit et une dose incorrecte administrée. Le PRAC en a conclu que le risque de surdosage de lisdexamfétamine devait être davantage minimisé. [Une mise en garde a été ajoutée en section 4.4 du RCP](#), à savoir que les professionnels de la santé et/ou les patients doivent être informés des modalités appropriées de conservation et d'élimination des médicaments non utilisés, afin d'éviter tout détournement (par exemple par des amis ou des membres de la famille).

---

## Infections

- **Ceftazidime** (en Belgique : Glazidim et génériques) : pustulose exanthématique aiguë généralisée et nouvelles mises en garde spéciales  
Après évaluation des dernières données disponibles, le PRAC a recommandé une mise à jour des [RCP et des notices des médicaments contenant de la ceftazidime](#) afin d'y lister la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) parmi les effets indésirables possibles. D'autre part, il doit être mentionné dans ces documents que des réactions cutanées indésirables graves (serious cutaneous adverse reactions, SCAR), qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou être fatales, ont été rapportées avec une fréquence inconnue en association avec le traitement par la ceftazidime. Les patients doivent être informés des signes et symptômes et surveillés de près pour les réactions cutanées. En cas d'apparition de signes et de symptômes évocateurs de ces réactions, la ceftazidime doit être arrêtée immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé. Si le patient développe une SCAR, telle que le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET), la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ou la PEAG lors de l'utilisation de la ceftazidime, ce traitement ne doit en aucun cas être repris chez ce patient.
- **Lévofloxacine** intraveineuse et orale (en Belgique : Tavanic et génériques) : nouveaux effets indésirables : insuffisance de la moelle osseuse, myoclonie, manie et hyperpigmentation de la peau  
Suite à l'évaluation des dernières données disponibles, le PRAC a recommandé l'ajout de quatre effets indésirables au [RCP et à la notice des médicaments à base de lévofloxacine, administrés par voies intraveineuse et orale](#) : l'insuffisance de la moelle osseuse (y compris anémie aplastique), la myoclonie, la manie et l'hyperpigmentation de la peau.  
En ce qui concerne la myoclonie, le risque est accru chez les patients âgés et chez les patients souffrant d'insuffisance rénale si la dose de lévofloxacine n'est pas ajustée en fonction de la clairance de la créatinine. La lévofloxacine doit être arrêtée immédiatement dès l'apparition de myoclonies et un traitement approprié doit être mis en place. Les patients doivent être informés que, s'ils commencent à ressentir des secousses soudaines et involontaires, des tics musculaires ou des contractions musculaires, ils doivent immédiatement consulter un médecin.



Une insuffisance de la moelle osseuse, y compris une leucopénie, une neutropénie, une pancytopenie, une anémie hémolytique, une thrombocytopénie, une anémie aplasique ou une agranulocytose, peut se développer au cours du traitement par lévofloxacine. En cas de suspicion de l'un de ces troubles sanguins, il convient de surveiller la numération sanguine. En cas de résultats anormaux, l'arrêt du traitement par lévofloxacine doit être envisagé.

- **Posaconazole** (en Belgique : Noxafil et génériques) : interaction avec la trétinoïne (acide tout-trans rétinoïque, ATRA ; en Belgique : Vesanoid)  
Suite à l'évaluation des données disponibles, le PRAC a estimé qu'une mise à jour du [RCP et de la notice des médicaments contenant du posaconazole](#) était nécessaire. L'ATRA étant métabolisé par les enzymes hépatiques CYP450, notamment CYP3A4, l'administration concomitante de posaconazole, qui est un inhibiteur puissant de CYP3A4, peut entraîner une exposition accrue à la trétinoïne et donc une toxicité accrue (en particulier une hypercalcémie). Les taux de calcium sérique doivent être surveillés et, si nécessaire, des ajustements appropriés de la dose de trétinoïne doivent être envisagés pendant le traitement par le posaconazole et au cours des jours qui suivent le traitement.
- **Eravacycline** (en Belgique : Xerava) : nouvelle spécialité  
Le [CBIP](#) a annoncé la mise sur le marché de Xerava, administration intraveineuse, usage hospitalier. L'éravacycline est une tétracycline similaire à la tigécycline qui a pour indication le traitement des infections intra-abdominales compliquées chez l'adulte (synthèse du RCP). L'éravacycline possède un large spectre d'activité et est active in vitro contre certains pathogènes résistants. Elle a été non-inférieure au méropénem et à l'ertapénème dans deux études sur un critère de guérison clinique.
- **Ethambutol** (en Belgique : Myambutol) : syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)  
Suite à l'évaluation des données de sécurité relatives aux affections de la peau et du tissu sous-cutané associées à l'éthambutol, le [PRAC](#) a recommandé une adaptation des RCP et des notices. Il doit désormais y être mentionné que des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET), le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pouvant engager le pronostic vital ou être fatales, ont été rapportés après la mise sur le marché, dans le cadre d'un traitement avec l'éthambutol.  
Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite des réactions cutanées.  
Si des signes et symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, l'éthambutol doit être arrêté immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé (le cas échéant). Si le patient a développé une réaction grave telle qu'un SSJ, une NET ou un DRESS associé à l'utilisation de l'éthambutol, le traitement par l'éthambutol ne doit à aucun moment être repris chez ce patient.  
Pour les produits avec indication pédiatrique, il doit être précisé que, chez les enfants, la manifestation d'une éruption cutanée peut être confondue avec l'infection sous-jacente ou un autre processus infectieux, et les médecins devraient envisager la possibilité d'une réaction à l'éthambutol chez les enfants qui développent des symptômes d'éruption cutanée et de fièvre au cours du traitement par l'éthambutol.
- **Flucloxacilline** (en Belgique : Floxapen, Staphycid et Flucloxacilline Fresenius Kabi) : plaintes œsophagiennes  
Le [Lareb](#) rappelle que des troubles œsophagiens peuvent survenir après l'utilisation de l'antibiotique flucloxacilline. Ce risque est accru si l'on ne suit pas correctement les instructions [du RCP et de la notice](#). Pour les formes orales, il est conseillé de prendre le médicament avec beaucoup d'eau et de ne pas s'allonger immédiatement après la prise. Il est important d'informer les patients de cette consigne.
- **Maribavir** (en Belgique : ▼Livtency) : nouvelle spécialité  
Le [CBIP](#) a annoncé la mise sur le marché de la nouvelle spécialité ▼Livtency. Il est indiqué dans le traitement de l'infection à CMV réfractaire à d'autres traitements chez des adultes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques ou d'organe solide (synthèse du



RCP). Il y a un risque d'interactions médicamenteuses, notamment avec les immunomodulateurs.

- **Nirmatrelvir - ritonavir** (en Belgique : ▼Paxlovid) : rappel des interactions médicamenteuses potentiellement fatales

Après examen des données disponibles, y compris des notifications d'effets indésirables graves voire fatals, le [PRAC](#) a recommandé la distribution d'une [DHPC](#) afin de rappeler le risque d'interactions médicamenteuses entre le Paxlovid et certains immunosuppresseurs.

En résumé :

- la co-administration du Paxlovid et de certains immunosuppresseurs à marge thérapeutique étroite (tels que la ciclosporine, le tacrolimus, l'évérolimus et le sirolimus) peut entraîner des réactions potentiellement fatales en raison d'interactions pharmacocinétiques. Dès lors, la co-administration avec ces immunosuppresseurs ne peut être envisagée que s'il est possible de mettre en place une surveillance étroite et régulière des concentrations sériques de l'immunosuppresseur (pendant la co-administration, mais également après le traitement par Paxlovid) ;
- le Paxlovid est contre-indiqué chez les patients utilisant des médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont susceptibles d'entraîner des réactions graves et/ou pouvant engager le pronostic vital ;
- la consultation d'un groupe pluridisciplinaire de spécialistes est nécessaire pour prendre en charge la complexité de la co-administration ;
- le bénéfice potentiel du traitement par le Paxlovid doit être soigneusement évalué par rapport aux risques graves qui pourraient survenir si les interactions médicamenteuses n'étaient pas prises en charge de manière appropriée.

