

## Pharmacovigilance

### Pharmacovigilance active

24.10.2023

Cette édition du VIG-news présente une sélection de communiqués de pharmacovigilance émanant de différentes sources, publiés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2023 et le 30 juin 2023.

Vous trouverez les dernières informations dans la rubrique Actualité sur la [page d'accueil du site web de l'AFMPS](#). Au moment de la publication du VIG-news, certaines modifications du résumé des caractéristiques de produit (RCP) et de notice demandées par les autorités compétentes 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.

Chaque année, pendant une semaine, les autorités compétentes des médicaments du monde entier, partagent simultanément une campagne sur leurs canaux de médias sociaux, avec le hashtag **#MedSafetyWeek**. La campagne 2023 se déroulera du 6 au 12 novembre sur le thème « Qui peut signaler ? » : comment les patients et les professionnels de la santé contribuent à la pharmacovigilance. N'hésitez pas à partager le matériel de campagne !

L'AFMPS a publié une [rubrique Questions et réponses](#) sur la notification des effets indésirables suspectés. Cette rubrique est destinée au grand public. Vous avez une question qui ne s'y trouve pas ? Envoyez-la nous à [ADR@afmps.be](mailto:ADR@afmps.be).

L'AFMPS a développé une application visant à communiquer sur la **disponibilité des médicaments** : [PharmaStatut](#). PharmaStatut informe sur les médicaments autorisés qui sont commercialisés en Belgique et les médicaments qui étaient commercialisés jusqu'il y a peu. L'application précise si des médicaments sont nouveaux sur le marché, s'ils sont temporairement indisponibles ou si leur commercialisation est interrompue ou définitivement arrêtée. Chacun peut vérifier la disponibilité d'un médicament et s'inscrire pour être informé de la disponibilité d'un médicament spécifique.

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

# Pharmacovigilance

## Pharmacovigilance active

Sélection de communiqués de  
pharmacovigilance

### Index/Sommaire

---

[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](#)

---

[Ophtalmologie](#)

---

[Oto-rhino-laryngologie](#)

---

[Anesthésie](#)

---

[Médicaments divers](#)

---

[Autre](#)

# Pharmacovigilance

## Pharmacovigilance active

### Sélection de communiqués de pharmacovigilance

#### Système cardio-vasculaire

- **IECA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) et sartans (antagonistes de l'angiotensine II) :** risque chez les femmes en âge de procréer  
[L'agence sanitaire japonaise \(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA\)](#) a informé de la mise à jour des notices des médicaments contenant l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les préparations contenant un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II afin d'y inclure un avertissement concernant le risque nocif de ces médicaments pour le fœtus et le nouveau-né lorsqu'ils sont administrés à une femme enceinte. Les femmes en âge de procréer ne doivent recevoir ce médicament que si les bénéfices thérapeutiques sont considérés comme supérieurs aux risques potentiels. L'absence de grossesse doit être confirmée en début de traitement et périodiquement. Lorsqu'une grossesse est détectée, l'administration de ce médicament doit être interrompue. En Belgique, le RCP de ces produits précise déjà que l'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4), et que l'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA est contre-indiquée aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).
- **Finérénone (en Belgique : ▼Kerendia) : nouvelle spécialité**  
▼Kerendia est indiqué pour le traitement de l'insuffisance rénale chronique de stade 3 et 4 avec albuminurie associée à un diabète de type 2 chez l'adulte ([Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique, CBIP](#)). Il s'agit d'un agoniste non stéroïdien des récepteurs des minéralocorticoïdes. La finérénone appartient à la même classe de médicaments que la spironolactone et l'éplérénone (qui sont également des antagonistes des minéralocorticoïdes, mais stéroïdiens), et expose donc

principalement à un risque fréquent d'hyperkaliémie ( $\geq 10\%$ ), et à un risque d'interactions avec d'autres médicaments épargneurs de potassium, qu'il convient de monitorer. Les autres effets indésirables les plus fréquents sont l'hyponatrémie, l'hypotension (légère à modérée), le prurit, et la diminution du débit de filtration glomérulaire. La place exacte de la finérénone dans la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique chez le patient diabétique reste à préciser, en particulier par rapport aux gliflozines, mais les premiers résultats sont encourageants ([CBIP](#)).

- **Statines : myasthénie grave et myasthénie oculaire**  
Sur base des données disponibles issues de la littérature et d'EudraVigilance, [le Pharmacovigilance Risk Assessment Committee \(PRAC\)](#) a décidé qu'une mise à jour du RCP et de la notice des médicaments à base de statines était nécessaire. La myasthénie grave et la myasthénie oculaire seront désormais listés parmi les réactions indésirables neurologiques et oculaires en section 4.8 du RCP. Une mise en garde sera également ajoutée en section 4.4, signalant que dans certains cas il a été rapporté que les statines peuvent induire de novo ou aggraver une myasthénie préexistante ou une myasthénie oculaire. Le traitement doit être interrompu en cas d'aggravation des symptômes. Des récurrences lors de la (ré)administration de la même statine ou d'une statine différente ont été rapportées. Tous les médicaments contenant l'atorvastatine, la pravastatine, la lovastatine, la fluvastatine, la simvastatine, la rosuvastatine et la pitavastatine, seuls ou en association, sont concernés.
- **Diltiazem (en Belgique : Progor, Tildiem, Diltiazem EG) : nouveaux effets indésirables et interaction**  
Suite à la revue périodique des données de sécurité du diltiazem, [le PRAC a recommandé](#) la mise à jour du RCP et de

la notice des médicaments contenant du diltiazem pour les raisons suivantes.

- Au vu des données disponibles issues de la littérature et de rapports de cas spontanés incluant dans certains cas une étroite relation temporelle, et un effet positif à l'arrêt et/ou à la reprise du médicament, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre le diltiazem et **le lupus-like syndrome** constitue au minimum une possibilité raisonnable.
- Au vu des données disponibles dans la littérature et considérant un mécanisme d'action possible, le PRAC a conclu qu'une relation causale était possible entre le diltiazem et **l'interaction avec le lomitapide** (non commercialisé en Belgique).
- Compte tenu des données disponibles dans la littérature, les rapports spontanés et un mécanisme plausible, le PRAC considère qu'une relation causale entre le diltiazem et **l'insuffisance rénale secondaire** à une diminution de la perfusion rénale chez les patients présentant une fonction ventriculaire gauche réduite, une bradycardie sévère ou une hypotension sévère est au moins une possibilité raisonnable.
- Compte tenu des données disponibles issues de la littérature et de rapports spontanés, et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le risque de **lésion rénale aiguë** secondaire à l'hypotension lors d'un surdosage en diltiazem, est considéré comme possible par le PRAC.

Par conséquent, le RCP (sections 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 et 4.9) et la notice (sections 2, 3 et 4) des produits contenant le diltiazem seront modifiés afin d'y refléter ces nouvelles données.

---

## Sang et coagulation

- **Crizanlizumab** (non commercialisé en Belgique : ▼Adakveo) : révocation en raison d'un manque d'efficacité thérapeutique  
Une **DHPC** a été distribuée.

---

## Système gastro-intestinal

- **Mésalazine** (en Belgique : Asamovon, Claversal, Colitofalk, Mesalazine Teva, Mezavant, Pentasa) : réactions

## indésirables cutanées graves et syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

La PMDA a publié une [révision](#) des notices des médicaments contenant de la mésalazine. Désormais, il devra y être mentionné qu'une nécrolyse épidermique toxique (NET) et un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) peuvent survenir lors d'un traitement par mésalazine. D'autre part, il devra également être mentionné qu'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (ou syndrome DRESS, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) est un effet indésirable possible. Les symptômes initiaux du syndrome DRESS sont une éruption cutanée et une pyrexie, suivis de graves symptômes d'hypersensibilité retardée, d'une insuffisance hépatique, du gonflement des ganglions lymphatiques, d'une augmentation des globules blancs, d'une éosinophilie et de l'apparition de lymphocytes atypiques. Les symptômes s'accompagnent souvent d'une réactivation virale, comme pour le virus de l'herpès type 6 (HHV-6). Les symptômes peuvent survenir même après l'arrêt de l'administration de mésalazine.

En Belgique, les RCP et les notices des médicaments contenant de la mésalazine signalent le risque de NET, SSJ et DRESS. Ces effets indésirables sont également [associés à d'autres médicaments](#), dont la sulfasalazine (dans la même classe thérapeutique que la mésalazine).

- **Inhibiteurs de la pompe à protons (en Belgique : nombreuses spécialités) : analyse du risque de surmortalité**  
[Le CBIP a analysé](#) une nouvelle publication qui, sur base de deux études observationnelles, n'a pas montré de lien entre la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et une surmortalité. Suite à cette analyse, le CBIP souligne l'importance de corriger certains biais. En effet, ces résultats rassurants ont été obtenus en appliquant une correction pour un biais spécifique (le « biais protopathique »), non pris en compte lors de précédentes études observationnelles ayant trouvé une augmentation de mortalité sous IPP. La nouvelle publication confirme par contre un lien entre la prise d'IPP et la survenue de décès d'origine rénale.

Les IPP sont utiles pour plusieurs indications. Il est important d'envisager une pathologie sévère sous-jacente (digestive ou extra-digestive). Leur usage à long terme est à éviter.

- **Mébévérine** (en Belgique : Duspatalin) : céphalées et sensations vertigineuses  
En Belgique, la mébévérine est indiquée chez les adultes et les adolescents à partir de douze ans pour le traitement symptomatique des douleurs et des crampes abdominales, des troubles intestinaux et de l'inconfort intestinal associés au syndrome du côlon irritable. Dans un [rapport](#), le centre de pharmacovigilance néerlandais (Lareb) signale avoir reçu, jusqu'au 1er mars 2023, 30 notifications de céphalées et 23 notifications de sensations vertigineuses lors de l'utilisation de la mébévérine. D'autres sources d'information décrivent aussi ces effets indésirables. Aux Pays-Bas, dans le courant de l'année 2023, le RCP et la notice des médicaments à base de mébévérine seront mis à jour afin d'y inclure ces effets indésirables.
- **Dompéridone** (en Belgique : Motilium et génériques) et **métoclopramide** (en Belgique : Primperan) : signal de risque d'accident vasculaire cérébral (AVC)  
[Le CBIP a analysé](#) une récente étude observationnelle française qui suggère une association entre la prise récente des antiémétiques anti-dopaminergiques dompéridone, métoclopramide ou métopimazine (non disponible en Belgique) et une hospitalisation pour un premier accident vasculaire cérébral (AVC). La conception de l'étude observationnelle ne permet pas de conclure s'il y a un lien causal. Le CBIP rappelle l'importance de poser soigneusement les indications de ces médicaments, certainement chez les patients vulnérables.

