

## Pharmacovigilance

### Pharmacovigilance active

Après une longue absence due à l'augmentation des activités de pharmacovigilance liées à la crise COVID-19, le VIG-news revient !

Cette édition du VIG-news présente une sélection de communiqués de pharmacovigilance émanant de différentes sources, publiés entre le 1er juillet 2022 et le 31 décembre 2022.

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

Cette édition du VIG-news ne comporte pas d'information sur les vaccins et sur les traitements de la COVID-19. En effet, une [page du site web de l'AFMPS dédiée à ces sujets](#) est fréquemment mise à jour.

Les médecins, pharmaciens, dentistes, infirmiers et sage-femmes peuvent notifier à l'AFMPS des effets indésirables suspectés de médicaments par le biais du [système en ligne pour les professionnels de la santé](#) ou au moyen de la [fiche jaune](#) disponible sur le site internet de l'AFMPS.

Les patients peuvent également notifier directement à l'AFMPS des effets indésirables suspectés de médicaments : soit au moyen du [système en ligne pour les patients](#), soit au moyen d'une [fiche de notification](#) disponible sur le site internet de l'AFMPS.

La [base de données des médicaments en ligne de l'AFMPS](#) contient des informations sur tous les médicaments à usage humain et vétérinaire autorisés en Belgique. Début juillet 2022, quelques nouvelles fonctions ont été ajoutées. Cela facilite la recherche de nouveaux médicaments ou de nouvelles substances actives. Pour chaque médicament, de nombreuses informations pertinentes sont disponibles :

- la notice ;
- le RCP (résumé des caractéristiques du produit) ;
- diverses données telles que la date à laquelle le médicament a été autorisé, le code CNK, le mode de délivrance, la taille de conditionnement, etc ;
- le statut de marché (commercialisé, indisponibilité ...) ;
- le cas échéant, du matériel RMA ▼ (Risk Minimisation Activities) ;
- le cas échéant, une DHPC (Direct Healthcare Professional Communication).

Des [informations](#) sur la mise à jour de la base de données ont été publiées sur le site internet de l'AFMPS.

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

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

# Pharmacovigilance

## Pharmacovigilance active

Sélection de communiqués de pharmacovigilance publiés entre le 1er juillet 2022 et le 31 décembre 2022.

### Index/Sommaire

---

#### Système cardio-vasculaire

- **Isoprénaline pour perfusion** (BE : Isoprénaline HCl Macure) : nouvelle spécialité
- **Hydrochlorothiazide** (BE : plusieurs spécialités) : syndrome de détresse respiratoire aiguë
- **Statines** (BE : plusieurs spécialités) : posologies ajustées à la fonction rénale
- **Oméga-3** (BE : Omacor) : troubles du rythme cardiaque

---

#### Sang et coagulation

- **Dabigatran** (BE : Pradaxa ▼) : nouvelle forme pharmaceutique
- **Défibrotide** (BE : ▼Defitelio ▼) : ne pas utiliser en prophylaxie de la maladie veino-occlusive après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques
- **Anticoagulants oraux directs (AOD)** (BE : plusieurs spécialités) : profil bénéfices-risques des AOD à dose standard et à faible dose par comparaison avec la warfarine chez les patients atteints de fibrillation auriculaire

---

#### Système gastro-intestinal

- **Dompéridone** (BE : Motilium et génériques) et **métoclopramide** (BE : Primperan et génériques) : signal de risque d'accident vasculaire cérébral
- **Mésalazine** (BE : Claversal, Colitofalk, Mesalazine Teva, Mezavant et Pentasa) : syndrome DRESS et coloration des urines en présence d'hypochlorite
- **Lansoprazole** (BE : Dakar et génériques), **dexlansoprazole** et **rabéprazole** (BE : Pariet) : néphrite tubulo-interstitielle
- **Métronidazole + bismuth + tétracycline** (BE : Tryplera) : nouvelle contre-indication pour les personnes atteintes du syndrome de Cockayne
- **Teinture d'opium** : effets indésirables parfois graves des opioïdes

---

#### Système respiratoire

- **Pholcodine** (BE : Pholco-Méréprine Mono) : retrait du marché européen
- **Codéine** (BE : comme antitussif : Bronchodine, Bronchosedal Codeine, Toularynx Codeine ; comme antidouleur : dans plusieurs associations) : commercialisation d'un nouveau dosage
- **Béclométasone + formotérol + glycopyrronium 172/5/9 µg** (BE : Trimbow) : commercialisation d'un nouveau dosage

- **Médicaments à inhaler** : troubles bucco-dentaires

---

## Système hormonal

- **Lévothyroxine** (BE : Euthyrox et L-Thyroxine) : interférence de la biotine avec les tests immunologiques de la fonction thyroïdienne, interaction avec le millepertuis, interaction avec les inhibiteurs de la pompe à protons
- **Somatogon** (BE : ▼Ngenla) : nouvelle spécialité
- **Terlipressine** (BE : Glypressin) : nouvelles mesures pour minimiser les risques d'insuffisance respiratoire et de septicémie
- **Parathormone** (BE : ▼Natpar) : arrêt de la production à la fin de l'année 2024 et informations sur la rupture d'approvisionnement de la présentation ▼Natpar 100 microgrammes/dose

---

## Gynéco-obstétrique

- **Progestatifs** (BE : plusieurs spécialités) : risque de méningiome
- **Clindamycine ovules** (BE : Yenlip) : nouvelle spécialité
- **Rélugolix + estradiol + noréthistérone** (BE : ▼Ryeqo) : nouvelle spécialité
- **Nomégestrol** (BE : Luteryl 5 mg, Nogest 5 mg et Zoely 2,5-1,5 mg ) et **chlormadinone** (BE : ▼Bellina 0,03 mg-2 mg et ▼Helen 0,03 mg-2 mg) : nouvelles mesures pour minimiser le risque de méningiome

---

## Douleur et fièvre

- **Sufentanil sublingual** (BE : Dzuveo ▼) : nouvelle spécialité
- **Dexkétoprofène + tramadol** (BE : Skudexa) et **dexkétoprofène** (BE : Ketesse) : risque lors de l'utilisation pendant la grossesse
- **Paracétamol + ibuprofène** (BE : Nuralgan) : nouvelle spécialité
- **Codéine + ibuprofène** (BE : Brufen Codeine) : mise en garde contre des risques graves rénaux et gastro-intestinaux et cas d'abus/dépendance
- **Diclofénac** (BE : Cataflam, Motifene, Voltaren et génériques) : syndrome de Nicolau et risque lors de l'utilisation pendant la grossesse