- **Amphotéricine B** (en Belgique : Abelcet Lipid Complex, AmBisome) : hyperkaliémie

Dans le cadre d'un [signal](#) de pharmacovigilance, le PRAC a conclu que les médicaments Abelcet Lipid Complex et AmBisome sont associés à une hyperkaliémie et que celle-ci doit être ajoutée à la liste des effets indésirables. Les textes relatifs aux mises en garde spéciales et précautions d'emploi doivent également être mis à jour. La fonction rénale et la kaliémie (et les électrolytes sériques) doivent être mesurés avant et pendant le traitement.

- **Céfotaxime** (en Belgique : Claforan) : réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)

Dans le cadre d'un [signal](#) de pharmacovigilance, le PRAC a évalué les données disponibles et a conclu que la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) était un nouvel effet indésirable possible.

Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes de réactions cutanées sévères, telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET), la DRESS, pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou entraîner le décès.

En cas d'apparition de signes et de symptômes évocateurs de telles réactions, le céfotaxime doit être immédiatement interrompu.

Si le patient a développé les réactions PEAG, SSJ, NET ou DRESS en utilisant le céfotaxime, celui-ci ne doit pas être réinstauré, et doit être définitivement abandonné.

Chez les enfants, la manifestation d'une éruption cutanée peut être confondue avec l'infection sous-jacente ou un autre processus infectieux, et les médecins doivent envisager la possibilité d'une réaction au céfotaxime chez les enfants qui développent des symptômes d'éruption cutanée et de fièvre au cours du traitement par céfotaxime.

- **Itraconazole** (en Belgique : Sporanox et génériques) : pseudoaldostérionisme

Au Japon, la [PMDA](#) a recommandé la mise à jour des notices des médicaments qui contiennent de l'itraconazole afin d'y signaler le risque de pseudoaldostérionisme (avec hypokaliémie, augmentation de la pression artérielle, rétention de sodium/liquide corporel, œdème, augmentation du poids, etc). Les patients doivent être attentivement surveillés et si

des anomalies sont observées, l'administration de l'itraconazole doit être interrompue et des mesures appropriées doivent être prises.

- **Linézolide** (en Belgique : Zyvoxid et génériques) : rhabdomyolyse

Au Japon, la [PMDA](#) a recommandé la mise à jour des notices des médicaments contenant du linézolide pour signaler qu'une rhabdomyolyse peut survenir. Les patients doivent être attentivement surveillés. En cas de myalgie, de sensation de faiblesse, d'augmentation de la CK (CPK), de la myoglobine sanguine, de la myoglobine urinaire, etc, l'administration de ce médicament doit être interrompue et des mesures appropriées doivent être prises. De plus, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de déceler tout signe de lésion rénale aiguë due à une rhabdomyolyse.

- **Ceftriaxone** (en Belgique : Rocephine et générique) : syndrome de Kounis

Après évaluation des données disponibles issues de la littérature et des notifications spontanées, notamment sept cas de syndrome de Kounis présentant une relation temporelle étroite, sans facteurs de confusion, et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC a conclu qu'une [mise à jour du RCP et la notice des médicaments contenant de la ceftriaxone](#) était nécessaire. Il y est désormais précisé que les réactions d'hypersensibilité peuvent évoluer vers un syndrome de Kounis, une réaction allergique grave pouvant entraîner un infarctus du myocarde.

- **Moxifloxacin** (en Belgique : Avelox et génériques) : syndrome DRESS, réactions de photosensibilité et érythème pigmenté fixe

Au vu des données disponibles, le PRAC a estimé qu'une [mise à jour du RCP et de la notice des médicaments contenant de la moxifloxacin à usage systémique](#) était nécessaire afin d'y signaler le risque de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), de réactions de photosensibilité et d'érythème pigmenté fixe.

Si un patient développe un syndrome DRESS (ou une autre réaction cutanée grave) lors de l'utilisation de moxifloxacin, le traitement doit être immédiatement arrêté et ne devra à aucun moment être repris.

Les patients doivent être informés qu'ils doivent éviter l'exposition aux rayons UV ou une exposition solaire forte et/ou prolongée pendant leur traitement par moxifloxacin.

- **Clarithromycine** (en Belgique : Biclax, Heliclar, Maclar et génériques) : nouvelle contre-indication et nouvelles interactions

Après évaluation des données disponibles, le PRAC a conclu que plusieurs [mises à jour du RCP et de la notice des médicaments contenant de la clarithromycine](#) étaient nécessaires :

- la prise concomitante de clarithromycine et d'ivabradine est désormais contre-indiquée ;
- l'édoxaban est ajouté à la liste des anticoagulants oraux dont la prise concomitante nécessite des précautions ;
- l'ivabradine et l'édoxaban doivent être mentionnés dans la section relatives aux interactions médicamenteuses ;
- deux nouvelles interactions médicamenteuses doivent être ajoutées :
  - la clarithromycine doit être utilisée avec prudence chez les patients recevant de **l'hydroxychloroquine ou de la chloroquine**, connues pour prolonger l'intervalle QT, en raison du potentiel d'induction d'arythmie cardiaque et d'événements indésirables cardiovasculaires graves ;
  - des précautions doivent être prises lors de l'administration concomitante de la clarithromycine avec des **corticoïdes systémiques et inhalés** qui sont principalement métabolisés par le CYP3A en raison d'une augmentation potentielle d'exposition systémique aux corticoïdes. En cas d'utilisation concomitante, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter d'éventuels effets indésirables liés aux corticoïdes systémiques.

- **Gentamicine à usage systémique** (en Belgique : Gentamycine B. Braun) : risque d'ototoxicité accru chez certains patients

Au vu des données disponibles dans la littérature, le PRAC considère qu'il existe des preuves suffisantes pour qu'une mise en garde concernant le lien entre la gentamicine (à usage systémique) et un risque accru d'ototoxicité associée aux aminosides chez les patients porteurs de mutations mitochondriales soit ajoutée dans le RCP et la notice. Ainsi, le [RCP](#) signale désormais qu'il existe un risque accru d'ototoxicité chez les patients présentant des mutations de l'ADN mitochondrial (en particulier la substitution A par G du nucléotide 1555 dans le gène de l'ARNr 12S), même si les taux sériques d'aminoside restent dans la plage recommandée pendant le traitement. D'autres approches thérapeutiques doivent être envisagées chez ces patients.

Chez les patients présentant des antécédents maternels de mutations pertinentes ou de surdité induite par les aminosides, d'autres traitements ou des tests génétiques doivent être envisagés avant l'administration.