---

## Système respiratoire

- **Tézépelumab** (en Belgique : ▼Tezpire) : nouvelle spécialité  
▼Tezpire est indiqué dans le traitement de fond additionnel de l'asthme sévère non contrôlé malgré un corticostéroïde inhalé à forte dose associé à un autre traitement chez l'adulte et l'enfant à partir de douze ans (synthèse du RCP).

Les effets indésirables les plus fréquents sont : pharyngite, éruption cutanée, arthralgie et réaction au site d'injection. Dans les études observationnelles, des événements cardiaques graves (entre autres AVC et décompensation cardiaque) se sont plus fréquemment produits dans le groupe sous tézépelumab que sous placebo. Les patients doivent être avertis des signes évocateurs d'un problème cardiaque. On ne sait pas encore si, comme les inhibiteurs d'interleukines, il pourrait exposer à un risque de cancers ([03.2023 - CBIP](#)).

---

## Système hormonal

- **Dulaglutide** (en Belgique : Trulicity) : extension de l'indication  
Dans les [Folia de mai 2023](#), le CBIP informe que le dulaglutide (Trulicity), utilisé dans le diabète de type 2 de l'adulte, a reçu une extension d'indication pour utilisation chez les enfants à partir de l'âge de dix ans (en monothérapie ou en association avec d'autres traitements). Cette extension d'indication repose sur une petite étude menée chez des enfants de 10 à 18 ans, chez qui l'utilisation du dulaglutide pendant 26 semaines a permis de réduire l'HbA1c versus placebo. Contrairement à ce qui a été démontré chez l'adulte, cette étude n'a pas mis en évidence d'effet sur le poids des adolescents. Le profil d'innocuité est similaire à celui des adultes. Le CBIP estime que la possibilité d'élargir l'offre thérapeutique dans cette population est intéressante, mais indique le manque de données d'efficacité et de sécurité à plus long terme dans cette population, ainsi que de données sur la prévention des complications micro et macro-vasculaires.
- **Desmopressine** : MINURIN 0.1mg/ml solution pour pulvérisation nasale (produit espagnol importé) : mises en garde sur le risque potentiel d'arythmie et de toxicité sur la reproduction résultant de l'exposition à l'excipient chlorobutanol. Une [DHPC](#) a été distribuée.
- **Hormones thyroïdiennes** : hypothyroïdie et usage rationnel des hormones thyroïdiennes

Le [CBIP](#) a publié la revue de la littérature réalisée pour la réunion de consensus de l'Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI) « Prise en charge de l'hypothyroïdie et usage rationnel des hormones thyroïdiennes », tenue en novembre 2022. Elle est disponible en [version complète](#) (en anglais) ou sous forme de [résumé](#) (en français).

- **Sémaglutide** (en Belgique : Ozempic) : [rappel de l'indication et nouveaux effets indésirables](#)

Dans les [Folia d'avril 2023](#), le CBIP informe que le sémaglutide injectable a obtenu en mars 2022 l'autorisation de l'Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency, EMA) pour l'indication « traitement de l'obésité » et devrait prochainement être commercialisé en Belgique sous le nom de spécialité Wegovy. La dose est plus élevée que celle utilisée dans le diabète de Type 2.

À ce jour, en l'absence de commercialisation de cette spécialité, un usage off-label de cette molécule est constaté, et concerne le détournement de l'Ozempic chez des personnes non diabétiques dans un objectif de perte de poids.

Les données de sécurité d'usage à long terme des analogues du GLP-1, à des doses plus élevées que dans le traitement du diabète, et dans des populations plus diversifiées, sont encore limitées, ce qui justifie la prudence. Des effets indésirables rares mais sévères ont été décrits avec le sémaglutide (pancréatites aiguës, troubles biliaires, occlusions intestinales, cancers de la thyroïde ...).

L'[ANSM](#) et le [Lareb](#) ont également publié des rappels de l'indication et des mises en garde concernant l'utilisation off-label de l'Ozempic.

Par ailleurs, dans le cadre de l'évaluation des données périodiques de sécurité de l'Ozempic, le [PRAC](#) a décidé de modifier les RCP et notices des produits contenant du sémaglutide, afin d'y inclure les effets indésirables « vidange gastrique retardée » et « dysgueusie ». Une relation causale a en effet été considérée comme une possibilité raisonnable entre ces effets indésirables et les médicaments contenant du sémaglutide, sur base des données

disponibles issues des rapports spontanés et des essais cliniques.

- **Gel de testostérone** (en Belgique : Androgel et Testarzon) : [risque de transfert accidentel aux enfants](#)  
[Le Medicines and Healthcare products Regulatory Agency du Royaume-Uni \(MHRA\)](#) a reçu une nouvelle notification de puberté précoce et d'hypertrophie génitale chez un enfant qui était en contact physique étroit avec un adulte utilisant de la testostérone topique. Pour réduire ce risque, il est conseillé aux patients de se laver les mains après l'application de testostérone topique, de couvrir le site d'application avec des vêtements après que le gel ait séché, et de laver le site d'application avant tout contact physique avec un autre adulte ou un enfant. En Belgique, ces recommandations sont incluses dans les RCP et notices de tous les médicaments à base de gel de testostérone.

---

## Gynéco-obstétrique

- **Norgestimate + éthinylestradiol** (en Belgique : Cibel) : [nouvelle spécialité](#)  
La spécialité Cibel est une association estroprogestative monophasique de deuxième génération associant l'éthinylestradiol au dosage de 35 µg et le norgestimate, un progestatif de deuxième génération. Cette association a déjà été commercialisée en Belgique pendant de nombreuses années sous un autre nom de spécialité (Cilest). Cibel a pour indication la contraception féminine. Son profil d'innocuité est comparable à celui des associations contenant du lévonorgestrel, qui sont les associations estroprogestatives les moins à risque de thromboembolie veineuse ([CBIP](#)).
- **Clomifène citrate** (en Belgique : Clomid) : [troubles visuels graves](#)  
Une [DHPC](#) a été distribuée.
- **DIU au lévonorgestrel Mirena** : [durée d'utilisation prolongée](#)  
La durée d'utilisation autorisée pour le Mirena dans le cadre de la contraception est prolongée jusqu'à huit ans. Une étude menée chez des femmes porteuses du Mirena pendant 6 à 8 ans a montré une efficacité contraceptive similaire à celle obtenue les 5 premières



années. Dans ses autres indications (ménorragies et protection contre l'hyperplasie endométriale lors d'un traitement estrogénique de substitution), la durée d'utilisation reste de cinq ans ([CBIP](#)).

- **Nystatine** (en Belgique : Skandyra) : nouvelle spécialité

La nystatine existe déjà sous forme de suspension à usage buccal et oral pour le traitement des candidoses buccales et intestinales. Une nouvelle forme de nystatine est aujourd'hui commercialisée sous forme de pommade à usage externe (cutané) et des comprimés vaginaux dans un seul conditionnement (Skandyra), avec pour indication le traitement des candidoses vulvovaginales de l'adulte. Les deux voies d'administration doivent être utilisées en même temps pour traiter la candidose.

Les effets indésirables sont peu fréquents et consistent en des réactions locales de type irritation, brûlure, démangeaison. La pommade vaginale de nystatine est susceptible d'altérer le latex des préservatifs et des diaphragmes ([CBIP](#)).

- **Progestatifs : risque de méningiome**

Entre 2019 et 2020, des études épidémiologiques successives ont démontré un risque de méningiome, qui augmente avec la dose reçue, pour trois progestatifs (acétate de cyprotérone, acétate de nomégestrol, acétate de chlormadinone). Les RCP et notices de ces produits ont été adaptés en conséquence. Dans le cadre de la surveillance renforcée menée par [l'ANSM](#) sur l'ensemble des progestatifs, des cas de méningiome survenus lors de traitements par d'autres progestatifs ont été observés. Un comité d'experts s'est réuni début janvier 2023 et a établi des recommandations générales concernant le risque de méningiomes associé à l'ensemble des progestatifs de la même classe, dans l'attente des résultats d'études épidémiologiques. Ces recommandations concernent la médrogestone, la progestérone à 100 mg et 200 mg, la dydrogestérone et le dienogest.

De plus, la progestérone à 100 mg et 200 mg étant également utilisée dans les autres pays de la communauté européenne, l'ANSM a demandé que ce sujet fasse l'objet d'une discussion au PRAC.

Entre-temps, EPI-PHARE a publié les résultats d'une nouvelle étude de pharmaco-épidémiologie destinée à évaluer le risque de méningiome associé à cette classe de médicaments.

A partir des données du Système national des données de santé (SNDS), cette étude menée chez plus de 18 000 femmes opérées d'un méningiome et plus de 90 000 femmes « témoins » entre 2009 et 2018 montre que l'utilisation prolongée de promégestone, de médrogestone ou d'acétate de médroxyprogestérone est associée à un surrisque de méningiome. Celui-ci est augmenté lorsque la durée d'utilisation de ces médicaments à la posologie autorisée par l'autorisation de mise sur le marché dépasse un an, comme c'est le cas avec les acétates de chlormadinone, de nomégestrol et de cyprotérone. A contrario, les résultats avec les DIU au lévonorgestrel 13,5 et 52 mg ne montrent pas de surrisque de méningiome. De même, l'exposition à la progestérone (par voie orale, intra-vaginale et cutanée) et à la dydrogestérone n'a pas été associée significativement à un surrisque de chirurgie de méningiome intracrânien ([ANSM](#)).

- **DIU au lévonorgestrel** (en Belgique : Jaydess, Kyleena, Levonortis, Levosert, Mirena) : risque dépressif très légèrement augmenté

[L'ANSM](#) a publié les résultats d'une étude épidémiologique menée sur les données de remboursement du SNDS et publiée dans le Journal of the American Medical Association (JAMA). Cette étude montre que les femmes porteuses d'un DIU avec un dosage plus élevé en lévonorgestrel (52 mg) ont un risque très légèrement augmenté d'utilisation d'antidépresseurs dans les deux années suivant la pose du DIU par rapport à un DIU moins dosé en progestatif. En revanche, l'étude n'a pas montré d'augmentation du recours aux anxiolytiques ou hypnotiques. Cette étude est la première à montrer un risque de troubles dépressifs dépendant de la dose de lévonorgestrel contenue dans le DIU.

---

## Système uro-génital

- **Oxybutynine** oral et transdermique (en Belgique, respectivement : Oxybutynine EG et Kentera) : palpitations et

### recommandation de ne pas découper les patchs

Suite à l'évaluation des données disponibles, le [PRAC](#) a conclu que les RCP et notices des médicaments à base d'oxybutynine administrés par voies orale et transdermique devaient être mis à jour. Les palpitations ont été ajoutées comme effet indésirable possible des médicaments administrés par voie orale. D'autres part, il est désormais précisé dans le RCP et la notice de Kentera que le patch transdermique ne doit pas être divisé ou découpé. Les patchs transdermiques qui sont endommagés ne doivent pas être utilisés.