---

## Pathologies ostéo-articulaires

- **Kétoprofène topique** (BE : Fastum ▼) : utilisation pendant la grossesse
- **Dénosumab** (BE : Prolia ▼ et Xgeva ▼) : fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement
- **Hydroxychloroquine** (BE : Plaquenil) : insuffisance hépatique

---

## Système nerveux

- **Lorazépam injectable** (BE : Lorazepam Macure) : nouvelle spécialité
- **Flurazépam** (BE : Staurodorm) : retour sur le marché
- **Prégabaline** (BE : Lyrica et génériques) : risques de mésusage, d'abus et de dépendance
- **Cénobamate** (BE : ▼Ontozry) : nouvelle spécialité
- **Méthadone** (BE : Mephenon) : risque de surdosage

- **Rimigépant** (BE : ▼Vydura) : nouvelle spécialité
- **Bupropion** (BE : Wellbutrin, Zyban et génériques) : syndrome de Brugada
- **Halopéridol solution buvable** (BE : Haldol 2 mg/ml) : risque d'erreur médicamenteuse
- **Mélatonine** (BE : Circadin, Melatonine Pharma Nord, Noxarem Melatonine) : utilisation croissante chez les enfants
- **Méthylphénidate à libération prolongée/modifiée** (BE : Concerta▼, Equasym▼, Medikinet Modified Release▼, Methylfenidaat Sandoz▼, Methylphenidate Mylan▼, Rilatine Modified Release▼) : risque en cas de passage d'une spécialité à une autre
- **Antidépresseurs** : lignes directrices pour l'arrêt progressif
- **Zolpidem** (BE : Stilnoct et génériques) et **zopiclone** (BE : Imovane et génériques) : parasomnie dont somnambulisme
- **Triazolam** (BE : Halcion) : interaction avec le posaconazole ; parasomnie dont somnambulisme
- **Inhibiteurs des cholinestérases : donépézil** (BE : Aricept et génériques), **galantamine** (BE : Reminyl) et **rivastigmine** (BE : Exelon▼ et génériques) : allongement de l'intervalle QT et torsade de pointes
- **Psychotropes** : questionner fréquemment leur usage prolongé

---

## Infections

- **Antibiotiques** : usage rationnel dans les infections aiguës des voies respiratoires inférieures en première ligne
- **Amoxicilline** (BE : Clamoxyl, Delamoxyle, Flemoxin et génériques) et **amoxicilline + acide clavulanique** (BE : Augmentin, Levmentin et génériques) : syndrome coronaire aigu
- **Ivermectine par voie orale** (BE : Ivermectin Substipharm) : nouvelle spécialité
- **Valaciclovir** (BE : Zelitrex et génériques) : néphrite tubulo-interstitielle
- **Fluoroquinolones** : rappel du bon usage
- **Méropénem + vaborbactam** (BE : ▼Vaborem) : nouvelle spécialité
- **Amikacine liposomale pour inhalation** (BE : Arikayce) : nouvelle spécialité

---

## Immunité

- **Vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse** : efficacité et sécurité en 2022
- **Azathioprine** (BE : Imuran et Azathioprin(e) Sandoz) : verrues
- **Dupilumab** (BE : Dupixent) : effets indésirables oculaires et nécessité d'une prise en charge rapide
- **Inhibiteurs des Janus kinases (JAK) : baricitinib, filgotinib, tofacitinib et upadacitinib** (BE, respectivement : Olumiant▼, ▼Jyseleca▼, Xeljanz▼ et ▼Rinvoq▼) : mesures visant à réduire les effets indésirables graves
- **Ustékinumab** (BE : Stelara) : nouvelle mise en garde concernant l'utilisation de vaccins vivants chez des enfants en bas âge exposés in utero à l'ustékinumab
- **Vaccin polysaccharidique contre les pneumocoques 23-valent, PPV23** (BE : Pneumovax 23) : gonflement important du membre vacciné
- **Bimékizumab** (BE : ▼Bimzelx) : nouvelle spécialité
- **Vaccin influenza à haute dose** (BE : ▼Efluelda) : nouvelle spécialité
- **Adalimumab** (BE : [plusieurs spécialités](#)) : hypoglycémie
- **Vaccin antipneumococcique conjugué 15-valent** (BE : ▼Vaxneuvance) et **20-valent** (BE : ▼Apexnar) : nouvelles spécialités

- **Abrocitinib** (BE : ▼Cibinqo▼) : nouvelle spécialité

---

## Médicaments antitumoraux

- **Avélumab - durvalumab** (BE : ▼Bavencio et ▼Imfizi) : encéphalite
- **Bréxucabtagène autoleucel** (BE : ▼Tecartus▼) : nouvelle spécialité
- **Carboplatine** (BE : plusieurs spécialités) : syndrome de Kounis
- **Crizotinib** (BE : Xalkori▼) : troubles de la vision chez les patients pédiatriques
- **Durvalumab** (BE : ▼Imfinizi) : myélite transverse
- **Ibrutinib** (BE : ▼Imbruvica) : risque accru d'événements cardiaques graves
- **Pémigatinib** (BE : ▼Pemazyre) : nouvelle spécialité
- **Rucaparib** (BE : ▼Rubraca) : restriction d'indication
- **Sorafénib** (BE : ▼Nexavar) : risque potentiel de microangiopathie thrombotique
- **Zanubrutinib** (BE : ▼Brukinsa) : nouvelle spécialité

---

## Minéraux et vitamines

- **Dérisomaltose ferrique** (BE : ▼Monoferric▼) : nouvelle spécialité
- **Vitamine D** : surdosage accidentel chez le nourrisson et l'enfant

---

## Dermatologie

- **Corticostéroïdes topiques** : réactions de sevrage cutanée
- **Capsaïcine** (BE : Qutenza▼) : effets indésirables suite à une exposition professionnelle
- **5-Fluorouracil topique** (BE : Efudix) : à tenir hors de portée des enfants et des animaux

---

## Ophtalmologie

- **Dorzolamide** (BE : Trusopt) : tachycardie et hypertension
- **Moxifloxacine à usage ophtalmologique** (BE : Kanavig) : risques liés à une utilisation off-label

---

## Oto-rhino-laryngologie

- **Xylométazoline nasale** (BE : plusieurs spécialités) : sécurité inconnue de l'utilisation off-label pour les hémorroïdes pendant la grossesse

---

## Agents de diagnostic

- **Iohexol** (BE : Omnipaque) et **ioméprol** (BE : Iomeron) : syndrome coronaire aigu

---

## Médicaments divers

- **Odévixibat** (BE : ▼Bylvay) : nouvelle spécialité
- **Andexanet alfa** (BE : ▼Ondexxya) : nouvelle spécialité

- **Ivacaftor + tezacaftor + élexacaftor** (BE : ▼Kaftrio) : nouvelle spécialité

---

Autre

- **Huile essentielle d'arbre à thé** : effets indésirables

## Matérovigilance

Pas de donnée disponible pour cette édition.