- **Ténofovir disoproxil** (en Belgique : Viread et générique), **emtricitabine + ténofovir disoproxil** (en Belgique : Truvada et génériques), **emtricitabine + rilpivirine + ténofovir disoproxil** (en Belgique : Eviplera) et **cobicistat + elvitégravir + emtricitabine + ténofovir disoproxil** (en Belgique : Stribild ▼) : diminution de la densité minérale osseuse  
Au vu des données disponibles sur la diminution de la densité minérale osseuse provenant des essais cliniques, de la littérature, des notifications spontanées et au vu d'un mécanisme d'action possible, le PRAC considère qu'une relation causale entre le ténofovir disoproxil et la diminution de la densité minérale osseuse est au moins une possibilité raisonnable. Dès lors, le PRAC a recommandé la mise à jour du RCP et de la notice du [Viread](#), du [Truvada](#), de l'[Eviplera](#) et du [Stribild](#).  
Dans le RCP, l'information concernant les effets osseux doit mentionner que des baisses de densité minérale osseuse (DMO) ont été observées avec le ténofovir disoproxil dans des études cliniques contrôlées et randomisées sur des durées allant jusqu'à 144 semaines chez des patients infectés par le VIH ou le VHB. Ces diminutions de la DMO se sont généralement améliorées après l'arrêt du traitement. Globalement, compte tenu des anomalies osseuses associées au ténofovir disoproxil et des limites des données à long terme sur l'impact du ténofovir disoproxil sur l'état osseux et le risque de fractures, il convient d'envisager d'autres schémas thérapeutiques pour les patients atteints d'ostéoporose ou avec des antécédents de fractures osseuses.
- **Fluconazole** (en Belgique : Diflucan et génériques) : mise à jour des informations sur la grossesse  
Le PRAC a recommandé la mise à jour du [RCP et des notices des médicaments à base de fluconazole](#) afin que ces documents reflètent l'évaluation des dernières données de sécurité concernant les conséquences d'une exposition au fluconazole pendant la grossesse. Avant de commencer le traitement, les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus.  
Après un traitement à dose unique, une période d'élimination d'une semaine (correspondant à 5-6 demi-vies) est recommandée avant de débiter une grossesse. Pour les traitements plus longs, une contraception peut être envisagée chez les femmes en âge de procréer pendant toute la durée du traitement et pendant une semaine après la dernière dose. Des études observationnelles suggèrent un risque accru d'avortement spontané chez les femmes traitées au fluconazole au cours du premier et/ou du deuxième trimestre par rapport aux femmes non traitées au fluconazole ou traitées avec des azoles topiques au cours de la même période.  
Les études épidémiologiques disponibles sur les malformations cardiaques liées à l'utilisation du fluconazole pendant la grossesse donnent des résultats contradictoires. Cependant, une méta-analyse de cinq études observationnelles incluant plusieurs milliers de femmes enceintes exposées au fluconazole au cours du premier trimestre révèle un risque de malformations cardiaques multiplié par 1,8 à 2 par rapport à l'absence d'utilisation de fluconazole et/ou à l'utilisation d'azoles topiques.  
Des rapports de cas décrivent un schéma de malformations congénitales chez les nourrissons dont les mères ont reçu des doses élevées (400 à 800 mg/jour) de fluconazole pendant la grossesse, pendant 3 mois ou plus, dans le cadre du traitement de la coccidioïdomycose. Les anomalies congénitales observées chez ces nourrissons comprennent la brachycéphalie, la dysplasie des oreilles, les fontanelles antérieures géantes, la courbure du fémur et la

synostose radio-humérale. La relation de cause à effet entre l'utilisation du fluconazole et ces malformations congénitales est incertaine.

---

## Immunité

- **Mirikizumab** (en Belgique : ▼Omvoh) : nouvelle spécialité  
Le [CBIP](#) a annoncé la mise sur le marché de l'▼Omvoh, qui a pour indication le traitement de la colite ulcéreuse chez les adultes avec une réponse insuffisante ou une contre-indication à un traitement conventionnel ou biologique (synthèse du RCP).
- **Baricitinib** (en Belgique : Olumiant ▼) : hypoglycémie chez les patients diabétiques  
Dans le cadre d'un signal de pharmacovigilance, le [PRAC](#) a conclu que le RCP d'Olumiant ▼ devait désormais mentionner que des cas d'hypoglycémie ont été rapportés à la suite de l'instauration de traitements par inhibiteurs de JAK, dont le baricitinib, chez des patients recevant des médicaments contre le diabète. Un ajustement de la dose de médicaments antidiabétiques peut être nécessaire en cas d'hypoglycémie. La notice doit être modifiée en conséquence.
- **Abrocitinib** (en Belgique : ▼Cibinqo ▼) : extension d'indication  
Le [CBIP](#) a informé que le ▼Cibinqo ▼ a reçu une extension d'indication pour le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez l'adolescent à partir de l'âge de douze ans (synthèse du RCP).
- **Atézolizumab** (en Belgique : Tecentriq ▼) ; **avélumab** (en Belgique : ▼Bavencio ▼) ; **cémiplimab** (en Belgique : ▼Libtayo ▼) ; **dostarlimab** (pas de spécialité en Belgique) ; **durvalumab** (en Belgique : Imfinzi) ; **ipilimumab** (en Belgique : Yervoy ▼) ; **nivolumab** (en Belgique : Opdivo ▼) ; **nivolumab + rélatlimab** (en Belgique : ▼Opdualag ▼) ; **pembrolizumab** (en Belgique : Keytruda ▼) ; **tislélizumab** (pas de spécialité en Belgique) ; **trémélimumab** (en Belgique : ▼Imjudo ▼) : maladie cœliaque et insuffisance pancréatique  
Dans le cadre de signaux de pharmacovigilance, le [PRAC](#) a évalué les données disponibles et a conclu qu'un lien de causalité entre ces inhibiteurs de point de contrôle immunitaire et la maladie cœliaque d'une part, et l'insuffisance pancréatique d'autre part, était possible. Dès lors la maladie cœliaque et l'insuffisance pancréatique doivent être ajoutées à la liste des effets indésirables possibles. La fréquence diffère selon le médicament.
- **Vaccin pneumocoque 20-valent** (en Belgique : ▼Prevenar 20) : extension d'indication  
Le [CBIP](#) a informé que le ▼Prevenar 20 (auparavant Apexxnar) a reçu une extension d'indication pour l'immunisation des enfants à partir de l'âge de six semaines et des adolescents pour la prévention des infections invasives, pneumonies et otites moyennes aiguës dues au pneumocoque.
- **Acide mycophénolique** (en Belgique : Myfortic ▼) et **mycophénolate mofétil** (en Belgique : Cellcept ▼, Mycophenolat Mofetil Sandoz ▼ et Myfenax ▼) : excrétion dans le lait maternel  
Au regard des données disponibles dans la littérature concernant l'excrétion de l'acide mycophénolique dans le lait maternel (humain), le PRAC considère que l'excrétion d'acide mycophénolique dans le lait maternel est possible. Le PRAC a conclu que le [RCP et la notice](#) des spécialités contenant du mycophénolate mofétil, ou de l'acide mycophénolique doivent être modifiés en conséquence. Pour rappel, ces médicaments sont contre-indiqués chez la femme allaitante.

- **Atézolizumab** (en Belgique : Tecentriq▼) : risque accru chez les patients atteints d'une maladie auto-immune préexistante

Ayant considéré les dernières données disponibles sur les effets indésirables à médiation immunitaire, le PRAC a recommandé la mise à jour du [RCP et de la notice de Tecentriq](#). Désormais, le RCP informe que, chez les patients atteints d'une maladie auto-immune préexistante, les données issues d'études observationnelles suggèrent que le risque d'effets indésirables à médiation immunitaire après un traitement par un inhibiteur de point de contrôle immunitaire peut être augmenté par rapport aux patients ne présentant pas de maladie auto-immune préexistante. De plus, les poussées de la maladie auto-immune sous-jacente étaient fréquentes, mais la majorité était légère et gérable.
- **Vaccin contre le virus respiratoire syncytial (VRS)** (en Belgique : ▼Abrysvo) : nouvelle spécialité

Le [CBIP](#) a annoncé la mise sur le marché de l'▼Abrysvo, indiqué pour la prévention des infections des voies respiratoires à VRS par l'immunisation active des personnes d'au moins 60 ans, et la [protection passive des nourrissons](#) jusqu'à l'âge de 6 mois via la vaccination des femmes enceintes entre 24 et 36 semaines de grossesse (synthèse du RCP).
- **Siponimod** (en Belgique : ▼Mayzent▼) : mise à jour des informations sur la bradyarythmie et sur la fréquence cardiaque

Suite à l'évaluation des dernières données de sécurité, le PRAC a jugé nécessaire d'adapter le [RCP et la notice](#) de ▼Mayzent▼, afin d'y signaler que l'initiation du traitement par siponimod entraîne une diminution transitoire de la fréquence cardiaque et peut également être associée à des retards de conduction auriculo-ventriculaire. Un schéma de titration posologique est donc mis en place au début du traitement pour atteindre la dose d'entretien le 6e jour. Il est également précisé que la plupart des événements bradyarythmiques ou des retards de conduction auriculo-ventriculaire étaient asymptomatiques, transitoires et se sont résolus dans les 24 heures sans nécessiter l'arrêt du traitement. En cas d'apparition de symptômes post-dose (étourdissements, douleurs thoraciques non cardiaques et céphalées), une prise en charge clinique appropriée doit être initiée et la surveillance doit être poursuivie jusqu'à la résolution des symptômes. Si nécessaire, la diminution de la fréquence cardiaque induite par le siponimod peut être inversée par l'administration parentérale d'atropine ou d'isoprénaline. D'autre part, la fréquence de l'effet indésirable connu de leucoencéphalopathie multifocale progressive a été modifiée sur base de nouvelles données : elle passe de « indéterminée » à « rare », c'est-à-dire entre  $\geq 1/10\ 000$  et  $< 1/1\ 000$ .
- **Upadacitinib** (en Belgique : ▼Rinvoq▼) : hypoglycémie, vertiges et sensations vertigineuses