- **Finastéride dans l'alopecie (en Belgique : pas de spécialité pour cette indication) : signaux d'effets indésirables**

[Le CBIP rappelle](#) les risques du finastéride à faible dose (1 mg par jour) dans l'alopecie, suite à des publications et décisions récentes. En Belgique, l'alopecie n'est une indication autorisée dans aucune spécialité contenant du finastéride.

Une étude basée sur des données européennes montre un signal d'idées suicidaires, de dépression et d'anxiété. Aux Etats-Unis, la Food and Drug Administration des Etats-Unis (FDA) a décidé d'ajouter dans les notices les idées et comportements suicidaires. En France, l'ANSM renforce l'[information](#) sur les effets indésirables. Le CBIP rappelle aussi que le finastéride est tératogène chez les animaux de laboratoire (anomalies de l'appareil génital externe mâle) et que les femmes enceintes ne peuvent pas manipuler des médicaments à base de finastéride. Cette information est importante puisqu'en Belgique l'off-label use du finastéride dans l'alopecie se fait par une préparation magistrale.

---

## Douleur et fièvre

- **Paracétamol (en Belgique : nombreuses spécialités) : intoxications involontaires**  
Même si le risque d'intoxication par le paracétamol est bien connu, le nombre de cas d'intoxications rapportées en Belgique reste très élevé. Ainsi, selon le rapport annuel du Centre Antipoisons de l'année 2021, le paracétamol est le médicament pour lequel le nombre d'appels est le plus élevé et ce chiffre est en augmentation de 17,0% par rapport

à l'année précédente. En 2021, une forte augmentation des empoisonnements au paracétamol a été remarquée. Dans ce contexte, le [CBIP](#) estime qu'une des causes possibles de surdosage est la prise concomitante de plusieurs spécialités contenant du paracétamol sans que le patient ne s'en rende compte. Pas moins de quarante spécialités différentes contenant du paracétamol (seul ou en association) sont commercialisées en Belgique à la date du 20 juin 2023.

- **Opioides : nouvelles informations et nouvel e-learning**

La FDA a publié un [rapport](#) sur la crise des opioides à laquelle les Etats-Unis sont confrontés. Elle a aussi décidé de la mise à jour des notices des opioides. Une nouvelle mise en garde concernant l'hyperalgésie induite par les opioides (HIO) a notamment été ajoutée. L'HIO est un état dans lequel les opioides provoquent une augmentation de la douleur (appelée hyperalgésie) ou une sensibilité accrue à la douleur (appelée allodynie). Cet état, qui peut survenir à n'importe quelle dose, mais plus souvent à des doses élevées et lors d'une utilisation à long terme, peut être difficile à reconnaître et peut entraîner une augmentation de la dose d'analgésique opioïde, ce qui pourrait aggraver l'hyperalgésie induite par les opioides et augmenter le risque de dépression respiratoire. Récemment, le CBIP a publié un [nouvel e-learning](#) portant sur la communication avec les patients douloureux chroniques au sujet des opioides et de la douleur, un sujet délicat qui provoque souvent une certaine résistance chez le patient. Cet e-learning s'adresse aussi bien aux médecins (et médecins en formation), qu'aux pharmaciens et infirmiers.

- **Ibuprofène + paracétamol IV (en Belgique : Combogesic) : nouvelle spécialité**

Combogesic est commercialisé sous forme de solution pour perfusion intraveineuse (un flacon de 100 ml contient 1 g de paracétamol et 300 mg d'ibuprofène). Il est indiqué dans le traitement à court terme de la douleur modérée aiguë quand la voie d'administration intraveineuse est nécessaire (synthèse du RCP). Selon le



RCP, cette association n'a été évaluée qu'en post-opératoire de cure d'hallux valgus. Bien que son indication soit large (douleur modérée aiguë), il est à réserver à un usage hospitalier. L'association de deux composés augmente le risque de toxicité et diminue la flexibilité posologique. Le profil d'innocuité est celui de l'ibuprofène et du paracétamol ([04.2023 – CBIP](#)).

- **Méthadone** (en Belgique : Mephenon) : nouvelles recommandations pour limiter le trouble d'utilisation d'opioïde (TUO) ; interactions médicamenteuses ; syndrome d'apnée centrale du sommeil ; leucoencéphalopathie toxique  
Suite à l'évaluation des données périodiques de sécurité, le [PRAC](#) a conclu qu'il était nécessaire d'établir des objectifs thérapeutiques et un plan d'arrêt, ainsi que d'éduquer le patient sur le risque et les signes du TUO avant et pendant le traitement par méthadone. Dès lors, le RCP et la notice des médicaments contenant de la méthadone sont mis à jour afin d'y mentionner, entre autre, les recommandations suivantes concernant les objectifs et l'arrêt du traitement (si la méthadone est autorisée dans l'indication de traitement de la douleur) : « Avant d'instaurer le traitement par [nom du produit], une stratégie thérapeutique, incluant la durée et les objectifs du traitement, doit être convenue avec le patient, conformément aux recommandations de prise en charge de la douleur. Durant le traitement, le médecin doit contacter le patient fréquemment afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement et d'envisager l'arrêt du traitement ou un ajustement posologique s'il y a lieu. Si le traitement par méthadone n'est plus nécessaire, il est conseillé de réduire progressivement la dose afin de prévenir les symptômes de sevrage (voir rubrique 4.4). Si la douleur n'est pas suffisamment contrôlée, la possibilité d'une accoutumance et d'une progression de la maladie sous-jacente doit être envisagée (voir rubrique 4.4). » Les interactions suivantes doivent être ajoutées :
  - l'utilisation concomitante d'opioïdes et de gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) augmente le risque de surdosage d'opioïdes, de dépression respiratoire et de décès ;

- l'administration concomitante de cannabidiol peut augmenter les concentrations plasmatiques de méthadone.

Le syndrome d'apnée centrale du sommeil et la dépendance sont ajoutés à la liste des effets indésirables.

Le RCP et la notice doivent mentionner que des cas de leucoencéphalopathie toxique ont été observés dans le contexte d'un surdosage de méthadone.

- **Paracétamol** (en Belgique : nombreuses spécialités) **et paracétamol + tramadol** (en Belgique : Zaldiar et génériques) : syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse  
La PMDA a publié une [révision des précautions](#) à mentionner dans les notices des médicaments contenant du paracétamol et certaines associations fixes contenant du paracétamol, dont l'association paracétamol + tramadol. La PMDA demande que ces notices signalent désormais le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (ou syndrome DRESS, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) parmi les effets indésirables. Il est précisé que, dans le cadre de ce syndrome, des symptômes initiaux d'éruption cutanée et de pyrexie peuvent apparaître, suivis de graves symptômes tardifs d'hypersensibilité, d'une insuffisance hépatique, d'un gonflement des ganglions lymphatiques, d'une augmentation des globules blancs, d'une éosinophilie et d'une apparition de lymphocytes atypiques. Les symptômes s'accompagnent souvent d'une réactivation virale, comme le virus de l'herpès type 6 (HHV-6). La prudence est de mise en cas de récurrence ou de prolongation de l'éruption cutanée, de la pyrexie et de l'insuffisance hépatique, etc., qui peuvent survenir même après l'arrêt de l'administration du médicament.
- **Oxycodone** (en Belgique : OxyContin, OxyNorm et génériques) : nouvelles recommandations pour limiter le trouble d'utilisation d'opioïde (TUO) ; leucoencéphalopathie toxique  
Suite à l'évaluation des données périodiques de sécurité, le [PRAC](#) a conclu qu'il était nécessaire d'établir des objectifs thérapeutiques et un plan d'arrêt, ainsi que d'éduquer le patient sur le risque et les signes du TUO avant et

pendant le traitement par oxycodone. Dès lors, le RCP et la notice des médicaments contenant de l'oxycodone sont mis à jour afin d'y mentionner, entre autres, les recommandations suivantes concernant les objectifs et l'arrêt du traitement : « Avant d'instaurer un traitement par {nom du produit}, une stratégie thérapeutique comprenant la durée et les objectifs du traitement, ainsi qu'un plan d'arrêt du traitement, doivent être convenus avec le patient, conformément aux directives de prise en charge de la douleur. Au cours du traitement, le médecin et le patient doivent s'entretenir régulièrement afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement, d'envisager son interruption et d'adapter les doses si nécessaire. Lorsqu'un patient n'a plus besoin d'un traitement à l'oxycodone, il peut être conseillé de diminuer progressivement la dose pour prévenir les symptômes de sevrage. En l'absence d'un contrôle adéquat de la douleur, il convient de réfléchir à la survenue possible d'une hyperalgésie, d'une tolérance et d'une progression de la maladie sous-jacente (voir rubrique 4.4). »

D'autre part, le RCP et la notice devront désormais mentionner qu'une leucoencéphalopathie toxique a été observée en cas de surdosage d'oxycodone.

---

## Pathologies ostéo-articulaires

- **Kétorolac** à usage systémique (en Belgique : Taradyl) : fuite anastomotique gastro-intestinale  
Après évaluation des données disponibles dans le cadre du rapport périodique de sécurité du kétorolac, le [PRAC](#) a conclu que les AINS, y compris le kétorolac, peuvent être associés à un risque accru de fuite anastomotique gastro-intestinale, une complication chirurgicale. Une surveillance médicale étroite et la prudence sont recommandées lors de l'utilisation du kétorolac après une chirurgie gastro-intestinale. Cet avertissement est ajouté au RCP des médicaments à base de kétorolac à usage systémique alors que les notices mentionnent désormais que les patients doivent avertir leur médecin s'ils ont récemment subi ou vont subir une intervention chirurgicale de l'estomac ou du tractus intestinal avant d'utiliser le

médicament, car il peut parfois compliquer la cicatrisation des plaies dans l'intestin après l'intervention.

- **Méloxicam** (en Belgique : Mobic et génériques) : érythème pigmenté fixe  
Au vu des données disponibles sur le risque d'érythème pigmenté fixe (EPF) issues des notifications spontanées et de la littérature scientifique, le [PRAC](#) considère qu'il existe au moins une possibilité raisonnable qu'un lien de causalité puisse être établi entre le méloxicam et l'EPF. L'EPF est donc ajouté à la liste des effets indésirables des médicaments à base de méloxicam. Le méloxicam ne doit pas être réadministré aux patients ayant présenté un EPF dû au méloxicam. Une réactivité croisée potentielle peut se produire avec d'autres oxicams. L'EPF se caractérise par une éruption de plaques rouges de forme ronde ou ovale, s'accompagnant d'un gonflement de la peau, de cloques, d'urticaire et de démangeaisons, réapparaissant généralement au(x) même(s) endroit(s).
- **Kétoprofène** (en Belgique : Fastum gel ▼) : rappel des mesures de minimisation du risque de photosensibilité  
Une [DHPC](#) a été distribuée.
- **Colchicine** (en Belgique : Colchicine Opocalcium) : modification de la posologie recommandée dans l'accès aigu de goutte et dans la goutte chronique  
Une [DHPC](#) a été distribuée.
- **Naproxène + ésoméprazole** (en Belgique : Vimovo) : néphrite tubulo-interstitielle  
Au vu des données disponibles relatives à la néphrotoxicité dans la littérature et du fait qu'il s'agisse d'un effet de classe pour les inhibiteurs de la pompe à protons, le [PRAC](#) considère qu'une relation de cause à effet entre l'association fixe naproxène + ésoméprazole et la néphrite tubulo-interstitielle (avec évolution possible vers l'insuffisance rénale) constitue au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que le RCP et la notice des médicaments contenant cette association devaient être modifiés en conséquence.
- **Hydroxychloroquine** (en Belgique : Plaquenil) : plusieurs modifications importantes du RCP et de la notice

Dans le cadre de l'évaluation d'un rapport périodique de sécurité portant sur l'hydroxychloroquine, le PRAC avait considéré que les risques d'hépatotoxicité et de malformations congénitales devaient être évalués de manière plus approfondie. Les [résultats de cette évaluation approfondie](#) ont été publiés par le Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures (CMDh). Il en ressort la nécessité de mettre à jour le RCP et la notice des médicaments à base d'hydroxychloroquine afin d'y refléter les informations suivantes.