# Pharmacovigilance

## Pharmacovigilance active

Sélection de communiqués de pharmacovigilance publiés entre le 1er juillet 2022 et le 31 décembre 2022.

---

### Système cardio-vasculaire

- **Isoprénaline** pour perfusion (en Belgique : Isoprénaline HCl Macure) : nouvelle spécialité  
Une spécialité à base d'isoprénaline pour perfusion est de nouveau disponible sur le marché belge pour le traitement à court terme de certains types de bradycardies (synthèse du RCP). Une autre spécialité à base d'isoprénaline, commercialisée en Belgique de longue date (Isuprel), a été retirée du marché en juillet 2022 ([CBIP](#)).
- **Hydrochlorothiazide** (en Belgique : plusieurs spécialités) : syndrome de détresse respiratoire aiguë  
[L'agence sanitaire japonaise \(PMDA\)](#) a informé de la mise à jour des notices des médicaments contenant de l'hydrochlorothiazide afin d'y inclure le syndrome de détresse respiratoire aiguë parmi les effets indésirables. Il est en outre spécifié que le syndrome de détresse respiratoire aiguë peut se développer dans un délai de quelques minutes à quelques heures après la prise d'hydrochlorothiazide. La PMDA a pris des mesures similaires pour les associations fixes [losartan+hydrochlorothiazide](#), [candésartan+hydrochlorothiazide](#) et [valsartan+hydrochlorothiazide](#). En Belgique, le syndrome de détresse respiratoire aiguë est, à ce jour, listé comme effet indésirable dans les RCP et notices de plusieurs médicaments à base d'hydrochlorothiazide.
- **Statines** (en Belgique : plusieurs spécialités) : posologies ajustées à la fonction rénale  
Les statines nécessitent un ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale et sont même parfois contre-indiquées dans ce contexte. Dans le Répertoire du CBIP, des symboles de reins affichés auprès des spécialités informent de cela. Le CBIP rappelle l'importance de ne pas seulement cibler le LDL au moment d'instaurer ou d'assurer le suivi d'un traitement par statine, mais de penser à surveiller la fonction rénale et, si nécessaire, de réduire la dose de statine. Dans [les Folia d'octobre 2022](#), le CBIP a publié un tableau des posologies des statines ajustées à la fonction rénale (basées sur les RCP, le Martindale, le Farmacotherapeutisch Kompas et le British National Formulary).
- **Oméga-3** (en Belgique : Omacor) : troubles du rythme cardiaque  
Omacor (contenant des acides gras poly-insaturés oméga-3) est indiqué dans le traitement de certaines hypertriglycéridémies endogènes, en complément d'un régime, lorsque les mesures diététiques seules se sont avérées insuffisantes pour fournir une réponse adéquate (plus d'informations dans le [RCP d'Omacor](#)). La revue indépendante [La Revue Prescrire](#) (France) rappelle qu'une supplémentation en oméga-3 n'a pas d'efficacité démontrée pour prévenir un nouvel accident cardiaque après un infarctus du myocarde. Depuis fin 2018, [en raison de l'absence d'efficacité](#) démontrée pour prévenir un nouvel accident cardiaque après un infarctus du myocarde (prévention

secondaire), les médicaments contenant des esters éthyliques d'acide gras oméga-3 polyinsaturés ne sont plus autorisés dans cette situation. Une supplémentation en acides gras oméga-3 polyinsaturés expose notamment à des troubles digestifs, de l'acné, de l'eczéma, des augmentations des transaminases hépatiques ainsi qu'à des saignements. La revue Prescrire rapporte qu'au cours d'essais cliniques, un surcroît de risque de fibrillations auriculaires a été mis en évidence chez des patients recevant des acides gras oméga-3 polyinsaturés. L'augmentation du risque est observée dès 1 g par jour ; au-delà de 1 g par jour, le risque augmente d'environ 50 % par rapport à un placebo. Selon La Revue Prescrire, compte tenu des risques, et de l'absence de bénéfice chez les patients en prévention cardiovasculaire primaire ou secondaire, une supplémentation en oméga-3 polyinsaturés est à déconseiller. Chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires, un régime alimentaire diversifié de type méditerranéen est à privilégier.

A ce jour, le RCP et la notice d'Omacor ne signalent pas les troubles du rythme cardiaque parmi les effets indésirables. Il n'y a actuellement pas de signal de pharmacovigilance concernant cette préoccupation. Comme pour tous les médicaments, une surveillance en continu des nouvelles données relatives à la sécurité des médicaments à base d'oméga-3 est en cours. Si, lors d'une évaluation approfondie, les troubles du rythme cardiaque se révélaient être un nouvel effet indésirable possible, le RCP et la notice des médicaments à base d'oméga-3 seraient mis à jour et l'information serait communiquée.