Le PRAC a recommandé que [le RCP et la notice](#) des médicaments contenant de l'upadacitinib signalent que des cas d'hypoglycémie ont été rapportés suite à l'initiation des inhibiteurs de JAK, y compris l'upadacitinib, chez des patients traités pour le diabète. Une adaptation de la dose du traitement antidiabétique peut être nécessaire en cas d'hypoglycémie. D'autre part, après évaluation des données disponibles, le PRAC considère qu'une relation de causalité entre l'upadacitinib et les vertiges, et entre l'upadacitinib et les sensations vertigineuses, est établie. Par ailleurs, les données disponibles sur les cas de tuberculose rapportés dans les essais cliniques et des notifications spontanées suggèrent que des antécédents de tuberculose ou une exposition à la tuberculose sont un facteur de risque important de développer une tuberculose. Aussi, il est recommandé de modifier le texte dans les mesures additionnelles de réduction du risque (guide d'information à destination des professionnels de la santé et Carte Patient) pour renforcer la mise en garde auprès des professionnels de la santé et des patients.

---

## Médicaments antitumoraux

- **Médicaments à cellules CAR-T** (en Belgique : ▼Kymriah▼, ▼Tecartus▼ et ▼Yescarta▼) : risque de tumeurs malignes secondaires

[Le PRAC](#) est arrivé à la conclusion que des tumeurs malignes secondaires issues des lymphocytes T peuvent survenir après un traitement par des médicaments à cellules CAR-T

(Chimeric Antigenic Receptor – T cells). Le PRAC a évalué les données de 38 cas de tumeurs malignes secondaires issues des lymphocytes T, en ce compris le lymphome et la leucémie à cellules T, rapportées parmi environ 42 500 patients ayant été traités par des médicaments à cellules CAR-T. Des échantillons de tissus ont été testés dans la moitié des cas, révélant la présence de la structure CAR dans sept cas. Les tumeurs malignes secondaires issues des lymphocytes T ont été rapportées dans un délai allant de quelques semaines à plusieurs années après l'administration de médicaments à cellules CAR-T.

Depuis leur approbation, les RCP et les notices mentionnent que les patients traités avec ces médicaments peuvent développer des tumeurs malignes secondaires. Les RCP, les notices et les plans de gestion des risques de ces médicaments seront actualisés afin d'inclure les nouvelles informations relatives aux tumeurs malignes secondaires issues des lymphocytes T.

Une DHPC informera les professionnels de la santé des conclusions de la réévaluation par le PRAC des tumeurs malignes secondaires issues des lymphocytes T, incluant les tumeurs malignes positives aux récepteurs antigéniques chimériques (CAR).

La DHPC rappellera aux professionnels de la santé la nécessité d'une surveillance à vie des patients pour des cas de tumeurs malignes secondaires.

- **Dabrafénib et tramétinib** (en Belgique : Tafinlar et Mekinist, respectivement) : dermatose aiguë fébrile neutrophilique

Dans le cadre d'un signal de pharmacovigilance, le [PRAC](#) a analysé les données disponibles et a conclu que les RCP et les notices des médicaments à base de dabrafénib et tramétinib devaient être mis à jour afin d'y mentionner que la dermatose aiguë fébrile neutrophilique est un effet indésirable possible. La fréquence est « peu fréquente » ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ).

- **Busulfan injectable** (en Belgique : Busulfan Fresenius Kabi) : nouvelle spécialité

Le [CBIP](#) a annoncé la mise sur le marché du busulfan injectable. Il a pour indication le traitement en association en préalable à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Il existait déjà une forme par voie orale pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique, et de certaines autres maladies myéloprolifératives.

- **Glofitamab** (en Belgique : ▼Columvi▼) : nouvelle spécialité

Le [CBIP](#) a annoncé la mise sur le marché du ▼Columvi▼. Le glofitamab est un anticorps monoclonal bispécifique anti-CD20/anti-CD3 qui a pour indication le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou en rechute (synthèse du RCP). Il expose à un syndrome de relargage des cytokines potentiellement fatal et à des poussées tumorales, pour lequel du RMA▼ est à disposition des professionnels de la santé.

- **Vincristine** (en Belgique : Vincrisin) : interaction avec les antifongiques azolés

Suite à l'évaluation des dernières données de sécurité, incluant la littérature, des rapports spontanés avec une relation temporelle étroite, et au vu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une relation de cause à effet pour une interaction entre la vincristine et les antifongiques azolés est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations relatives aux produits contenant de la vincristine devaient être modifiées en conséquence. [Les sections 4.4 et 4.5 du RCP](#) seront modifiées afin d'y ajouter/modifier le texte concernant les interactions avec les inhibiteurs des isoenzymes du cytochrome P450 et de la P-glycoprotéine. La notice sera mise à jour en conséquence.

- **Mercaptopurine** (en Belgique : Puri-Nethol) : nouveaux effets indésirables

Au vu des données disponibles dans la littérature, des rapports spontanés incluant dans certains cas une relation temporelle étroite, un dechallenge et/ou rechallenge positif et au vu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une relation de cause à effet entre la mercaptopurine et la stomatite, la chéilite, l'inflammation des muqueuses, la pellagre, la cholestase de la grossesse et la diminution des facteurs de coagulation est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations relatives aux produits contenant de la mercaptopurine devaient être modifiées en conséquence. [Les sections 4.5, 4.6 et 4.8 du RCP et les sections 2, 3 et 4 de la notice seront modifiées.](#)





- **Trémélimumab** (en Belgique : ▼Imjudo▼) : nouvelle spécialité  
 Le [CBIP](#) a annoncé la mise sur le marché du ▼Imjudo▼. Le trémélimumab est un anticorps monoclonal inhibiteur de point de contrôle immunitaire (CTLA-4) qui a pour indications le traitement en association de certains carcinomes hépatocellulaires et de certains cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques (synthèse du RCP). Pour ce médicament, du matériel RMA ▼ est à disposition des professionnels de la santé.
- **Nivolumab + rélatlimab** (en Belgique : ▼Opdualag▼) : nouvelle spécialité  
 Le [CBIP](#) a annoncé la mise sur le marché du ▼Opdualag. L'association nivolumab + rélatlimab est une association de deux anticorps monoclonaux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (PD-1 et LAG-3) qui a pour indication le traitement de certains mélanomes avancés à partir de l'âge de douze ans (synthèse du RCP). L'association nivolumab + rélatlimab présente un risque d'effets indésirables immunitaires sévères dont des décès.
- **Etoposide** (en Belgique : Eposin, Etoposid Sandoz et Accord) : risque de réactions d'hypersensibilité liées à la perfusion  
 Un risque accru de réactions d'hypersensibilité liées à la perfusion a été observé avec l'utilisation de filtres en ligne lors de l'administration de médicaments contenant de l'étoposide. Une [DHPC](#) a été envoyée.
- **Palbociclib** (en Belgique : Ibrance): rhabdomyolyse et augmentation de la créatinine  
 Au vu des données disponibles issues de la littérature, de rapports spontanés incluant dans certains cas une relation temporelle étroite, un dechallenge positif et au vu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une relation causale entre le palbociclib et la rhabdomyolyse et l'augmentation de la créatinine sanguine est une possibilité raisonnable. Le PRAC a recommandé que [les sections 4.5 et 4.8 des RCP des produits contenant du palbociclib](#) devaient être modifiées. La notice sera mise à jour en conséquence.
- **Darolutamide** (en Belgique : ▼Nubeqa) : hépatotoxicité  
 Le PRAC a estimé que l'avertissement actuel sur l'hépatotoxicité et la description des tests de la fonction hépatique dans le RCP et la notice des médicaments contenant du darolutamide devait être renforcé. Cette décision fait suite à l'évaluation des données disponibles sur l'hépatotoxicité et les tests de la fonction hépatique provenant d'essais cliniques et de rapports spontanés. [Les sections 4.2, 4.4 et 4.8 du RCP](#) seront modifiées en conséquence.
- **Abémaciclib** (en Belgique : Verzenios), **palbociclib** (en Belgique : Ibrance) et **ribociclib** (en Belgique : Kisqali) : érythème polymorphe  
 Dans le cadre d'un signal de pharmacovigilance, le [PRAC](#) a analysé les données disponibles et a conclu que les RCP et les notices des médicaments à base d'abémaciclib, de palbociclib et de ribociclib devaient être mis à jour afin d'y mentionner que l'érythème polymorphe est un effet indésirable possible. La fréquence est « rare » ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) pour l'abémaciclib et le ribociclib ; elle est « peu fréquente » ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) pour le palbociclib.
- **Cobimétinib** (en Belgique : Cotellic), **vémurafénib** (en Belgique : Zelboraf): stomatite  
 Dans le cadre d'un signal de pharmacovigilance, le [PRAC](#) a analysé les données disponibles et a conclu que les RCP et les notices des médicaments à base de cobimétinib et vémurafénib devaient être mis à jour afin d'y mentionner que la stomatite est un effet indésirable possible. La stomatite sera ajoutée dans la section 4.8 du RCP, tandis que les termes « douleur buccale ou aphtes, inflammation des muqueuses (stomatite) » seront ajoutés dans la section 4 de la notice.
- **Sunitinib** (en Belgique : Sutent et génériques) : encéphalopathie hyperammonémique  
 Suite à l'évaluation des dernières données de sécurité, incluant la littérature, des rapports spontanés avec une relation temporelle étroite, et un dechallenge et un rechallenge positifs,