- Hépatotoxicité : des cas graves de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse, y compris des lésions hépatocellulaires, des lésions hépatiques cholestatiques, des hépatites aiguës, des lésions hépatocellulaires/cholestatiques mixtes et des insuffisances hépatiques fulminantes (y compris des cas mortels) ont été signalés lors de l'utilisation de l'hydroxychloroquine. Les facteurs de risque peuvent inclure une maladie hépatique préexistante ou des conditions prédisposantes telles qu'un déficit en uroporphyrinogène décarboxylase ou la prise concomitante de médicaments hépatotoxiques. Une évaluation clinique et une mesure des tests de la fonction hépatique doivent être effectuées rapidement chez les patients qui présentent des symptômes susceptibles d'indiquer une lésion hépatique.
- Réactivation de l'hépatite B : une réactivation du virus de l'hépatite B a été rapportée chez des patients traités par l'hydroxychloroquine en association avec d'autres immunosuppresseurs.
- Tératogénicité : les données d'une étude de cohorte basée sur une population incluant 2045 grossesses exposées à l'hydroxychloroquine suggèrent une légère augmentation du risque relatif (RR) de malformations congénitales associées à l'exposition à l'hydroxychloroquine au cours du premier trimestre (n = 112 événements). Pour une dose journalière  $\geq 400$  mg, le RR était de

1,33 (IC 95 %, 1,08 - 1,65). Pour une dose quotidienne  $< 400$  mg, le RR était de 0,95 (IC 95 %, 0,60 - 1,50).

- **Hydroxychloroquine** (en Belgique : Plaquenil) : dermatose aiguë fébrile neutrophilique (syndrome de Sweet)  
Au Japon, la PMDA a publié une [révision des précautions](#) pour les médicaments à base d'hydroxychloroquine. Elle demande que la dermatose aiguë fébrile neutrophilique (ou syndrome de Sweet) soit ajoutée à la liste des effets indésirables.
- **Rasburicase** (en Belgique : Fasturtec) : [informations sur la disponibilité et recommandations pour la reconstitution](#)  
Une [DHPC](#) a été distribuée.
- **Alendronate** (en Belgique : Fosamax et génériques) et **risédronate** (en Belgique : Actonel, Actonel hebdomadaire et génériques) : [nouvelles données pour les insuffisants rénaux](#)  
Une étude épidémiologique a été menée au Japon parmi les patients atteints d'insuffisance rénale qui utilisaient des bisphosphonates pour le traitement de l'ostéoporose, en particulier ceux atteints d'insuffisance rénale sévère (eGFR inférieur à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Chez ces patients, un risque accru d'hypocalcémie (taux de calcium sérique corrigé inférieur à 8 mg/dL) a été observé par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. La PMDA a demandé que cette information soit mentionnée dans les notices pour l'[alendronate](#) et le [risédronate](#).  
En Belgique, en raison d'un manque d'expérience, l'alendronate n'est pas recommandé chez les patientes présentant une insuffisance rénale caractérisée par un taux de filtration glomérulaire  $< 35$  ml/min. Par contre, aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patientes ayant un taux de filtration glomérulaire  $> 35$  ml/min. Aucune modification de posologie du risédronate n'est nécessaire chez les patientes ayant une insuffisance rénale légère à modérée. Son utilisation est cependant contre-indiquée chez les patientes ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine  $< 30$  ml/min).

---

## Système nerveux

- **Lamotrigine** (En Belgique : Lambipol, Lamictal, Lamotrigine EG) : interaction potentielle avec estradiol/dydrogesterone [Le Lareb](#) a reçu une notification d'interaction possible entre la lamotrigine et l'estradiol/dydrogesterone, résultant en une diminution des concentrations sanguines de lamotrigine. Les interactions avec la lamotrigine sont connues et renseignées dans les informations de produit de la lamotrigine et de certains contraceptifs hormonaux contenant de l'estradiol, mais pas dans les RCP et notice des traitements hormonaux de substitution. Le rapport reçu par le Lareb et la littérature indiquent qu'il convient de prêter attention à une éventuelle interaction médicamenteuse entre la lamotrigine et l'estradiol/la dydrogesterone, mais aussi entre la lamotrigine et d'autres estrogènes.

- **Psychotropes : effets indésirables oculaires**

Les produits psychopharmaceutiques sont les médicaments utilisés pour traiter les troubles psychiatriques et les problèmes psychologiques. [Le Lareb](#) a reçu 1 125 notifications d'effets indésirables oculaires dus à ces produits. La plupart étaient liées à l'utilisation d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine, ISRS), la venlafaxine étant le plus fréquemment signalé. L'effet indésirable le plus fréquemment signalé avec les produits psychopharmaceutiques était une vision floue. Pour les benzodiazépines, telles que l'oxazépam et le témazépam, les troubles de la vue et la vision double (diplopie) étaient les plus fréquents. Parmi les amphétamines, la plupart des notifications étaient liées à l'utilisation de la dexamphétamine et du méthylphénidate, avec comme effets indésirables oculaires la vision floue, les problèmes de vue, la dilatation des pupilles et la sécheresse oculaire. Environ 36 % de ces rapports concernant l'utilisation d'amphétamines impliquaient des patients âgés de moins de 18 ans. Le Lareb rappelle l'importance de réfléchir aux effets indésirables possibles de ces médicaments lorsque des problèmes oculaires soudains et inexpliqués surviennent. [En septembre 2023, le SPF Santé publique, sécurité de la chaîne](#)

[alimentaire et environnement a lancé une campagne de sensibilisation à l'usage des psychotropes.](#)

- **Quétiapine** (en Belgique : Quetiapin Sandoz, Quetiapine EG/KRKA/Mylan et Teva) : effets indésirables graves même à faible dose

[Le Lareb](#) a reçu 176 notifications d'effets indésirables lors de l'utilisation off-label de la quétiapine comme somnifère. Parmi ces effets indésirables, 95 étaient de nature psychologique, les hallucinations étant les plus fréquentes. Mais le Lareb a également reçu des rapports d'effets indésirables cardiovasculaires et métaboliques. La prise de poids a été le plus souvent signalée. Aux Pays-Bas, de plus en plus de personnes utilisent la quétiapine à faible dose comme somnifère. Les directives des médecins généralistes le déconseillent en raison des effets indésirables et du manque de preuves d'efficacité.

- **Millepertuis : rappel du risque d'interactions**

Lors de l'utilisation du millepertuis, les médicaments peuvent ne pas fonctionner aussi bien. C'est le cas des antibiotiques, des contraceptifs, des anticoagulants et des antiépileptiques. Le millepertuis peut aussi parfois intensifier les effets des médicaments. Des symptômes tels que l'agitation, les troubles anxieux ou les troubles psychiatriques graves peuvent alors apparaître. Les pharmaciens et les médecins généralistes peuvent ignorer que leurs patients utilisent des préparations à base de plantes contenant du millepertuis. [Le Lareb](#) rappelle qu'il est important que les médecins et les pharmaciens mettent en garde les patients contre le risque de ces interactions.

- **Méthylphénidate / lisdexamphétamine** (en Belgique : nombreuses spécialités) : renforcement des mesures de minimisation de risques d'abus aux Etats-Unis

Pour répondre aux inquiétudes persistantes concernant le mésusage, l'abus, la dépendance et le surdosage des stimulants délivrés sur ordonnance, [la FDA](#) exige des mises à jour de l'avertissement encadré afin de s'assurer que les informations de prescription soient cohérentes pour l'ensemble de la classe

de ces médicaments. Des informations indiquant que les patients ne doivent jamais partager leurs stimulants prescrits avec qui que ce soit vont être ajoutées, et l'encadré d'avertissement décrira aussi les risques liés à une utilisation abusive, un mésusage et un surdosage de ces médicaments. L'avertissement encadré conseillera également aux professionnels de la santé de surveiller étroitement les patients pour déceler les signes et les symptômes d'un mésusage, d'un abus et d'une addiction.

- **Antilépileptiques : sécurité des antiépileptiques chez la femme enceinte**

Dans les [Folia d'avril 2023](#), le CBIP a publié un article exhaustif concernant le risque de tératogénicité associé aux antiépileptiques en dehors de l'épilepsie. Malgré le nom donné à cette classe de médicaments, leur usage est étendu à de multiples pathologies et la problématique de tératogénicité ne se limite pas aux patientes épileptiques. Une information claire sur les risques de tératogénicité de ces médicaments doit être communiquée dès le début du traitement à toutes les patientes en âge de procréer. Les possibles interactions avec les contraceptifs hormonaux sont également discutées.

- **Benzodiazépines et apparentés: lancement d'un programme de sevrage progressif**

La consommation de benzodiazépines et apparentés en Belgique est une des plus élevées en Europe. En plus du risque de tolérance et de dépendance lié à ces produits, il existe également un risque de chute, de troubles de la mémoire, de somnolence diurne et d'accident. Depuis le 1<sup>er</sup> février 2023, l'INAMI a mis en place un programme multidisciplinaire ayant pour objectif un arrêt progressif des benzodiazépines et apparentés (Z-drugs). Ce programme est basé sur des préparations magistrales de gélules, réalisées par le pharmacien d'officine suite à la prescription par un médecin, pour certains patients ambulatoires utilisateurs chroniques de benzodiazépines. Les patients doivent répondre à un certain nombre de critères pour pouvoir participer au programme ([CBIP](#)).

- **Rimégépan** (en Belgique : Vydura) : nouvelle option thérapeutique pour la migraine

Dans les [Folia d'avril 2023](#), le CBIP détaille les caractéristiques du rimégépan, le premier antimigraineux autorisé en Europe d'une nouvelle classe de médicaments antimigraineux : les petites molécules antagonistes (non-peptidiques) des récepteurs du peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP), aussi appelées les « gépants ». Que ce soit en aigu ou en prophylaxie, l'effet du rimégépan est plutôt modeste.