---

## Sang et coagulation

- **Dabigatran** (en Belgique : Pradaxa ▼) : nouvelle formulation pharmaceutique  
Pradaxa ▼ est désormais disponible en granulés enrobés pour le traitement et la prévention secondaire de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire chez les enfants et les adolescents. Le dabigatran en granulés enrobés peut être utilisé chez l'enfant âgé de moins de 12 ans, dès qu'il est capable d'avaler des aliments mous. La dose de dabigatran en granulés enrobés dépend du poids et de l'âge de l'enfant (voir RCP). Ils doivent être mélangés exclusivement à du jus de pomme ou aux aliments mous conformément aux instructions d'utilisation du RCP. Ils ne doivent pas être mélangés à du lait ou à des produits laitiers. Une solution buvable adaptée au traitement des nourrissons de moins de 12 mois est également autorisée et sera commercialisée ultérieurement ([CBIP](#)).
- **Défibrotide** (en Belgique : ▼Defitelio ▼) : ne pas utiliser en prophylaxie de la maladie veino-occlusive après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques  
[Une DHPC](#) a été distribuée.
- Anticoagulants oraux directs - AOD (en Belgique : **apixaban** : Eliquis ▼, **dabigatran** : Pradaxa ▼ **édoxaban** : Lixiana ▼ et **rivaroxaban** : ▼Xarelto ▼) : profil bénéfices-risques des AOD à dose standard et à faible dose par comparaison avec la warfarine chez les patients atteints de fibrillation auriculaire  
[La revue Minerva](#) a analysé une méta-analyse en réseau basée sur des données individuelles de patients provenant de quatre études randomisées contrôlées (randomised control trial, RCT), qui ne sont pas parfaitement comparables sur le plan clinique ni d'un point de vue méthodologique. L'analyse montre que, chez les patients présentant une fibrillation auriculaire, l'utilisation des AOD à la dose « conforme à l'AMM » (dose standard) est associée à un moindre risque de thrombo-embolie systémique, par comparaison avec la warfarine, et ce sans différence quant au risque d'hémorragie majeure. Ces résultats favorables pour les AOD à dose « conforme à

l'AMM » par rapport à la warfarine étaient constants chez les hommes et les femmes, et ils ne dépendaient pas de l'âge. En revanche, l'utilisation d'AOD à dose « hors AMM » (dose plus faible) était associée à davantage de thrombo-embolies que les AOD à dose « conforme à l'AMM », sans différence quant au risque d'hémorragie majeure.

---

## Systeme gastro-intestinal

- **Dompéridone** (en Belgique : Motilium et génériques) et **métoclopramide** (en Belgique : Primperan et génériques) : signal de risque d'accident vasculaire cérébral [Le CBIP a analysé](#) une étude française publiée récemment dans le BMJ. Celle-ci 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. Poser soigneusement les indications de ces médicaments, certainement chez les patients vulnérables, reste important.
- **Mésalazine** (en Belgique : Claversal, Colitofalk, Mesalazine Teva, Mezavant et Pentasa) : syndrome DRESS et coloration des urines en présence d'hypochlorite Sur base des données disponibles, [le PRAC](#) a décidé qu'une mise à jour du RCP et de la notice des médicaments à base de mésalazine était nécessaire. La réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) sera désormais listée parmi les réactions indésirables cutanées graves (SCAR). D'autre part, une mise en garde signalant que la mésalazine peut produire une coloration rouge-brun de l'urine après un contact avec de l'eau de Javel (ou autres agents de blanchiment à base d'hypochlorite de sodium) sera ajoutée dans le RCP et la notice des médicaments à base de mésalazine.
- **Lansoprazole** (en Belgique : Dakar et génériques), **dexlansoprazole** (pas de spécialité en Belgique) et **rabéprazole** (en Belgique : Pariet) : néphrite tubulo-interstitielle Au vu des données disponibles sur la néphrite tubulo-interstitielle (NTI) issues de la littérature et de rapports de cas spontanés incluant dans certains cas une étroite relation temporelle, un effet positif à l'arrêt et/ou à la reprise du médicament, et au vu d'un mécanisme d'action plausible, [le PRAC](#) considère qu'un lien de causalité entre le dexlansoprazole ou le lansoprazole (et d'autres inhibiteurs de la pompe à protons) et une NTI, susceptible d'évoluer vers d'autres formes de lésions rénales, constitue au minimum une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que le RCP et la notice des médicaments contenant du lansoprazole ou du dexlansoprazole devaient être modifiés en conséquence. Le PRAC était parvenu à la même conclusion quelques mois plus tôt pour le [rabéprazole](#).
- **Métronidazole + bismuth + tétracycline** (en Belgique : Tryplera) : nouvelle contre-indication pour les personnes atteintes du syndrome de Cockayne Le PRAC a décidé que tous les médicaments contenant du métronidazole et indiqués dans l'éradication d'*Helicobacter pylori* devaient désormais être contre-indiqués chez les patients atteints du syndrome de Cockayne, une maladie génétique rare. Le PRAC a également recommandé de mettre à jour le RCP et la notice de ces médicaments afin qu'ils signalent que, chez ces patients, des cas graves d'hépatotoxicité irréversible/d'insuffisance hépatique aiguë ont été rapportés, y compris des cas ayant une issue fatale et apparaissant très rapidement après le début de l'utilisation systémique du métronidazole ([CMDh](#)).

- **Teinture d'opium** (pas de spécialité en Belgique) : effets indésirables parfois graves des opioïdes  
[La Revue Prescrire](#) rappelle les effets indésirables potentiels de la teinture d'opium, notamment des troubles digestifs, des troubles neuropsychiques, des dépressions respiratoires, des dépendances physiques et psychiques, des abus et de la toxicomanie. L'efficacité de cette teinture dans les diarrhées sévères n'a pas été évaluée dans des essais cliniques comparatifs. Ce rappel a été fait dans le cadre d'un retour sur le marché, en France, d'une spécialité à base de teinture d'opium. En Belgique, aucune spécialité à base de teinture d'opium n'est commercialisée.