le PRAC considère qu'une relation causale entre le sunitinib et l'encéphalopathie hyperammonémique est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations relatives aux produits contenant du sunitinib devaient être modifiées en conséquence. L'encéphalopathie hyperammonémique a été ajoutée parmi les effets indésirables [en section 4.8, et la section 4.4](#) a également été modifiée afin d'avertir que chez les patients qui présentent une léthargie inexplicée ou des modifications de l'état mental, une encéphalopathie hyperammonémique doit être envisagée. Le taux d'ammoniaque doit être mesuré et une prise en charge clinique appropriée doit être mise en place.

- **Encorafénib** (en Belgique : Braftovi) et **binimétinib** (en Belgique : Mektovi): syndrome de lyse tumorale

Compte tenu des données disponibles venant des essais cliniques et de rapports spontanés, et au vu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une relation causale entre l'encorafénib et le binimétinib et le syndrome de lyse tumorale est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les sections 4.4 et 4.8 des informations sur les produits de [l'encorafénib](#) et du [binimétinib](#) seraient modifiées en conséquence.

- **Polatuzumab védotine** (en Belgique : ▼Polivy) : nouvelle spécialité

Le [CBIP](#) a annoncé la mise sur le marché du ▼Polivy. Le polatuzumab védotine est l'association d'un anticorps monoclonal et d'un agent antimétabolique qui se lie aux lymphocytes B malins, entraînant leur apoptose. Il a pour indication, en association avec d'autres traitements, le traitement de certains lymphomes diffus à grandes cellules B (synthèse du RCP). Il expose principalement (> 30 %) à un risque de neuropathie périphérique, troubles gastrointestinaux et neutropénie. Les effets indésirables sévères les plus fréquents (34 %) sont la neutropénie fébrile et la pneumonie.

- **Sunitinib** (en Belgique : Sutent et génériques) : décollement de la rétine

Le [Lareb](#) a reçu deux rapports de décollement de la rétine lors de l'utilisation du sunitinib. Dans un cas, une accumulation de liquide derrière la rétine a provoqué un décollement de la rétine (décollement séreux de la rétine). Dans les deux cas, les symptômes sont apparus moins d'un mois après le début de l'utilisation du sunitinib. Cette information a été partagée au réseau européen.

- **Apalutamide** (en Belgique : Erleada) : pneumopathie interstitielle et syndrome des jambes sans repos

Le PRAC a recommandé une mise à jour du RCP et de la notice des médicaments contenant l'apalutamide afin d'y signaler que des cas de pneumopathie interstitielle diffuse ont été observés chez des patients traités par l'apalutamide, y compris des cas d'issue fatale. En cas d'apparition aiguë et/ou d'aggravation inexplicée de symptômes pulmonaires, le traitement par l'apalutamide doit être interrompu dans l'attente d'un examen plus approfondi de ces symptômes

D'autre part, après évaluation des données disponibles, le PRAC considère qu'une relation de causalité entre l'apalutamide et le syndrome des jambes sans repos est établie. [Les sections 4.4 et 4.8 du RCP des médicaments contenant l'apalutamide ont été modifiées en conséquence, ainsi que les sections 2 et 4 des notices.](#)

- **Axicabtagène ciloleucel** (en Belgique : ▼Yescarta▼): leucoencéphalopathie multifocale progressive

Dans le cadre d'un signal de pharmacovigilance, le PRAC a analysé les données disponibles et a conclu que les RCP et les notices des médicaments à base d'axicabtagène ciloleucel devaient être mis à jour afin d'y mentionner qu'une réactivation du virus John Cunningham (JC), conduisant à une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), a été rapportée chez des patients traités par ▼Yescarta▼ qui avaient également reçu un traitement antérieur par d'autres médicaments immunosuppresseurs. Des cas avec une issue fatale ont été rapportés. La possibilité d'une LEMP doit être envisagée en cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes neurologiques chez des patients immunodéprimés et des évaluations diagnostiques appropriées doivent être réalisées. [La section 4.4 du RCP du Yescarta a été modifiée afin d'y refléter ce nouveau risque.](#)

- **Dabrafénib** (en Belgique : Tafinlar) et **tramétinib** (en Belgique : Mekinist) : neuropathie périphérique  
 Dans le cadre d'un signal de pharmacovigilance, [le PRAC](#) a analysé les données disponibles et a conclu que la section 4.8 des RCP (et la section 2 des notices) des médicaments à base de dabrafénib et de tramétinib devaient être mises à jour afin d'y inclure la neuropathie périphérique parmi les effets indésirables.
- **Avélumab** (en Belgique : ▼Bavencio▼) : effets indésirables liés au système immunitaire et sarcoïdose  
 Au vu des données disponibles dans la littérature, et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une relation de cause à effet entre l'avelumab et un risque accru d'effets indésirables liés au système immunitaire chez les patients atteints d'une maladie auto-immune préexistante est à tout le moins une possibilité raisonnable. La section 4.4 du RCP et la section 2 de la notice ont été adaptées avec l'ajout d'un avertissement à ce sujet.  
 Par ailleurs, après évaluation des données récentes sur la sarcoïdose issues des essais cliniques, de la littérature et des rapports spontanés, y compris dans certains cas une relation temporelle étroite, et au vu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une relation de cause à effet entre l'avelumab et la sarcoïdose est possible. Le PRAC a conclu que [les informations relatives aux produits contenant de l'avelumab](#) devaient être modifiées en conséquence (sections 4.4 et 4.8 du RCP et sections 2 et 4 de la notice).
- **Téclistamab** (en Belgique : ▼Tecvayli▼) : nouveaux symptômes d'ICANS  
 Le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS), est un effet indésirable déjà connu du téclistamab. Compte tenu de nouvelles données provenant d'essais cliniques et de rapports spontanés dont des cas de grade 3 incluant de nouveaux symptômes d'ICANS, le PRAC a conclu que les informations relatives aux produits contenant du téclistamab devaient être modifiées. [Les sections 4.4 et 4.8 du RCP ont été adaptées](#) afin d'ajouter de nouveaux symptômes d'ICANS et d'ICANS de grade 3 et plus. Les notices ont également été adaptées.
- **Gemcitabine** (en Belgique : nombreuses spécialités) : pustulose exanthémateuse aiguë généralisée (PEAG) et réactions cutanées graves (SCARs)  
 Le PRAC a évalué les dernières données de sécurité relatives à la gemcitabine. Le PRAC a conclu que [le RCP des produits à base de gemcitabine](#) devait être mis à jour afin d'y inclure un avertissement (en section 4.4) sur les réactions cutanées graves (SCARs) et la pustulose exanthémateuse aiguë généralisée parmi les effets indésirables (section 4.8), avec la fréquence « non connue ». Les notices doivent être mises à jour en conséquence.