Concernant son profil d'innocuité, il semble que le rimégépan est bien toléré. Des réactions d'hypersensibilité sévères peuvent survenir lorsqu'il est utilisé en aigu. La sécurité d'utilisation à long terme n'est pas encore connue ; il faudra attendre les résultats d'études post-commercialisation pour pouvoir l'évaluer, en particulier chez les patients à risque cardiovasculaire, en raison du risque théorique d'un effet vasoconstricteur associé aux inhibiteurs du CGRP.

- **Venlafaxine** (en Belgique : Efexor et génériques) : nouvelles recommandations

Dans le cadre de l'évaluation des données périodiques de sécurité de l'Efexor, le [PRAC](#) a décidé de modifier les RCP et notices des produits contenant de la venlafaxine, afin d'y inclure de nouvelles mises en garde notamment relatives à la consommation d'alcool à éviter pendant le traitement. Des cas de suicide / d'événement suicidaire, impliquant également des cas d'intoxication sévère à la venlafaxine et, souvent, un effet d'empoisonnement combiné impliquant de l'alcool et/ou d'autres médicaments ou substances, ont été rapportés. L'expérience clinique et les récentes publications révèlent que de tels cas de surdosage, dont les symptômes peuvent inclure un syndrome sérotoninergique, des convulsions sévères et des risques cardiaques graves, peuvent être extrêmement difficiles à prendre en charge. Les sections 4.4, 4.5. et 4.9 du RCP (et équivalentes de la notice) reflètent ces nouvelles informations et recommandations.

- **Gabapentine** (en Belgique : Neurontin et génériques) : nouveaux effets indésirables

Suite à la revue périodique des données de sécurité liées à la gabapentine,



notamment issues des déclarations post-commercialisation et de la littérature, le [PRAC](#) a recommandé la mise à jour du RCP des médicaments contenant de la gabapentine (sections 4.4, 4.6 et 4.8). Ces modifications concernent :

- l'exposition in utero à la gabapentine et l'apparition d'un syndrome de sevrage du nouveau-né ;
- le risque de mésusage, d'abus et de dépendance vis-à-vis de la gabapentine chez des patients ayant des antécédents de troubles liés à l'utilisation de substances et traités par gabapentine à des doses thérapeutiques ;
- l'apparition de symptômes de sevrage après l'arrêt des traitements de courte et longue durée ;
- l'ajout de la nécrolyse épidermique toxique (NET) parmi les effets indésirables.

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

- **Apomorphine** (en Belgique : APO-GO-PEN et générique) : **anémie hémolytique**  
[Au Canada](#), des cas d'anémie hémolytique nécessitant une hospitalisation ont été signalés avec l'administration d'apomorphine. Plusieurs des cas signalés montraient des résultats positifs au test direct à l'antiglobuline (test de Coombs), suggérant possiblement une hémolyse à médiation immunitaire. Les RCP et notices canadiens des produits contenant de l'apomorphine ont été mis à jour, ou le seront, avec le risque d'anémie hémolytique.

---

## Infections

- **Sulfaméthoxazole + triméthoprime** (en Belgique : Bactrim et Eusaprim) : **lymphohistiocytose hémophagocytaire**  
En mai 2021, suite à l'évaluation d'un signal de pharmacovigilance, le [PRAC](#) avait conclu que le RCP et la notice des médicaments contenant l'association fixe sulfaméthoxazole + triméthoprime (ou cotrimoxazole) devaient être mis à jour afin d'y mentionner que, chez les patients traités, de très rares cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) ont été rapportés. La LHH est un syndrome potentiellement mortel d'activation immunitaire pathologique caractérisé par les signes cliniques et les symptômes d'une inflammation

systemique excessive (par exemple fièvre, hépato-splénomégalie, hypertriglycéridémie, hypofibrinogénémie, hyperferritinémie, cytopénies et hémophagocytose). Les patients développant les manifestations précoces d'une activation immunitaire pathologique doivent être immédiatement examinés. Si le diagnostic de LHH est établi, le traitement par cotrimoxazole doit être interrompu. Suite aux recommandations européennes, [Santé Canada](#) a fait sa propre analyse des données disponibles et est arrivé aux mêmes conclusions concernant la LHH et demande une mise à jour des notices canadiennes afin d'y refléter ce risque.

- **Fluoroquinolones : rappel des mesures à prendre pour réduire le risque d'effets indésirables durables, invalidants et potentiellement irréversibles**

Suite aux restrictions d'utilisation des fluoroquinolones émises par l'EMA en 2019, une étude, financée par l'EMA, intitulée « Impact of European Union Label Changes for Fluoroquinolone Containing Medicinal Products for Systemic and Inhalation Use » a été conduite. Elle montre que, même si la consommation de fluoroquinolones a diminué, ces médicaments sont encore prescrits pour des indications autres que celles recommandées. Le [PRAC](#) rappelle dès lors aux professionnels de la santé que l'utilisation des fluoroquinolones administrées par voie orale, injection ou inhalation doit être limitée à cause du risque d'effets indésirables invalidants, durables et potentiellement irréversibles. Ainsi, les fluoroquinolones **ne devraient pas** être utilisées :

- pour traiter des infections qui pourraient guérir spontanément ou qui ne sont pas graves (des infections de la gorge, par exemple) ;
- pour traiter des infections non bactériennes, par exemple la prostatite (chronique) non bactérienne ;
- pour prévenir la diarrhée du voyageur ou les infections récidivantes des voies urinaires basses (infections urinaires qui ne s'étendent pas au-delà de la vessie) ;



- pour traiter des infections bactériennes de sévérité légère à modérée à moins que les autres antibiotiques habituellement recommandés pour ces infections ne puissent pas être utilisés.

Une [DHPC](#) a été distribuée pour rappeler les recommandations de 2019.

- **Nitrofurantoïne** (en Belgique : Furadantine MC) : rappel des risques d'effets indésirables pulmonaires et hépatiques  
La MHRA a publié un [rappel](#) des risques d'effets indésirables pulmonaires et hépatiques de la nitrofurantoïne. Ces effets indésirables peuvent survenir même après un traitement de courte durée.  
En Belgique, ces risques, avertissements et précautions d'emploi sont décrits dans le [RCP et la notice de la Furadantine MC](#).
- **Antituberculeux : réaction paradoxale**  
La PMDA a publié deux avis concernant des médicaments antituberculeux : l'un concerne la [rifampicine, l'éthambutol et la lévofloxacine \(orale\)](#) et l'autre concerne notamment l'[isoniazide, la pyrazinamide et la bédaquiline](#). Dans les deux avis, il est demandé de mettre à jour les notices afin d'y refléter qu'une réaction paradoxale peut être observée à la suite d'un traitement avec des agents antituberculeux. En cas d'aggravation de la tuberculose existante ou d'apparition de nouveaux symptômes de tuberculose après l'instauration du traitement, la poursuite de l'administration doit être décidée sur la base des tests antibiogrammes.
- **Voriconazole** (en Belgique : Vfend et génériques) et **flucloxacilline** (en Belgique : Floxapen, Staphycid et générique) : interaction médicamenteuse  
À la suite de la détection d'un signal de pharmacovigilance, le PRAC a évalué les données disponibles relatives à une interaction médicamenteuse avec la flucloxacilline, entraînant des taux subthérapeutiques de voriconazole. Le [PRAC](#) a recommandé la mise à jour du RCP et de la notice des médicaments contenant du voriconazole ou de la flucloxacilline afin d'y mentionner que la flucloxacilline (inducteur du CYP450) diminue de manière significative les concentrations plasmatiques de

voriconazole. Si l'administration concomitante de flucloxacilline et de voriconazole ne peut pas être évitée, il convient de surveiller la perte potentielle d'efficacité du voriconazole (par exemple par un suivi thérapeutique des médicaments); une augmentation de la dose de voriconazole peut se révéler nécessaire.

- **Amikacine** (en Belgique : Amukin, Amikacine B.Braun et Amikacine Fresenius Kabi) : nouvelle donnée concernant le risque d'ototoxicité  
Dans le cadre de l'évaluation périodique des rapports de sécurité concernant les médicaments à base d'amikacine (à l'exception des médicaments autorisés selon la procédure centralisée), le [PRAC](#) a recommandé une modification du RCP et de la notice afin d'y inclure une nouvelle information concernant le risque connu d'ototoxicité : ce risque est accru chez les patients présentant des mutations de l'ADN mitochondrial (en particulier la substitution de A par G dans le nucléotide 1555 du gène ARNr 12S), même si les taux sériques d'aminosides se situent dans la fourchette recommandée pendant le traitement. D'autres approches thérapeutiques doivent être envisagées chez ces patients. En cas d'antécédents familiaux de mutations pertinentes ou de surdité induite par les aminosides, des traitements alternatifs ou des tests génétiques préalables à l'administration doivent être envisagés.
- **Colistiméthate sodique pour administration intraveineuse** (en Belgique : Colistineb) : syndrome de pseudo-Bartter  
Après avoir examiné les cas décrits dans la littérature et les réponses des titulaires d'AMM aux questions posées, le [PRAC](#) a recommandé une mise à jour du RCP et de la notice des médicaments contenant du colistiméthate sodique pour administration intraveineuse. Il y est désormais mentionné que quelques cas de syndrome de pseudo-Bartter ont été signalés chez des enfants et des adultes suite à l'administration intraveineuse de colistiméthate sodique. Une surveillance des électrolytes sériques doit être mise en place dans les cas suspects et une prise en charge appropriée doit être mise en œuvre. Cependant, la normalisation du déséquilibre électrolytique pourrait ne

pas être obtenue sans l'arrêt du colistiméthate sodique. La notice précise que si les patients présentent des spasmes musculaires, de la fatigue ou une augmentation de la production d'urine à tout moment, ils doivent en informer immédiatement leur médecin car ces événements peuvent être liés à un syndrome de pseudo-Bartter.

- **Ivermectine** par voie orale (en Belgique : Ivermectin Substipharm) : réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET))

Après évaluation des données disponibles, le [PRAC](#) considère qu'une mise en garde concernant les réactions cutanées graves doit être ajoutée au RCP et à la notice des médicaments contenant de l'ivermectine (voie d'administration orale), étant donné qu'elles peuvent être mortelles ou mettre en danger la vie du patient. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes de SSJ et de NET et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite des réactions cutanées. Si des signes ou symptômes évoquant l'une de ces réactions apparaissent, l'ivermectine doit être arrêtée immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé. Si le patient a développé une réaction indésirable cutanée sévère tel que le SSJ ou la NET en raison de l'utilisation d'ivermectine, il ne faudra jamais recommencer un traitement à base d'ivermectine.

Le [CBIP](#) a publié un article à ce sujet.