---

## Système respiratoire

- **Pholcodine** (en Belgique : Pholco-Méréprine Mono) : retrait du marché européen  
Le PRAC a évalué toutes les données disponibles, y compris les résultats finaux de l'étude [ALPHO](#) (une étude réalisée à la suite d'un précédent examen de sécurité, en 2011, concernant le risque d'hypersensibilité croisée avec les anesthésiques paralysants neuromusculaires), les données de sécurité rapportées depuis la mise sur le marché et les informations fournies par des tiers, notamment des professionnels de la santé. Les données disponibles ont montré que l'utilisation de pholcodine dans les douze mois précédant une anesthésie générale avec des agents bloquants neuromusculaires (NMBA) constitue un facteur de risque de développer une réaction anaphylactique (une réaction allergique soudaine, grave et potentiellement mortelle) aux NMBA. Comme il n'a pas été possible d'identifier des mesures efficaces pour réduire ce risque, ni d'identifier une population de patients dans laquelle les bénéfices de la pholcodine l'emportent sur ses risques, les médicaments contenant de la pholcodine sont retirés du marché de l'Union européenne. Les professionnels de la santé doivent envisager des alternatives de traitement appropriées et conseiller aux patients d'arrêter de prendre des médicaments contenant de la pholcodine. Les professionnels de la santé doivent également vérifier si les patients devant subir une anesthésie générale avec des agents bloquants neuromusculaires ont utilisé de la pholcodine au cours des douze derniers mois et doivent rester attentifs au risque de réactions anaphylactiques chez ces patients.  
En Belgique, la délivrance de ce médicament a été suspendue [à partir du 1er octobre 2022 \(AFMPS\)](#).
- **Codéine** (en Belgique : comme antitussif : Bronchodine, Bronchosedal Codeine, Toularinx Codeine ; comme antidouleurs : dans plusieurs associations) : douleurs abdominales  
La codéine peut avoir pour effet indésirable de provoquer de graves douleurs abdominales. [Le Lareb a reçu 56 rapports à ce sujet](#). Cet effet indésirable n'est pas clairement décrit dans toutes les notices. Les effets indésirables possibles de la codéine sont la constipation, les crampes des voies biliaires ou l'inflammation du pancréas. Ces effets indésirables peuvent provoquer des douleurs abdominales. Les crampes des voies biliaires peuvent induire des douleurs coliques. Sur les 56 rapports de douleurs abdominales, 50 concernaient des coliques ou des douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen ou dans la région de l'estomac. Comme les voies biliaires sont proches de l'estomac, les crampes des voies biliaires peuvent ressembler à des crampes d'estomac. Souvent, les symptômes ont commencé peu après la prise de codéine. En général, la douleur disparaît en quelques heures.

- **Béclométasone + formotérol + glycopyrronium 172/5/9 µg** (en Belgique : Trimbow) : commercialisation d'un nouveau dosage  
La spécialité Trimbow existe maintenant à un dosage plus élevé pour le corticostéroïde inhalé : 172/5/9 µg en solution à inhaler. Elle existait déjà au dosage de 87/5/9 µg. Le nouveau dosage est uniquement indiqué pour le traitement de l'asthme de l'adulte insuffisamment contrôlé sous corticostéroïde inhalé à dose élevée et β2-mimétique à longue durée d'action. Ce dosage a été évalué dans l'étude TRIGGER, discutée dans le [Folia de septembre 2020 \(CBIP\)](#).
- **Médicaments à inhaler : troubles bucco-dentaires**  
Les médicaments inhalés peuvent endommager les dents. D'autres effets indésirables oraux, tels que des mycoses ou des inflammations des gencives, sont également fréquents. Le centre de pharmacovigilance néerlandais [Lareb rappelle](#) qu'il est important de se rincer la bouche avec de l'eau et de suivre les instructions d'inhalation appropriées pour éviter que cela ne se produise. Des notifications faisant état de caries, d'usure des dents et d'inflammations orales ont été rapportées pour les médicaments inhalés à base de bronchodilatateurs (tels que le salbutamol et le formotérol) et/ou de corticostéroïdes (tels que la fluticasone et la béclométhasone). Les médicaments inhalés peuvent réduire la production de salive et acidifier l'environnement buccal. Cela peut endommager les dents. Les médicaments inhalés anti-inflammatoires peuvent également perturber l'équilibre de la flore buccale et favoriser le développement d'infections fongiques. L'utilisation correcte des inhalateurs contribue à réduire ces risques. Se rincer la bouche avec de l'eau après l'inhalation peut également aider à éliminer les particules de poudre et à rétablir l'équilibre acido-basique dans la bouche.

---

## Système hormonal

- **Lévothyroxine** (en Belgique : Euthyrox et L-Thyroxine) : interférence de la biotine avec les tests immunologiques de la fonction thyroïdienne, interaction avec le millepertuis, interaction avec les inhibiteurs de la pompe à protons  
Suite à la revue périodique des données de sécurité liées à la lévothyroxine, [le PRAC a recommandé](#) la mise à jour du RCP et de la notice des médicaments contenant de la lévothyroxine. Ces modifications concernent :
  - une interférence de la biotine avec les tests immunologiques de la fonction thyroïdienne, entraînant des résultats d'analyse faussement bas ou faussement élevés ;
  - une interaction avec le millepertuis : réduction des concentrations sériques de l'hormone thyroïdienne ;
  - une interaction avec les inhibiteurs de la pompe à protons : diminution de l'absorption des hormones thyroïdiennes.
 Au vu des données disponibles sur l'interférence de la biotine avec les tests de la fonction thyroïdienne issues de rapports spontanés et de la littérature, la majorité des cas décrits ont une chronologie compatible sans facteur de confusion. Les résultats des analyses en laboratoire sont revenus à la normale après l'arrêt de la biotine ou l'utilisation d'une autre méthode d'essai, indiquant une association causale entre l'interférence en laboratoire et la biotine. Compte tenu de l'utilisation de plus en plus fréquente de compléments de biotine à fort dosage et de la prévalence de l'hypothyroïdie nécessitant de réaliser périodiquement des tests de la fonction thyroïdienne pour l'ajustement du dosage de T4, il existe un risque important de mauvaise gestion clinique chez ces patients induit par des résultats d'analyse trompeurs. La détermination de la dose de biotine serait particulièrement importante

dans les situations nécessitant une titration plus précise du dosage de la lévothyroxine, par exemple chez les femmes enceintes, les enfants, les personnes âgées et les patients faisant l'objet d'une surveillance pour un cancer résiduel ou récidivant de la thyroïde.

D'autre part, étant donné que le millepertuis est décrit comme un puissant inducteur de plusieurs enzymes métaboliques du foie, en particulier le CYP3A, avec une activité similaire à celle d'autres inducteurs enzymatiques puissants connus tels que la rifampicine et le phénobarbital, et d'après les données disponibles issues de rapports spontanés et de la littérature, cette interaction médicamenteuse avec le millepertuis doit être ajoutée au RCP et à la notice des produits contenant de la lévothyroxine. Chez les patients suivant un traitement de substitution thyroïdien, une augmentation de leur dose d'hormone thyroïdienne peut être nécessaire si un inducteur du CYP 3A4 P450 est administré simultanément.