---

## Minéraux et vitamines

- **Chlorure de potassium injectable** (en Belgique : Kali-Sterop et KCl B.Braun) : bon usage  
 L'ANSM a publié un [communiqué](#) visant à renforcer l'information des professionnels de la santé pour une utilisation sécurisée du chlorure de potassium (KCl) injectable. L'ANSM met particulièrement en garde contre les erreurs qui continuent à être rapportées : administration de KCl réalisée par voie intraveineuse directe, injection trop rapide et sans dilution susceptible de provoquer un arrêt cardiaque. Or, **l'injection doit se faire par perfusion intraveineuse (IV) lente, après dilution du KCl.**  
 En Belgique, le [CBIP](#) rappelle dans son Répertoire commenté des médicaments que l'administration de potassium (quelle que soit sa voie d'administration) ne se justifie qu'en présence d'une carence en potassium. Une hypokaliémie est principalement due à une augmentation des pertes (diurétiques augmentant la perte de potassium, cirrhose hépatique) ou à une diminution des apports (dénutrition, alcoolisme chronique). Une hyperkaliémie induit un risque d'arythmies pouvant être fatales.

---

## Dermatologie

- **Minoxidil** topique (en Belgique : Alopexy et Minoxidil Biorga) : hypertrichose chez des nourrissons exposés involontairement  
Suite à l'évaluation des données disponibles relatives à la sécurité du minoxidil en formulation topique, le PRAC a conclu que [le RCP et la notice](#) de ces médicaments devaient être mis à jour. Des cas d'hypertrichose ont été signalés chez des nourrissons à la suite d'un contact cutané avec des zones traitées par du minoxidil topique chez un patient (soignant). L'hypertrichose était réversible, en quelques mois, lorsque les enfants n'étaient plus exposés au minoxidil. Il convient donc d'éviter tout contact entre les enfants et les sites d'application du minoxidil.
- **Glycopyrronium** crème (en Belgique : Axhidroks) : nouvelle spécialité  
Le [CBIP](#) a annoncé la mise sur le marché de la crème Axhidroks indiquée dans le traitement topique de l'hyperhidrose axillaire primaire sévère chez l'adulte (synthèse du RCP). Bien qu'il s'agisse d'une administration cutanée, des effets anticholinergiques ne sont pas exclus.
- **Difélikéfaline** (en Belgique : ▼Kapruvia) : nouvelle spécialité  
Le [CBIP](#) a annoncé la mise sur le marché du ▼Kapruvia indiqué dans le traitement du prurit modéré à sévère associé à la maladie rénale chronique chez les patients adultes sous hémodialyse (synthèse du RCP). La difélikéfaline, un agoniste spécifique des récepteurs opioïdes kappa, expose aux effets indésirables suivants : somnolence et paresthésies (1-10 %), troubles gastrointestinaux, vertiges, confusion. Malgré sa faible pénétration théorique au niveau du système nerveux central, certains effets indésirables laissent penser qu'un passage est possible. Les données actuelles ne permettent pas de savoir si la difélikéfaline expose aux autres effets indésirables classiques des opioïdes (y compris la dépendance).
- **Corticostéroïdes topiques** (en Belgique : nombreuses spécialités) : rappel des effets indésirables graves, y compris de réactions de rebond (ou sevrage)  
En Grande-Bretagne, l'agence des médicaments [MHRA](#) a publié une communication rappelant que les corticostéroïdes topiques peuvent présenter des risques importants, en particulier en cas d'utilisation prolongée de préparations puissantes (et très puissantes). La MHRA a exigé que les notices des corticostéroïdes topiques mentionnent des informations sur leur puissance afin de simplifier les conseils aux patients.  
Dans son communiqué, la MHRA a notamment rappelé que des cas de réactions cutanées ont été signalés par des utilisateurs de stéroïdes topiques au long cours lors de l'arrêt du traitement. Il s'agit notamment de rougeurs intenses, de picotements et de brûlures de la peau qui peuvent s'étendre au-delà de la zone traitée initialement. La fréquence exacte ne peut être déterminée, mais les réactions sont estimées rares. En cas d'utilisation d'un stéroïde topique sur différentes zones du corps, il convient de s'assurer que la puissance du stéroïde est appropriée pour la zone du corps concernée. Les patients doivent demander un avis médical avant d'utiliser un stéroïde topique sur une nouvelle zone du corps, car certaines zones peuvent nécessiter un stéroïde topique différent.  
La MHRA a également évoqué les effets systémiques possibles (inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien, syndrome de Cushing).  
En Belgique, les RCP et notices des corticostéroïdes topiques ne précisent pas systématiquement leur puissance. Le [Répertoire commenté des médicaments du CBIP](#) établit le classement suivant :
  - préparations très puissantes : clobétasol propionate (Clarelux, Clobex, Dermovate), bétaméthasone dipropionate (Diprosone) ;
  - préparations puissantes : bétaméthasone valérate (Betnelan-V), mométasone furoate (Elocom), hydrocortisone butyrate (Locoid) ;
  - préparations moyennement puissantes : triamcinolone acétonide (Delphi) ;
  - préparations peu puissantes : hydrocortisone acétate (Conforma Hydrocortisone, Pannocort), hydrocortisone (Cremicort-H).

- **Chlorhexidine** à usage cutané, indiquée pour la désinfection cutanée, et associations à dose fixe pertinentes (en Belgique : plusieurs spécialités) : lésion cornéenne persistante et déficience visuelle significative

Dans le cadre d'un signal de pharmacovigilance, le [PRAC](#) a évalué les données disponibles et a conclu que le RCP et la notice des médicaments contenant de la chlorhexidine devaient être mis à jour afin d'y mentionner les effets indésirables suivants : érosion cornéenne, lésion épithéliale/lésion cornéenne, déficience visuelle significative permanente. Ces médicaments ne doivent pas entrer en contact avec l'œil. Des cas graves de lésion cornéenne persistante, pouvant nécessiter une greffe cornéenne, ont été signalés à la suite d'une exposition oculaire accidentelle à des médicaments contenant de la chlorhexidine malgré la prise de mesures de protection des yeux en raison de la migration de la solution au-delà de la zone de préparation chirurgicale prévue. Lors de l'application, il convient de faire preuve d'une extrême prudence afin de s'assurer que la solution ne migre pas au-delà du site d'application prévu dans les yeux. Des précautions particulières doivent être prises chez les patients anesthésiés qui ne sont pas en mesure de signaler immédiatement une exposition oculaire. Si de la solution de chlorhexidine entre en contact avec les yeux, il faut rincer rapidement et soigneusement avec de l'eau. Il convient de demander conseil à un ophtalmologue.

- **Rétinoïdes oraux** (en Belgique : acitrétine, ▼Neotigason▼, et isotrétinoïne, ▼Roaccutane▼ et [autres spécialités](#)) : rappel des restrictions pour prévenir l'exposition pendant la grossesse  
Des grossesses continuent à survenir chez les femmes traitées par des rétinoïdes oraux, médicaments hautement tératogènes. En vue d'améliorer le niveau d'adhésion aux mesures du programme de prévention de la grossesse (PPP, Pregnancy Prevention Program) pour les rétinoïdes oraux, le PRAC a recommandé la distribution d'une [DHPC](#) rappelant qu'ils doivent être utilisés conformément aux conditions du PPP pour toutes les femmes en âge de procréer. Ces médicaments sont strictement contre-indiqués chez la femme enceinte. Le PPP des rétinoïdes oraux est notamment téléchargeable à partir de la [base de données des médicaments en ligne de l'AFMPS](#) (matériel RMA ▼, Risk Minimisation Activities).