- **Erythromycine** par voie systémique (en Belgique : Erythrocline) : mise à jour des informations de sécurité et nouvelles informations

Le [PRAC](#) a évalué les données disponibles concernant l'érythromycine (usage systémique) et a conclu que de nouvelles données concernant l'exposition pendant la grossesse et de possibles interactions nécessitaient que le RCP et la notice soient mis à jour. Ainsi, il est désormais mentionné que les études épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformations congénitales majeures dû à l'utilisation de macrolides, y compris l'érythromycine, pendant la grossesse fournissent des résultats divergents. Certaines études observationnelles chez l'homme ont

révélé des malformations cardiovasculaires à la suite d'une exposition en début de grossesse à des médicaments contenant de l'érythromycine.

Une interaction avec les corticoïdes systémiques et inhalés qui sont principalement métabolisés par le CYP3A doit être ajoutée en raison d'une augmentation potentielle de l'exposition systémique aux corticoïdes. En cas d'utilisation concomitante, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter d'éventuels effets indésirables systémiques liés à l'utilisation de corticoïdes. Une interaction avec l'hydroxychloroquine et la chloroquine doit être ajoutée en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT et du risque d'arythmie cardiaque et d'événements indésirables cardiovasculaires graves en découlant. D'autre part, l'administration concomitante d'érythromycine et de lométapide (non commercialisé en Belgique) est contre-indiquée en raison du potentiel d'augmentation significative des transaminases.

- **Amoxicilline** (en Belgique : Clamoxyl, Delamoxyle, Flemoxin et génériques) : nouveaux effets indésirables et interactions

Au vu des données disponibles issues de la littérature et des notifications spontanées incluant dans certains cas une relation temporelle étroite, un déchallenge et/ou un rechallenge positif, le [PRAC](#) considère qu'il existe au moins une possibilité raisonnable qu'il y ait un lien de causalité entre l'amoxicilline et les événements suivants :

- méningite aseptique,
- syndrome de Kounis (un syndrome coronarien aigu à médiation allergique),
- cristallurie (incluant des lésions rénales aiguës),
- syndrome d'entérocolite induite par les médicaments (SEIM),
- dermatose bulleuse à IgA linéaire.

Des interactions médicamenteuses entre l'amoxicilline et le méthotrexate et entre l'amoxicilline et le probénécide doivent également être ajoutées dans le RCP et la notice des médicaments à base d'amoxicilline.

- **Amoxicilline + clavulanate** (en Belgique : Augmentin, Levmentin et génériques) : nouveaux effets indésirables  
Au vu des données disponibles issues de la littérature et des notifications spontanées incluant dans certains cas une relation temporelle étroite, un déchallenge et/ou un rechallenge positif, le PRAC considère qu'il existe au moins une possibilité raisonnable qu'il y ait un lien de causalité entre l'amoxicilline + clavulanate et les événements suivants :
  - dermatose à IgA linéaire,
  - méningite aseptique,
  - syndrome de Kounis,
  - pancréatite aiguë,
  - cristallurie (incluant des lésions rénales aiguës),
  - syndrome d'entéocolite induite par les médicaments (SEIM).
 Le RCP et la notice des médicaments sont mis à jour en conséquence.

- **Antimicrobiens: premier rapport sur la résistance aux antimicrobiens**  
Un plan national d'action a été développé en collaboration avec différentes autorités belges, dont l'AFMPS, pour étudier la résistance aux antimicrobiens, qui est l'une des principales menaces pour la santé publique.  
La Belgique a publié son [premier rapport](#) en janvier 2023.

---

## Immunité

- **Upadacitinib** (en Belgique : ▼Rinvoq▼) : nouvelle indication  
▼Rinvoq▼ a reçu une AMM pour une nouvelle indication : le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez l'adulte en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou biologique (synthèse du RCP). Il avait déjà pour indications la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite axiale, la dermatite atopique et la colite ulcéreuse. Les données de sécurité pour l'upadacitinib, un inhibiteur des Janus kinases (JAK), dans la maladie de Crohn sont similaires à celles recueillies dans ses autres indications ([06.2023 – CBIP](#)).
- **Immunosuppresseurs après une transplantation d'organe : traitement de fond et risque de cancer**

Le CBIP a publié un [article](#) discutant des différentes options thérapeutiques dans le traitement de fond immunosuppresseur après une transplantation d'organe et de leurs risques respectifs.

- **Dupilumab** (en Belgique : Dupixent) : nouvelle indication  
Dupixent a reçu une nouvelle indication pour le traitement de l'œsophagite à éosinophiles chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans (pesant au moins 40 kg) chez qui une thérapie standard est inefficace, mal tolérée ou contre-indiquée (synthèse du RCP). Il avait déjà pour indications l'asthme, la dermatite atopique, la polypose naso-sinusienne et le prurigo nodulaire. Le dupilumab expose à des effets indésirables potentiellement graves ([05.2023 – CBIP](#)).
- **Pegcétacoplan** (en Belgique : ▼Aspaveli▼) : nouvelle spécialité  
▼Aspaveli▼ est un médicament orphelin indiqué dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne chez les adultes anémiques malgré un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins trois mois (synthèse du RCP). Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) : infections des voies respiratoires supérieures, infections urinaires, hémolyse, céphalées, vertiges, toux, troubles gastro-intestinaux, douleurs musculo-squelettiques, fièvre, fatigue, réaction au site d'injection, complication de la vaccination.  
Il est préférable d'utiliser une contraception jusqu'à huit semaines après l'arrêt du traitement ([04.2023 – CBIP](#)).
- **Anifrolumab** (en Belgique : ▼Saphnelo) : nouvelle spécialité  
▼Saphnelo est indiqué dans le traitement additionnel du lupus érythémateux systémique (LES, ou lupus érythémateux disséminé LED) modéré à sévère actif malgré un traitement standard (synthèse du RCP). Ses effets indésirables les plus fréquents sont : infections des voies respiratoires supérieures et bronchite (> 10 %), réaction liée à la perfusion (9 %) et zona (6 %). Des réactions sévères d'hypersensibilité (y compris anaphylaxie), ainsi que des infections graves avec décès ont été décrites. Dans

les études, des cancers sont apparus chez 1,2 % des patients sous anifrolumab contre 0,6 % des patients sous placebo ([04.2023 – CBIP](#)).

- **Vaccin tétravalent contre la dengue** (en Belgique : ▼Qdenga) : nouvelle spécialité  
▼Qdenga est indiqué pour la prévention de la dengue à partir de l'âge de quatre ans (synthèse du RCP). Il s'agit d'un vaccin vivant atténué contenant les quatre souches du virus de la dengue (DENV1, 2, 3 et 4), qui circulent généralement ensemble dans les zones endémiques. Pour la prévention de la dengue, les [mesures de prévention habituelles contre les piqûres de moustique](#) restent primordiales. Son profil d'innocuité est celui des vaccins vivants. Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 10\%$ ) sont des infections des voies respiratoires supérieures, une diminution de l'appétit, des céphalées, une somnolence, de l'irritabilité, des myalgies, des réactions au site d'injection, un malaise, de l'asthénie, de la fièvre. La moitié des patients séronégatifs auparavant (49 %) et 16 % des patients séropositifs ont présenté une virémie vaccinale (céphalées, myalgies, arthralgies, éruption cutanée) dans la 2<sup>ème</sup> semaine après la 1<sup>ère</sup> injection, d'une durée moyenne transitoire de 4 jours ([03.2023 – CBIP](#)).  
En ce qui concerne [la place de ▼Qdenga dans la prévention de la dengue chez les voyageurs](#), le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) recommande la vaccination pour les voyageurs qui résident **plus de quatre semaines** dans une zone à **haut risque** ou qui la traversent fréquemment, mais **uniquement s'ils ont déjà eu la dengue par le passé**. Le choix de ce groupe cible est motivé par deux raisons principales : l'évolution vers une dengue sévère est plus fréquente lors d'une infection secondaire et la vaccination chez les personnes n'ayant jamais eu la maladie est moins efficace (moindre degré de protection) avec une innocuité plus douteuse. Le schéma de vaccination doit être finalisé avant le départ.
- **Inhibiteurs des Janus kinases (JAK) : baricitinib, filgotinib, tofacitinib et upadacitinib** (en Belgique :

respectivement : Olumiant▼, ▼Jyseleca▼, Xeljanz▼ et ▼Rinvoq▼) : mise à jour des recommandations pour minimiser les risques de tumeur maligne, d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs, d'infections graves, de maladie thromboembolique veineuse et de mortalité  
Une [DHPC](#) a été distribuée.

- **Ozanimod** (en Belgique : ▼Zeposia▼) : nouvelle indication  
▼Zeposia▼ avait déjà comme indication le traitement de certaines formes de sclérose en plaques. Désormais, il est aussi indiqué dans le traitement de la colite ulcéreuse active modérée à sévère chez les adultes n'ayant pas suffisamment répondu, ou présentant une intolérance, au traitement conventionnel ou à un agent biologique (synthèse du RCP). Comme les autres modulateurs des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate (S1P), il expose à des effets indésirables potentiellement graves. Depuis sa commercialisation, du matériel [Risk Minimization Activities](#) (RMA▼) a été mis à disposition des professionnels de la santé afin de limiter ces risques ([01.2023 – CBIP](#)).

---

## Médicaments antitumoraux

- **Trastuzumab déruxtécan** (en Belgique : ▼Enhertu▼) : nouvelle spécialité  
▼Enhertu▼ est l'association d'un anticorps monoclonal (trastuzumab, ciblant le récepteur HER-2) et d'un cytotoxique (déruxtécan, un inhibiteur de topo-isomérase 1). Le trastuzumab existait déjà, seul ou en association avec un cytotoxique (emtansine). Cette association a pour indication le traitement en monothérapie de certains cancers du sein avancés ou métastatiques et du cancer de l'estomac avancé. Le trastuzumab déruxtécan a reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle. Il expose à un risque de pneumopathie interstitielle et de pneumopathie inflammatoire (y compris des décès), des neutropénies sévères et une diminution de la fraction d'éjection cardiaque. Du matériel Risk Minimization Activities (RMA▼) est à disposition des professionnels de la santé, en particulier en prévention du risque de pneumopathie interstitielle et d'erreur par confusion avec

le trastuzumab et le trastuzumab emtansine ([CBIP](#)).

- **Vandétanib** (en Belgique : Caprelsa ▼) : restriction de l'indication [Une DHPC](#) a été distribuée.

- **Asciminib** (en Belgique : ▼Scemblix) : nouvelle spécialité  
Le ▼Scemblix est un inhibiteur de tyrosine kinase qui a pour indication le traitement de certaines leucémies myéloïdes chroniques de l'adulte après échec d'autres traitements. Les effets indésirables sont ceux des inhibiteurs de protéines kinases, avec un risque d'effets indésirables graves tels que épanchement pleural, infection des voies respiratoires inférieures et pancréatite. Un allongement de l'intervalle QT a également été observé (0,8 %). Les données d'efficacité sont quant à elles limitées. Une étude en open label a montré une plus grande efficacité de l'asciminib que le bosutinib sur la réponse moléculaire à vingt-quatre semaines ([CBIP](#)).