Enfin, plusieurs articles publiés dans la littérature décrivent l'interaction entre la lévothyroxine et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Certains cas ont une chronologie compatible et une augmentation de la TSH dans le sang ou de l'hypothyroïdie qui suggérait un possible manque d'efficacité de la lévothyroxine en raison de l'administration concomitante d'IPP. Des études ont montré que l'acidité gastrique augmente la dissolution des comprimés de lévothyroxine. Ainsi, les IPP qui inhibent la sécrétion d'acide gastrique peuvent diminuer l'absorption de la lévothyroxine administrée en particulier sous forme de comprimés. La fréquence d'une ingestion concomitante de lévothyroxine et d'IPP pourrait être considérée comme relativement courante, étant donné que l'hypothyroïdie et le reflux gastrique sont également des maladies courantes. Comme la lévothyroxine, les IPP sont généralement pris à jeun avant le petit déjeuner et leur effet dure 48 heures. La diminution de l'absorption de la lévothyroxine est associée à une augmentation des valeurs de TSH, ce qui incite généralement les médecins à augmenter la dose quotidienne de comprimés de lévothyroxine ou à orienter le patient vers des formulations plus biodisponibles.

- **Somatogon** (en Belgique : ▼Ngenla) : nouvelle spécialité  
▼Ngenla est un médicament orphelin, administré en hebdomadaire par voie sous-cutanée. C'est un analogue de la somatropine à longue durée d'action. Il est indiqué dans le traitement des troubles de la croissance chez l'enfant et l'adolescent présentant une insuffisance en hormone de croissance, à partir de l'âge de 3 ans (synthèse du RCP). Le profil d'innocuité du somatogon est similaire à celui de la somatropine, bien que les réactions et la douleur au site d'injections soient plus fréquentes. L'administration hebdomadaire, au lieu de quotidienne pour la somatropine, peut être un avantage ([CBIP](#)).
- **Terlipressine** (en Belgique : Glypressin) : nouvelles mesures pour minimiser les risques d'insuffisance respiratoire et de septicémie  
Le PRAC a recommandé de nouvelles mesures pour réduire le risque d'insuffisance respiratoire et de septicémie lors de l'utilisation de la terlipressine dans le traitement du syndrome hépatorénal de type 1 (HRS-1). En Belgique, le RCP de Glypressin ne mentionne pas le HRS-1 parmi les indications. Les nouvelles mesures comprennent l'ajout, dans le RCP et la notice des médicaments contenant de la terlipressine, d'une mise en garde recommandant d'éviter d'administrer de la terlipressine aux patients atteints d'une maladie hépatique aiguë-chronique avancée ou d'une insuffisance rénale avancée. Les patients souffrant de problèmes respiratoires doivent recevoir un traitement pour gérer leur maladie avant de commencer la terlipressine. Pendant et

après le traitement, les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes d'insuffisance respiratoire et d'infection ([AFMPS](#)).

- **Parathormone** (en Belgique : ▼Natpar) : arrêt de la production à la fin de l'année 2024 et informations sur la rupture d'approvisionnement de la présentation ▼Natpar 100 microgrammes/dose  
Une [DHPC](#) a été distribuée.

---

## Gynéco-obstétrique

- **Progestatifs : risque de méningiome**  
Le [CBIP](#) a publié une synthèse des données et des mesures de minimisation du risque de méningiome pour les progestatifs. Le risque de méningiome marque l'importance de réévaluer régulièrement un traitement par cyprotérone, nomégestrol ou chlormadinone (seul ou en association avec un estrogène) et d'être attentif à tout signe évocateur d'un méningiome (par exemple maux de tête, troubles visuels et crises d'épilepsie). Le risque n'est pas clair pour les autres progestatifs.
- **Clindamycine ovules** (en Belgique : Yenlip) : nouvelle spécialité  
La clindamycine est désormais commercialisée sous forme d'ovules à administration intravaginale. Elle a pour indication le traitement de la vaginose bactérienne (synthèse du RCP). La clindamycine existait déjà sous forme de crème vaginale. Le profil d'innocuité des ovules est identique à celui de la clindamycine en crème ([CBIP](#)).
- **Rélugolix + estradiol + noréthistérone** (en Belgique : ▼Ryeqo) : nouvelle spécialité  
▼Ryeqo est indiqué dans le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer (selon son RCP). Vu la présence de dérivés estrogéniques et progestatifs, les contre-indications sont similaires à celles des associations estroprogestatives. Les autres contre-indications sont l'ostéoporose et l'utilisation concomitante de contraceptifs hormonaux. Les précautions particulières liées aux risques thromboemboliques sont également d'application pour cette association avec le rélugolix. Les effets indésirables les plus fréquents sont les bouffées de chaleur (8,3 %) et les saignements utérins (4,7 %). Les autres effets indésirables fréquents ( $\geq 1$  %) sont l'irritabilité, l'alopécie, l'hyperhidrose, les sueurs nocturnes, le kyste mammaire, la diminution de la libido et la dyspepsie. Après 52 semaines de traitement par ▼Ryeqo, la variation de densité minérale osseuse (DMO) au niveau du rachis lombaire par rapport à l'inclusion n'a pas été considérée comme cliniquement significative. L'incidence des fractures est restée faible et généralement similaire entre les groupes dans les études. Une perte osseuse comprise entre 3 % et 8 % a été observée chez certaines femmes traitées dont la DMO était normale en début de traitement. Par conséquent, il est recommandé, selon le RCP, de réaliser une absorptiométrie à double rayon X (DXA) après 1 an de traitement pour vérifier que la patiente ne présente pas une perte excessive de DMO. ▼Ryeqo est contre-indiqué en cas de grossesse et d'allaitement. Une méthode de contraception non hormonale doit être utilisée pendant au moins un mois après le début du traitement. ▼Ryeqo présente un risque d'interactions médicamenteuses. Son RCP déconseille notamment l'utilisation

concomitante d'inhibiteurs de la P-gp et d'inducteurs puissants du CYP3A4 et/ou de la P-gp ([CBIP](#)).

- **Nomégestrol** (en Belgique : Lutenyl 5 mg, Nogest 5 mg et Zoely 2,5-1,5 mg ) et **chlormadinone** (en Belgique : ▼Bellina 0,03 mg-2 mg et ▼Helen 0,03 mg-2 mg) : nouvelles mesures pour minimiser le risque de méningiome  
Une [DHPC commune](#) aux différents médicaments concernés a été distribuée. Elle fait suite à une évaluation du PRAC de toutes les données disponibles sur le sujet et à la recommandation de nouvelles mesures pour minimiser le risque de méningiome ([AFMPS](#)).