---

## Ophtalmologie

- **Diclofénac topique** (en Belgique : Dicloabak)  
Voir ostéo-articulaire
- **Brimonidine tartrate + timolol maléate** (en Belgique : Combigan) : risque d'opacité de la cornée  
Au Japon, [l'agence PMDA](#) a annoncé la mise à jour des notices des médicaments contenant du brimonidine tartrate et du timolol maléate afin d'y mentionner qu'une opacité de la cornée avec néovascularisation peut survenir. Les patients doivent être surveillés attentivement. Ils doivent consulter immédiatement leur médecin en cas de symptômes subjectifs tels que l'hyperémie, la baisse de l'acuité visuelle ou une vision floue.
- **Lévofloxacine + dexaméthasone ophtalmique** (en Belgique : Ducessa) : nouvelle spécialité  
Le [CBIP](#) a annoncé la mise sur le marché de la nouvelle spécialité Ducessa. Ducessa a pour indication la prévention et le traitement des infections associées à la chirurgie de la cataracte chez l'adulte. Les corticostéroïdes administrés par voie ophtalmique augmentent le risque d'élévation de la pression intra-oculaire.

---

## Oto-rhino-laryngologie

- **Pseudoéphédrine**: nouveaux effets indésirables cérébrovasculaires graves  
Suite à l'observation de cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) et de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (RCVS) venant de notifications spontanées et de la littérature, [le PRAC](#) a recommandé une mise à jour du RCP et de la notice des médicaments contenant de la pseudoéphédrine à usage oral. Une contre-indication en cas d'hypertension grave ou incontrôlée et en cas de maladie ou d'insuffisance rénale grave (aiguë ou chronique) a été ajoutée, ainsi qu'un avertissement indiquant la nécessité d'arrêter immédiatement la pseudoéphédrine et de contacter un médecin en cas de symptômes alarmants : céphalées brusques ou de type « coup de tonnerre », nausées,



vomissements, confusion, convulsions et/ou de troubles visuels. Une [DHPC](#) a été distribuée afin d'informer les professionnels de la santé de ces nouveaux risques. Le CBIP maintient son point de vue selon lequel la balance bénéfices-risques des vasoconstricteurs à usage oral est négative.

- **Paracétamol + pseudoéphédrine** (en Belgique : Sinutab, Parasineg et Therafixx-CapitaNasal) : risque d'abus

Le PRAC a évalué les dernières données de sécurité relatives à l'association paracétamol et pseudoéphédrine. Il en a conclu qu'une [mise à jour du RCP et des notices](#) de ces médicaments était nécessaire afin d'y ajouter un avertissement concernant le risque d'abus. La section 4.4 a été modifiée pour avertir que l'augmentation des doses peut, à terme, entraîner une toxicité et que l'utilisation continue peut conduire à une tolérance entraînant un risque accru de surdosage. La dose maximale et la durée de traitement recommandées ne doivent pas être dépassées.

---

## Anesthésie

- **Propofol** (en Belgique : Diprivan, Propofol B.Braun et Propolipid) : hépatite et insuffisance hépatique

Dans le cadre de signaux de pharmacovigilance, après avoir analysé les données disponibles, le [PRAC](#) a recommandé la mise à jour des informations du RCP et de la notice du propofol afin d'ajouter l'hépatite et l'insuffisance hépatique aiguë parmi les effets indésirables. Les patients qui ont été exposés au propofol devraient être attentifs aux symptômes qui peuvent inclure un jaunissement de la peau et des yeux, des démangeaisons, une urine de couleur foncée, des douleurs à l'estomac et une sensibilité hépatique (se traduisant par une douleur de la partie supérieure droite de l'abdomen), avec parfois une perte d'appétit.

- **Thiopental** (en Belgique : Thiopental Sodium Panpharma, auparavant Pentothal) : de nouveau disponible sur le marché belge

Le [CBIP](#) a annoncé le retour sur le marché du thiopental. Il a pour indication l'anesthésie générale, les troubles convulsifs réfractaires et la réduction de la pression intracrânienne. Il est aussi utilisé off-label dans le cadre de l'euthanasie.

- **Rémimazolam** (en Belgique : ▼Byfavo) : nouvelle spécialité

Le [CBIP](#) a annoncé la mise sur le marché du Byfavo. Il a pour indication la sédation procédurale chez l'adulte. Les effets indésirables les plus fréquents sont l'hypotension, la dépression respiratoire, les céphalées, les vertiges, la bradycardie, les nausées et les vomissements. Le rémimazolam influence aussi l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

- **Rocuronium/sugammadex** : réaction allergique sévère

Le [Lareb](#) a reçu un rapport de réaction allergique potentiellement mortelle chez un patient ayant reçu du sugammadex à la fin d'une opération visant à arrêter l'effet myorelaxant du rocuronium. Le complexe formé par le rocuronium et le sugammadex peut causer une réaction allergique sévère. Les RCP des médicaments contenant du rocuronium ou du sugammadex mentionnent bien que ces substances peuvent provoquer une réaction allergique, mais elles n'indiquent pas que le complexe sugammadex/rocuronium peut également provoquer une réaction allergique, même chez des patients qui ne sont pas allergiques à l'une ou à l'autre substance séparée. En cas de réaction allergique après l'administration de ces deux substances, il est donc important de tester l'hypersensibilité aux agents individuels mais aussi au complexe sugammadex/rocuronium.

- **Lidocaïne + tétracaïne crème** (en Belgique : Pliaglis) : nouvelle formulation

Le [CBIP](#) a annoncé que l'association de lidocaïne et de tétracaïne, deux anesthésiques locaux, existe maintenant sous forme de crème. Le Pliaglis a pour indication l'anesthésie cutanée locale avant intervention dermatologique (synthèse du RCP). L'application ne doit

jamais se faire avec les doigts mais à l'aide d'un instrument plat. Le contact avec les yeux doit être évité (risque de lésions de la cornée).

---

## Agents de diagnostic

- **Ioversol** (en Belgique : Optiray), **iohexol** (en Belgique : Omnipaque), **iopromide** (en Belgique : Ultravist), **iodixanol** (en Belgique : Visipaque), **esters iodés** (en Belgique : Lipiodol Ultra Fluide) : hypothyroïdie chez les enfants de moins de trois ans  
Dans le cadre d'un examen d'innocuité, [Santé Canada](#) a conclu qu'il existe un risque potentiel d'hypothyroïdie associé à l'utilisation des produits de contraste iodés (PCI) chez les enfants de moins de trois ans. Un jeune âge, un très faible poids à la naissance, la prématurité et la présence de troubles cardiaques ou d'autres problèmes de santé, notamment ceux exigeant une admission aux soins intensifs, sont associés à un risque accru d'hypothyroïdie après une exposition à des PCI.
- **Acide gadotérique formulations IV et intravasculaires** (en Belgique : Clariscan et Dotarem), **gadoxétate disodique** (en Belgique : Primovist), **acide gadobénique** (en Belgique : MultiHance), **gadobutrol** (en Belgique : Gadovist) : utilisation pendant la grossesse et dangers de la voie intratéchale (pour l'acide gadotérique, l'acide gadobénique et le gadobutrol)  
Le PRAC a évalué les dernières données relatives à l'utilisation de produits de contraste contenant du gadolinium pendant la grossesse. Les RCP de ces médicaments doivent désormais mentionner que les données sur leur utilisation chez la femme enceinte sont limitées. Le gadolinium peut traverser la barrière placentaire. On ignore si l'exposition au gadolinium est associée à des effets indésirables chez le fœtus.

D'autre part, pour les formulations IV et intravasculaires d'[acide gadotérique](#), pour l'[acide gadobénique](#), le [gadobutrol](#), le PRAC a conclu qu'il était nécessaire de mettre à jour le RCP de ces médicaments afin de mentionner qu'ils ne doivent pas être utilisés par voie intrathécale. Des cas graves, pouvant engager le pronostic vital et ayant entraîné la mort dans certains cas, principalement caractérisés par des réactions neurologiques (telles que coma, encéphalopathie, convulsions), ont été rapportés lors de l'administration intrathécale.