- **Cabazitaxel Accord** : risque d'erreurs médicamenteuses et de confusion [Une DHPC](#) a été distribuée.

- **Tépotinib** (en Belgique : ▼Tepmetko) : nouvelle spécialité  
▼Tepmetko est un inhibiteur de protéines kinases qui a pour indication le traitement du cancer bronchique non à petites cellules avec certaines mutations MET (facteur de transition épithélio-mésenchymateuse) n'ayant pas répondu à un traitement antérieur (synthèse du RCP). Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 20$  %) sont les oedèmes périphériques, les troubles gastro-intestinaux, l'hypoalbuminémie, et l'augmentation de la créatinine. Une pneumopathie interstitielle peut survenir dans 1 % des cas. Son apparition est donc à surveiller, tout comme les enzymes hépatiques et l'allongement de l'intervalle QT. Une contraception efficace doit être utilisée pendant et après le traitement ([CBIP](#)).

- **Enfortumab vedotin** (en Belgique : ▼Padcev ▼) : nouvelle spécialité  
▼Padcev ▼ est l'association d'un anticorps monoclonal anti-IgG1 kappa et d'un agent de perturbation des microtubules, indiqué pour le traitement

en monothérapie du carcinome urothélial avancé chez l'adulte ayant précédemment reçu une autre chimiothérapie et une immunothérapie. L'enfortumab vedotin est associé à des effets indésirables fréquents et potentiellement graves, incluant des réactions cutanées sévères et des hyperglycémies avec acidocétose (certains cas ayant entraîné des décès). Du matériel RMA ▼ est à disposition des professionnels de la santé ([CBIP](#)).

- **Cytarabine + daunorubicine** (en Belgique : Vyxeos Liposomal) : nouvelle spécialité  
La cytarabine et la daunorubicine sont commercialisées en association sous forme liposomale en intraveineuse avec pour indication le traitement des leucémies aiguës myéloblastiques secondaires à un traitement ou à un syndrome myélodysplasique chez l'adulte. Le profil d'effets indésirables est similaire, mais il semble que l'association liposomale expose à un risque plus élevé de neutropénies prolongées et d'infections graves par rapport aux deux molécules administrées sous forme classique. Les effets indésirables gastro-intestinaux semblent par contre moins fréquents. La forme liposomale permet de fortement raccourcir la durée de la perfusion nécessaire, et pourrait prolonger l'efficacité ([CBIP](#)).
- **Lenvatinib** (en Belgique : Kisplyx) : nouvelle spécialité  
Le Kisplyx a pour indication le traitement du carcinome à cellules rénales avancé, en association avec le pembrolizumab ou l'évérolimus. Le lenvatinib est un inhibiteur de protéines kinases, déjà commercialisé pour le traitement de certains carcinomes thyroïdiens (Lenvima). Le profil de sécurité du lenvatinib est celui des inhibiteurs de protéines kinases, avec en outre un risque d'allongement de l'intervalle QT. Il expose à des effets indésirables fréquents et parfois graves. Son association avec le pembrolizumab ou l'évérolimus expose au risque d'effets indésirables sévères cumulés des différentes molécules. Des données limitées suggèrent un allongement de la survie avec ces associations de traitements, mais au prix d'effets



indésirables graves fréquents (dont des décès), et un nombre élevé d'arrêt de traitement ([CBIP](#)).

- **Pralsétinib** (en Belgique : ▼Gavreto) : nouvelle spécialité + risque accru de tuberculose

Le ▼Gavreto a pour indication le traitement du cancer bronchique non à petites cellules avancé présentant une fusion du gène RET. Il s'agit d'un inhibiteur de protéines kinases, dont celle du récepteur RET, comme le selpercatinib (▼Retsevmo). Le pralsétinib a reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle. Le profil de sécurité du pralsétinib est globalement celui des inhibiteurs de protéines kinases. Des décès pour infections, pneumonies inflammatoires et hémorragies ont été rapportés dans les études. Des effets indésirables graves ont été signalés chez 21 % des patients. L'allongement de l'intervalle QT a été observé parmi les effets indésirables fréquents (5 %). Avant l'instauration et pendant le traitement, il est conseillé de réaliser un ECG et de contrôler la tension artérielle, les enzymes hépatiques, et les électrolytes. Le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ne recommande pas le pralsétinib dans cette indication pour l'instant, étant donné le manque d'étude versus comparateur actif ([CBIP](#)). Par ailleurs, des cas de tuberculose, principalement extrapulmonaire, ont été rapportés chez les patients recevant du pralsetinib ([AFMPS](#)). Une [DHPC](#) a été distribuée.

- **Sacituzumab govitécan** (en Belgique : ▼Trodelvy) : nouvelle spécialité

Le ▼Trodelvy est une association d'un anticorps monoclonal (sacituzumab, ciblant le récepteur TROP-2) et d'un cytotoxique (govitécan, métabolite actif de l'irinotécan qui est un inhibiteur de la topo-isomérase-1). Il est indiqué pour le traitement en monothérapie du cancer du sein triple négatif non résectable ou métastatique n'ayant pas répondu à au moins deux traitements systémiques. Des données limitées montrent que le sacituzumab govitécan semble allonger la survie de quelques mois, mais au prix d'effets indésirables très fréquents et parfois graves pouvant altérer la qualité de vie, en particulier la neutropénie,

sévère dans 50 % des cas, et les diarrhées et vomissements ([CBIP](#)).

- **Bosutinib** (en Belgique : Bosulif) : risque de pneumopathie interstitielle  
Suite à l'évaluation d'un signal de pharmacovigilance basé sur de nouvelles données provenant des études cliniques, de la littérature scientifique, de cas de post-commercialisation, et de l'association déjà connue de la pneumopathie interstitielle avec d'autres médicaments de la classe des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) (dasatinib, imatinib et nilotinib), le [PRAC](#) a estimé qu'une relation de cause à effet entre l'utilisation du bosutinib et la survenue d'une pneumopathie interstitielle était possible. La sections 4.8 du RCP (et la section 4 de la notice) du Bosulif doivent être mises à jour afin d'inclure la pneumopathie interstitielle parmi les effets indésirables.
- **Dabrafénib et tramétinib** (en Belgique : Tafinlar et Mekinist) : lymphohistiocytose hémophagocytaire  
Après évaluation des informations disponibles, le [PRAC](#) a décidé que les RCP et notices du dabrafénib et du tramétinib devaient être mises à jour afin d'indiquer qu'une lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) a été observée chez des patients traités par dabrafénib en association avec le tramétinib après commercialisation. La section 4.4 du RCP mentionnera qu'il convient d'être prudent lorsque le dabrafénib est administré en association avec le tramétinib. Si une LHH est confirmée, l'administration de dabrafénib et de tramétinib doit être interrompue et un traitement pour la LHH doit être initié. Néanmoins, le PRAC n'a pas soutenu l'idée d'indiquer explicitement que l'interruption doit être permanente, sur base des preuves disponibles à ce jour.
- **Régorafénib** (en Belgique : Stivarga) : microangiopathie thrombotique  
Le [PRAC](#) a décidé de mettre à jour les RCP et notice du Stivarga afin qu'y soit reflété le risque de microangiopathie thrombotique. Cette modification fait suite à l'examen des données disponibles dans EudraVigilance et dans la littérature, la plausibilité biologique, et l'association déjà connue de



l'angiopathie thrombotique avec d'autres médicaments ciblant la voie du VEGF. Le traitement par régorafénib doit être interrompu chez les patients qui développent une microangiopathie thrombotique et un traitement rapide est nécessaire. Une réversibilité des effets a été observée après l'arrêt du traitement.

- **Palbociclib** (en Belgique : Ibrance) : nouveaux effets indésirables  
Dans le cadre de l'évaluation des données périodiques de sécurité de l'Ibrance, le [PRAC](#) a décidé de modifier les RCP et notices des produits contenant du palbociclib, afin d'y inclure parmi les effets indésirables la thromboembolie veineuse, ainsi que le syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire. Une relation causale a en effet été considérée comme une possibilité raisonnable entre ces effets indésirables et les médicaments contenant du palbociclib, sur base des données disponibles issues des rapports spontanés, des études cliniques et de la littérature scientifique. Un possible effet de classe des inhibiteurs CDK4/6 est évoqué pour la thromboembolie veineuse.

---

## Minéraux et vitamines

- **Chlorure de calcium, gluconate de calcium** : risque de sous-dosage et d'hyperkaliémie avec le gluconate de calcium  
Au Royaume-Uni, la MHRA a publié un [communiqué](#) sur le bon usage des sels de calcium (chlorure de calcium et le gluconate de calcium) utilisés pour stabiliser le myocarde et prévenir l'arrêt cardiaque chez les patients présentant une hyperkaliémie sévère. Il y est notamment rappelé que ces sels ne sont pas équivalents en termes de dose de calcium. Par exemple, 30 ml d'une solution à 10 % en gluconate de calcium contient 6.8 mmol de calcium, ce qui est équivalent à 10 ml d'une solution à 10 % en chlorure de calcium. Il convient de s'assurer que la dose correcte est administrée afin d'éviter un sous-dosage en calcium. En cas de traitement non optimal, l'hyperkaliémie peut être fatale.
- **Vitamine D ou dérivés de vitamine D** : risque d'erreur médicamenteuse

L'AFMPS a publié un [Flash VIG-news](#) mettant en garde contre le risque d'erreur médicamenteuse associée à la vitamine D ou aux dérivés de la vitamine D. Une intoxication potentiellement grave peut survenir lorsque des erreurs de dosage sont commises. L'AFMPS recommande une attention particulière aux spécialités hautement concentrées en vitamine D ou en dérivés de vitamine D.

---

## Dermatologie

- **Isotrétinoïne** (en Belgique : ▼Roaccutane▼, ▼Isosupra▼ et génériques) : effets indésirables psychiatriques et tératogénicité  
En France, l'ANSM a publié un [dossier thématique](#) consacré à l'acné sévère et à son traitement par isotrétinoïne. Le dossier contient notamment deux vidéos pédagogiques consacrées aux risques associés à l'isotrétinoïne.  
Au Royaume-Uni, la MHRA a annoncé que de [nouvelles mesures de sécurité](#) seront introduites dans les mois à venir. Ces mesures visent à renforcer la sécurité du traitement par isotrétinoïne. Elles comprennent de nouvelles mises en garde, la nécessité d'exigences de surveillance cohérentes pour les effets indésirables psychiatriques et sexuels, ainsi qu'une surveillance supplémentaire de l'initiation du traitement pour les patients âgés de moins de dix-huit ans.
- **Perméthrine** (en Belgique : Zalvor crème) : troubles cutanés  
Parallèlement à l'augmentation des cas de gale, le [Lareb](#) signale une augmentation des notifications d'effets indésirables liés à l'utilisation de la perméthrine. Les troubles cutanés sont les plus fréquemment signalés. Les exemples de troubles rapportés comprennent des démangeaisons, des boutons, de l'eczéma, des éruptions cutanées (rouges) et une sensation de brûlure ou de picotement de la peau. Certains notificateurs ont indiqué que la peau du visage (non traitée) était également atteinte. Plusieurs notificateurs ont indiqué que la sensation de picotement s'aggravait à l'air extérieur.  
Le RCP de Zalvor indique plusieurs effets indésirables cutanés. Il est possible que certains symptômes d'irritation fassent

partie de l'évolution naturelle de l'infection. Chez les personnes traitées pour la gale, le prurit peut persister jusqu'à quatre semaines après le traitement. Cela est généralement considéré comme une réaction allergique aux acariens morts présents sous la peau et ce n'est pas nécessairement un signe d'échec du traitement.