---

## Douleur et fièvre

- **Sufentanil sublingual** (en Belgique : Dzuveo▼) : nouvelle spécialité  
Dzuveo▼ a pour indication le traitement des douleurs aiguës modérées à sévères (synthèse du RCP). Son profil d'innocuité est celui des opioïdes puissants. Du matériel Risk Minimization Activities (RMA) est à disposition des professionnels de la santé. Le RCP mentionne explicitement que le Dzuveo▼ doit être réservé à un usage en milieu hospitalier ou disposant de matériel de réanimation en raison du risque d'effets indésirables. Il doit être administré par du personnel soignant expérimenté dans le traitement par opioïdes, sous monitoring, pour une durée maximale de 48 heures ([CBIP](#)).
- **Dexkétoprofène + tramadol** (en Belgique : Skudexa) et **dexkétoprofène** (en Belgique : Ketesse) : risque lors de l'utilisation pendant la grossesse  
Dans le cadre de l'évaluation des rapports périodiques de sécurité des médicaments contenant l'association fixe dexkétoprofène + tramadol, [le PRAC](#) a conclu que le RCP et la notice de ces médicaments devaient être mis à jour. Le RCP mentionne désormais qu'à partir de la 20<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée, l'utilisation de dexkétoprofène peut provoquer un oligoamnios résultant d'une dysfonction rénale fœtale. Cet effet peut survenir peu de temps après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt de celui-ci. En outre, des cas de constriction du canal artériel ont été observés après le traitement au cours du deuxième trimestre, dont la plupart ont disparu après l'arrêt du traitement. Quelques mois plus tôt, le [PRAC](#) avait pris une mesure similaire pour les médicaments à base de dexkétoprofène.
- **Paracétamol + ibuprofène** (en Belgique : Nuralgan) : nouvelle spécialité  
Nuralgan est une association fixe de paracétamol 500 mg + ibuprofène 200 mg. Il est indiqué dans le traitement symptomatique à court terme de la douleur légère à modérée chez les adultes (synthèse du RCP). Selon le CBIP, sa plus-value minime comparée à une monothérapie doit être mise en balance avec l'augmentation du risque de toxicité, particulièrement chez les personnes âgées et/ou à risque (voir ci-dessous), et une flexibilité posologique restreinte. Il faut aussi être vigilant au risque de surdosage (avec augmentation des effets indésirables et intoxication) lors de l'administration d'une association, surtout lorsque le patient n'est pas conscient de sa composition (ibuprofène mais aussi paracétamol) et l'associe à des doses supplémentaires de l'un de ses composants. Les contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions d'emploi sont similaires à ceux du paracétamol et des AINS individuellement.

Comme pour tous les médicaments contenant des AINS, cette association ne doit pas être utilisée plus de quelques jours. Elle n'est donc pas indiquée pour la prise en charge de la douleur chronique.

L'ibuprofène, comme tous les AINS, doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées en raison d'effets indésirables plus fréquents et plus graves. La dose de paracétamol doit être réduite (500 mg/6h) en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère, et chez les patients avec insuffisance hépatique. L'utilisation d'AINS peut entraîner une détérioration de la fonction rénale chez les patients insuffisants rénaux, cardiaques ou hépatiques, ceux traités par des diurétiques ou des IECA et chez les personnes âgées. La dose doit être la plus faible possible et la fonction rénale doit être surveillée chez ces patients ([CBIP](#)).

- **Codéine + ibuprofène** (en Belgique : Brufen Codeine) : mise en garde contre des risques graves rénaux et gastro-intestinaux et cas d'abus/dépendance

L'association codéine-ibuprofène est une combinaison de deux antidouleurs : un opioïde (codéine) et un anti-inflammatoire (ibuprofène). Elle présente un risque d'abus et de dépendance en raison de la présence de codéine.

Dans ce contexte, plusieurs cas de toxicité rénale, gastro-intestinale et métabolique ont été rapportés, dont certains fatals. La plupart des cas sont issus de pays où ces médicaments sont disponibles sans ordonnance. En Belgique, Brufen Codeine est soumis à une prescription médicale.

Le PRAC a constaté que, lorsqu'elle est prise à des doses supérieures à celles recommandées ou pendant une période prolongée, l'association codéine et ibuprofène peut abîmer les reins, les empêchant d'éliminer correctement les acides du sang dans l'urine (acidose tubulaire rénale). Un dysfonctionnement des reins peut également entraîner des niveaux très bas de potassium dans le sang (hypokaliémie), qui peuvent à leur tour provoquer des symptômes tels qu'une faiblesse musculaire et des étourdissements.

Le PRAC a recommandé une [mise à jour du RCP et de la notice](#) des médicaments contenant l'association codéine et ibuprofène pour alerter sur ces risques ([AFMPS](#)).

- **Diclofénac** (en Belgique : Cataflam, Motifene, Voltaren et génériques) : syndrome de Nicolau et risque lors de l'utilisation pendant la grossesse

Compte tenu des données disponibles sur l'utilisation du diclofénac (formulations systémiques) après la 20e semaine de grossesse issues de la littérature et des notifications spontanées incluant dans certains cas une relation temporelle étroite, un dechallenge positif et compte tenu d'un mode d'action plausible, [le PRAC](#) considère qu'il existe au moins une possibilité raisonnable d'établir un lien de causalité entre l'utilisation de diclofénac (à usage systémique) après la 20e semaine de grossesse et le risque de dysfonction rénale, d'oligoamnios et d'insuffisance rénale néonatale. Le PRAC a conclu que le RCP et la notice des médicaments contenant des formulations systémiques de diclofénac doivent être modifiées en conséquence, si des informations analogues ou plus strictes concernant l'utilisation en cours de grossesse ne sont pas déjà incluses.

D'autre part, compte tenu des données disponibles sur le syndrome de Nicolau (embolie cutanée médicamenteuse) issues de la littérature et des notifications spontanées dont cinq cas avec une relation temporelle étroite, un dechallenge positif et compte tenu d'un mode d'action plausible, le PRAC considère qu'il existe au moins une possibilité raisonnable d'établir un lien de causalité entre la formulation intramusculaire de diclofénac et le syndrome de Nicolau. Le PRAC a conclu que le RCP et la notice des formulations intramusculaires de diclofénac doivent être mis à

jour en conséquence, si des informations analogues concernant le syndrome de Nicolau ne sont pas déjà incluses.