---

## Médicaments divers

- **Olipudase alfa** (en Belgique : ▼Xenposyme▼) : nouvelle spécialité  
Le [CBIP](#) a annoncé la mise sur le marché de ▼Xenposyme▼. Il s'agit d'un médicament orphelin qui a pour indication le traitement enzymatique substitutif des manifestations non neurologiques du déficit en sphingomyélinase acide (Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) de type B et A/B chez les patients pédiatriques et adultes (synthèse du RCP). Pour ce médicament, du matériel Risk Minimization Activities (RMA▼) est à disposition des professionnels de la santé et des patients.
- **Pégunigalsidase alfa** (en Belgique : ▼Elfabrio) : nouvelle spécialité  
Le [CBIP](#) a annoncé la mise sur le marché de l'▼Elfabrio, indiqué dans la maladie de Fabry.
- **Onasemnogène abéparovec** (en Belgique : ▼Zolgensma▼) : hépatotoxicité et microangiopathie thrombotique  
Considérant les données disponibles sur l'hépatotoxicité, la microangiopathie thrombotique (MAT) et la thrombopénie issues des études cliniques, de la littérature et des notifications spontanées, le PRAC a conclu que le RCP du médicament contenant de l'onasemnogène abéparovec devait être mis à jour.  
Le [RCP](#) du ▼Zolgensma▼ mentionne désormais que des données issues d'une étude menée chez un petit nombre d'enfants pesant  $\geq 8,5$  kg à  $\leq 2$  1 kg (âgés d'environ 1,5 à 9 ans) indiquent :
  - une fréquence d'augmentation d'ASAT ou d'ALAT (chez 23 patients sur 24) plus élevée par rapport aux fréquences d'augmentation d'ASAT/ALAT observées dans d'autres études chez les patients  $< 8.5$  kg (chez 31 patients sur 99) ;

- une fréquence de thrombopénie (chez 20 patients sur 24) plus élevée par rapport aux fréquences de thrombopénies observées dans d'autres études chez les patients < 8.5 kg (chez 22 patients sur 99).

Concernant la MAT, il est désormais précisé que plusieurs cas ont été rapportés avec l'onasemnogène abéparavec.

La thrombopénie étant une caractéristique clé de la MAT, la numération plaquettaire doit être étroitement contrôlée pendant les **trois** premières semaines suivant la perfusion puis à intervalles réguliers.

- **Vutrisiran** (en Belgique : ▼Amvuttra) : nouvelle spécialité

Le [CBIP](#) a annoncé la mise sur le marché de la nouvelle spécialité ▼Amvuttra. ▼Amvuttra a pour indication le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine chez les adultes avec une polyneuropathie de stade 1 ou 2 (synthèse du RCP).

- **Ivacaftor** (en Belgique : Kalydeco), **ivacaftor + tezacaftor** (en Belgique : Symkevi) et **lumacaftor + ivacaftor** (en Belgique : Orkambi) : dépression et nouvelles données sur l'allaitement

Suite à l'évaluation des dernières données de sécurité, notamment des cas provenant de notifications spontanées, le PRAC a recommandé la mise à jour des RCP et des notices des médicaments contenant de [l'ivacaftor](#), [l'association fixe ivacaftor + tezacaftor](#) ou [l'association fixe lumacaftor + ivacaftor](#).

Des cas de dépression (incluant idées suicidaires et tentatives de suicide) ont été rapportés, ils sont généralement apparus au cours des trois mois suivant l'instauration du traitement et chez des patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques. Une amélioration des symptômes a été observée dans certains cas après une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement. Les patients (et aidants) doivent être avertis de la nécessité d'être attentifs à l'apparition d'une humeur dépressive, de pensées suicidaires ou de modifications inhabituelles du comportement et de prendre immédiatement avis auprès du médecin en cas de survenue de ces symptômes.

D'autre part, la section consacrée à l'allaitement a été modifiée afin de refléter que des données limitées montrent une excrétion de l'ivacaftor (ainsi que du tezacaftor et du lumacaftor) dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Le conseil général est inchangé : une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

# VIG-news

Pour toutes vos questions et suggestions : **ADR@afmps.be**

Si vous ne souhaitez plus recevoir ce bulletin d'information, il vous suffit d'envoyer un e-mail à cette adresse.

A propos du VIG-news

Le VIG-news est une newsletter électronique semestrielle destinée aux professionnels de la santé, rédigée par la division Vigilance de l'AFMPS. Le VIG-news présente une sélection de récents communiqués de pharmacovigilance émanant de différentes sources.

Symboles utilisés

▼: « black triangle drug » = médicament à base d'un nouveau principe actif ou nouveau médicament biologique, pour lequel une attention particulière est demandée en ce qui concerne les effets indésirables. Ce symbole ▼ est mentionné durant les cinq premières années qui suivent la commercialisation du médicament.

▼: Risk Minimization Activities (RMA) = activités additionnelles de minimisation des risques, telles que du matériel éducatif et des brochures, imposées par l'autorité qui octroie l'AMM

A propos de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS)

L'AFMPS est, depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2007, l'autorité compétente en Belgique en matière de médicaments et de produits de santé. Son rôle est de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments et des produits de santé en développement clinique et sur le marché. Dans l'intérêt de la Santé publique, l'AFMPS veille à ce que la population dispose des médicaments et des produits de santé dont elle a besoin.

ADR : Adverse Drug Reaction  
AFMPS : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé  
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien  
ALAT : alanine aminotransférase  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (autorité compétente en matière de médicaments en France)  
AOD : anticoagulants oraux directs  
ASAT : aspartate aminotransférase  
ASMD : Acid Sphingomyelinase Deficiency, déficit en sphingomyélinase acide  
ATRA : all-trans rétinoïc acid, acide tout-trans rétinoïque  
BE : commercialisé en Belgique  
BELpREG : BELgian pregnancy REGISTER  
BMJ : British Medical Journal  
BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive  
CAR-T : Chimeric Antigenic Receptor – T  
CBIP : Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique, asbl  
CFTR : cystic fibrosis transmembrane conductance regulator  
CGRP : calcitonin gene-related peptide  
CHC : contraceptif hormonal combiné  
CMDh : Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures  
CMV : cytomegalovirus  
CNK : code nationa(l)e kodenummer  
CSI : corticostéroïde à inhaler  
CYP : cytochrome P450  
DHPC : Direct Healthcare Professional Communication (communication directe aux professionnels de la santé)  
DILI : Drug Induced Liver Injury  
DMO : densité minérale osseuse  
DPG : dysfonctionnement primaire du greffon  
DRESS : Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms  
DXA : double rayon X  
EEG : électroencéphalogramme  
EMA : European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)  
FDA : Food and Drug Administration des Etats-Unis  
FVM : fractures vertébrales multiples  
5-FU : 5-fluorouracil  
GLP-1 : glucagon-like-peptide-1  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HCT : hydrochlorothiazide  
HRS-1 : syndrome hépato-rénal de type 1  
ICANS : Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome  
IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine  
IL-17 : interleukine-17  
INR : International Normalized Ratio  
ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine  
JAK : janus kinases  
Lareb : Centre de Pharmacovigilance des Pays-Bas  
LDL : low density lipoproteins  
LEMP : leucoencéphalopathie multifocale progressive  
MAT : microangiopathie thrombotique  
MHRA : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (Royaume-Uni)  
MTEV : maladie thromboembolique veineuse  
NET : nécrolyse épidermique toxique  
NTI : néphrite tubulo-interstitielle  
NVIC : Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (Pays-Bas)  
17-OHPC : caproate de 17-hydroxyprogestérone  
P-gp : glycoprotéine P  
PCI : produit de contraste iodé  
PEAG : pustulose exanthématique aiguë généralisée  
PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Japan)  
PPP : Pregnancy Prevention Program  
PPV 23 : vaccin polysaccharidique contre les pneumocoques 23-valent  
PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee  
PRES : posterior reversible encephalopathy syndrome, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible  
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit  
RCVS : reversible cerebral vasoconstriction syndrome, syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible  
RCT : randomized controlled trial  
RMA : Risk Minimisation Activities  
SCAR : Serious Cutaneous Adverse Reaction  
SLGT2 : co-transporteur sodium-glucose de type 2  
SSJ : syndrome de Stevens-Johnson  
TEV : thromboembolie veineuse  
UE : Union européenne  
VIH : virus de l'immunodéficience humaine