- **Tirbanibuline** (en Belgique : ▼Klisyri) : nouvelle spécialité  
▼Klisyri est un traitement topique ayant pour indication le traitement de la kératose actinique non hyperkératosique et non hypertrophique du visage ou du cuir chevelu chez l'adulte (synthèse du RCP). Il s'agit d'un inhibiteur des microtubules qui induit l'apoptose. Ce type de produit est habituellement utilisé par voie parentérale en oncologie. Les kératoses actiniques sont fréquentes chez les personnes âgées à la peau claire qui se sont beaucoup exposées au soleil. Elles peuvent régresser spontanément ou évoluer vers des carcinomes épidermoïdes (dans 0,5 % des cas selon certaines sources). Les récurrences sont fréquentes. Les mesures de protection habituelles par rapport à l'exposition au soleil sont le meilleur moyen de prévention. Les effets indésirables consistent en des réactions locales transitoires. Il faut éviter tout contact avec les yeux, les lèvres, l'intérieur des oreilles ou des narines. La pommade ne doit pas être appliquée sur une peau lésée. La prudence est conseillée chez les patients immunodéprimés ([03.2023 – CBIP](#)).

---

## Ophthalmologie

- **Analogues des prostaglandines : signal d'avortements spontanés avec les collyres**  
[Le CBIP](#) a analysé un article de la Revue Prescrire. Celui-ci attire l'attention sur un risque d'avortements spontanés en lien avec l'utilisation des analogues des prostaglandines en collyre durant la grossesse. L'administration de prostaglandines par voie orale, rectale ou vaginale entraîne des contractions utérines. Ces effets n'ont pas été rapportés avec les analogues des prostaglandines utilisés par voie oculaire, dont le passage systémique est

faible. Une étude de pharmacovigilance publiée en 2022 révèle pourtant une association entre l'utilisation des analogues de prostaglandines en collyre (latanoprost, travoprost, bimatoprost et tafluprost) et les avortements spontanés. Sur l'ensemble des rapports concernant le latanoprost dans la base de données de pharmacovigilance étatsunienne (FAERS), le pourcentage de rapports d'avortement spontané est en effet 4 fois plus élevé que la moyenne des autres médicaments inclus dans les données de pharmacovigilance. Le CBIP estime que des études de meilleure qualité méthodologique doivent être réalisées afin de déterminer s'il existe un lien de causalité entre les analogues de prostaglandines en collyre et les avortements spontanés. En attendant, il est prudent d'éviter autant que possible les prostaglandines en collyre chez la femme enceinte.

---

## Oto-rhino-laryngologie

- **Mométasone + olapatadine** (en Belgique : Ryaltris) : nouvelle spécialité  
La mométasone est un corticostéroïde déjà disponible en monopréparation, notamment pour le traitement de la rhinite allergique. L'olopatadine est un antihistaminique H1 disponible sous forme de collyre pour le traitement de la conjonctivite allergique. Le Ryaltris est une association des 2 molécules, commercialisée sous forme de spray nasal avec pour indication le traitement des symptômes modérés à sévères de la rhinite allergique à partir de l'âge de 12 ans. Le profil d'innocuité est celui des corticostéroïdes et des antihistaminiques H1. Cette association semble légèrement plus efficace que l'olopatadine seule par voie nasale mais la pertinence clinique des résultats est douteuse ([CBIP](#)).
- **Pseudoéphédrine : réévaluation de la balance bénéfique/risque**  
[Le PRAC](#) a initié la réévaluation de la balance bénéfique/risque des médicaments contenant de la pseudoéphédrine (vasoconstricteurs par voie orale). Cette réévaluation fait suite à de nouvelles données

concernant un petit nombre de cas de syndromes d'encéphalopathie réversible postérieure (PRES) et de syndromes de vasoconstriction cérébrale réversible (RCVS) chez des personnes utilisant des médicaments contenant de la pseudoéphédrine et qui ont été signalés dans des bases de données de pharmacovigilance et dans la littérature médicale. Les médicaments contenant de la pseudoéphédrine présentent un risque connu d'événements ischémiques cardiovasculaires et cérébrovasculaires (effets indésirables liés à une ischémie au niveau du cœur ou du cerveau), comprenant notamment les accidents vasculaires cérébraux et les crises cardiaques. Des contre-indications et des avertissements sont déjà mentionnés dans l'information sur le produit.

---

## Anesthésie

- **Rocuronium : risque de mydriase**  
[Santé Canada](#) a évalué le risque de mydriase associé à l'utilisation de produits contenant du rocuronium. L'examen des données disponibles a permis d'étayer l'existence d'un lien entre l'utilisation du rocuronium et le risque de mydriase chez les patients adultes sous ventilation mécanique souffrant d'une infection systémique, et chez les nouveau-nés subissant une intervention chirurgicale. La mydriase devrait disparaître à l'arrêt de l'administration du rocuronium. Le RCP et la notice des produits contenant du rocuronium seront donc mis à jour au Canada afin d'inclure ce risque.
- **Propofol : risque d'erreur médicamenteuse**  
Suite à l'évaluation d'un signal de pharmacovigilance basé sur de nouvelles données issues de la littérature et de EudraVigilance, [le PRAC](#) a considéré qu'il existait un risque d'erreurs médicamenteuses

potentiellement mortelles avec le propofol. L'emballage extérieur sera donc modifié afin d'y inclure des recommandations rappelant l'usage unique du produit :  
« Pour un usage unique chez un seul patient. Risque de septicémie en cas d'utilisation multiple. ».

---

## Médicaments divers

- **Phénylbutyrate de glycérol (Belgique : Ravicti) : nouvelle spécialité**  
Le Ravicti a pour indication le traitement adjuvant des troubles du cycle de l'urée. Le traitement consiste à diminuer l'apport protéique et éliminer l'azote par une autre voie métabolique que celle du cycle de l'urée. Le phénylbutyrate de glycérol semble aussi efficace que le phénylbutyrate de sodium (comprimés et granulés) pour contrôler l'ammoniémie. La forme liquide pourrait constituer un avantage en particulier chez les très jeunes enfants. Ses effets indésirables sont similaires. Les plus fréquents (5 à 9 %) sont les troubles gastro-intestinaux, les céphalées, la diminution d'appétit, la fatigue et l'odeur anormale de la peau ([CBIP](#)).
- **Onasemnogene abeparvovec (en Belgique : ▼Zolgensma▼) : cas mortels d'insuffisance hépatique aiguë**  
Des cas d'insuffisance hépatique aiguë d'issue fatale ont été rapportés récemment chez des patients traités au ▼Zolgensma▼ (onasemnogene abeparvovec), un médicament de thérapie génique pour le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA), une maladie nerveuse rare grave entraînant une faiblesse et une atrophie des muscles ([AFMPS](#)). Une [DHPC](#) a été distribuée. Elle informe les professionnels des soins de santé des cas mortels d'insuffisance hépatique et leur fournit les recommandations actualisées pour le contrôle de la fonction hépatique, pour l'évaluation de la suspicion de lésion hépatique après une perfusion ainsi que des conseils supplémentaires concernant la diminution progressive du traitement par corticostéroïdes. Le RCP et la notice

seront mis à jour en conséquence, ainsi que le matériel éducationnel.

---

## Autre

- **Sodium dans les médicaments : risques cardio-vasculaires**

Le CBIP a analysé les [résultats](#) d'une étude observationnelle publiée en 2022 qui montre que l'initiation de préparations effervescentes contenant du paracétamol par rapport à des comprimés ordinaires est associée à un risque accru de maladies cardio-vasculaires, d'hypertension et de mortalité de toutes causes confondues

chez les patients souffrant ou non d'hypertension. Dans l'article, le CBIP liste la quantité de sodium par unité contenue dans quelques médicaments autorisés en Belgique (liste non exhaustive).

- **Médicaments administrés par voie orale : impact de la chirurgie bariatrique sur la pharmacocinétique**

Le CBIP a relayé les [conclusions](#) d'un article ayant examiné l'impact de la chirurgie bariatrique sur l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination des médicaments administrés par voie orale.

# VIG-news

Pour toutes vos questions et suggestions : [ADR@afmps.be](mailto: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 1er 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 stéroïdiens  
**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)  
**AVC** : accident vasculaire cérébral  
**BE** : commercialisé en Belgique  
**CBIP** : Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique, asbl  
**CGRP** : récepteur du peptide relié au gène de la calcitonine  
**CMDh** : Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures  
**CSS** : Conseil supérieur de la Santé  
**CYP** : Cytochrome P450  
**DHPC** : Direct Healthcare Professional Communication (communication directe aux professionnels de la santé)  
**DIU** : dispositif intra-utérin  
**DRESS** : Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms  
**ECG** : électrocardiogramme  
**eGFR** : estimated Glomerular Filtration Rate  
**EMA** : European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)  
**EPF** : érythème pigmenté fixe  
**FDA** : Food and Drug Administration des Etats-Unis  
**HHV-6** : virus de l'herpès humain, type 6  
**HIO** : hyperalgésie induite par les opioïdes  
**IECA** : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine  
**INAMI** : Institut national d'assurance maladie-invalidité  
**IPP** : inhibiteurs de la pompe à protons  
**ISRS** : inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine  
**JAK** : janus kinases  
**LED** : lupus érythémateux disséminé  
**LES** : lupus érythémateux systémique  
**LHH** : lymphohistiocytose hémophagocytaire  
**MHRA** : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (Royaume-Uni)  
**NET** : nécrolyse épidermique toxique  
**NICE** : National Institute for Health and Care Excellence  
**PMDA** : Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Japan)  
**PRAC** : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee  
**RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit  
**RMA** : Risk Minimisation Activities  
**RR** : risque relative  
**S1P** : sphingosine-1-phosphate  
**SEIM** : syndrome d'entérocolite induite par les médicaments  
**SSJ** : Syndrome Stevens-Johnson  
**TUO** : trouble d'utilisation des opioïdes

.be