---

## Pathologies ostéo-articulaires

- **Kétoprofène topique** (en Belgique : [Fastum ▼](#)) : utilisation pendant la grossesse  
En l'absence de données cliniques sur l'utilisation des formulations topiques de kétoprofène en cours de grossesse, et compte tenu des données et des recommandations concernant l'utilisation du kétoprofène systémique pendant la grossesse, le [PRAC](#) a conclu qu'il était justifié de mettre à jour le RCP et la notice des médicaments à base de kétoprofène topique. Ces modifications incluent la mise en évidence de la contre-indication d'utilisation au cours du dernier trimestre, ainsi que des recommandations pour éviter l'utilisation au cours du premier et du deuxième trimestres de grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité, et dans ce cas, l'indication d'utiliser la dose la plus faible possible et pour la durée de traitement la plus courte.
- **Dénosumab** (en Belgique : [Prolia ▼](#) et [Xgeva ▼](#)) : fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement  
En 2018, [l'ANSM](#) a lancé une enquête de pharmacovigilance sur [Prolia ▼](#), étendue à [Xgeva ▼](#), à la suite de la survenue de plusieurs cas de fractures vertébrales multiples (FVM) signalés en France à l'arrêt du traitement, non suivi d'un traitement antirésorptif osseux de relais.  
Les résultats de cette enquête ont été présentés à la séance du Comité Surveillance et Pharmacovigilance de l'ANSM du 27 avril 2021. L'analyse de l'ensemble des données disponibles n'a pas permis d'établir un risque accru de FVM dans les suites d'un arrêt de traitement par dénosumab. Antérieurement, l'évaluation des données disponibles liées à ce risque potentiel par l'EMA avait abouti aux mêmes conclusions. Bien que les données actuelles ne démontrent pas une augmentation du risque de FVM après l'arrêt du dénosumab, la Commission de la transparence de la HAS française recommande de prévoir un traitement antirésorbeur à l'arrêt du dénosumab. Ce traitement antirésorbeur doit permettre d'éviter le remodelage de l'os (qui entraîne une fragilité osseuse), survenant à l'arrêt du traitement par dénosumab. De même, la Société Française de Rhumatologie et le Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses recommandent d'instaurer, en relais de [Prolia ▼](#), un traitement par biphosphonate oral ou injectable pour une période de 6 à 12 mois.
- **Hydroxychloroquine** (en Belgique : [Plaquenil](#)) : insuffisance hépatique  
Suite à une réévaluation de tous les cas disponibles, [l'agence japonaise PMDA](#) a recommandé d'ajouter l'insuffisance hépatique à la liste des effets indésirables cliniquement significatifs. En Belgique, le RCP et la notice du [Plaquenil](#) signalent que quelques cas d'anomalie des tests de la fonction hépatique, ainsi que quelques cas d'hépatite fulminante ont été rapportés.

---

## Système nerveux

- **Lorazépam injectable** (en Belgique : [Lorazepam Macure](#)) : nouvelle spécialité  
Une spécialité à base de lorazépam injectable i.m./i.v. est à nouveau disponible en Belgique avec pour indications (synthèse du RCP) :

- la prémédication, avant des interventions chirurgicales ou avant des procédures diagnostiques ;
- le traitement symptomatique de l'anxiété et de la tension pathologiques chez des patients incapables de prendre le médicament par voie orale pour certaines raisons.

L'administration intraveineuse lente de lorazépam constitue aussi une option pour arrêter les convulsions en cas de crises tonico-cloniques qui se prolongent plus de 5 minutes. L'épilepsie n'est pas reprise dans les indications de cette spécialité. Les contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions particulières sont similaires à ceux des benzodiazépines.

Autres interactions : l'utilisation concomitante de scopolamine est également déconseillée car cette association peut entraîner une augmentation de l'incidence de sédation, d'hallucinations et de comportement irrationnel.

La prudence est aussi de mise lors d'administration de lorazépam injectable à des patients qui présentent un état de mal épileptique. Du matériel de réanimation adéquat doit être disponible ([CBIP](#)).

- **Flurazépam** (en Belgique : Staurodorm) : retour sur le marché  
Après une interruption de commercialisation depuis juin 2021, le Staurodorm est de retour sur le marché. Pour la prise en charge des insomnies, la place des benzodiazépines est très limitée. Le flurazépam n'est pas un premier choix. Il convient mieux de privilégier les benzodiazépines à durée d'action courte ou intermédiaire ([CBIP](#)). Etant donné le risque de dépendance avec les benzodiazépines, la durée d'utilisation de celles-ci dans la prise en charge de l'insomnie doit être très limitée. L'AFMPS a rappelé dans de nombreux Flash VIG-news l'importance de rester vigilants quant au risques de dépendance et d'abus des benzodiazépines et apparentés ([15.12.2021 – Flash VIG-news](#) ; [22.09.2021 – Flash VIG-news](#) ; [03.05.2021 – Flash VIG-news](#)).
- **Prégabaline** (en Belgique : Lyrica et génériques) : risques de mésusage, d'abus et de dépendance  
L'AFMPS a publié [un Flash VIG-news](#) rappelant les risques de mésusage, d'abus, et de dépendance liés à la prégabaline. Le Flash VIG-news cite quelques recommandations pour les médecins et pharmaciens afin de minimiser ces risques, ainsi que des recommandations pour limiter le risque de symptômes de sevrage.
- **Cénobamate** (en Belgique : ▼Ontozry) : nouvelle spécialité  
▼Ontozry est indiqué, en association, dans le traitement de l'épilepsie focale avec ou sans généralisation de l'adulte n'ayant pas répondu à au moins deux traitements antérieurs (synthèse du RCP). Selon des données à court terme, l'association du cénobamate avec le traitement habituel semble efficace pour diminuer la fréquence des crises d'épilepsie chez des patients auparavant insuffisamment contrôlés avec d'autres traitements. Il n'a pas été comparé à d'autres médicaments ni étudié au-delà de 12 semaines de traitement. Il semble présenter un profil d'innocuité similaire à celui des autres antiépileptiques. Il est contre-indiqué chez les patients présentant un syndrome du QT court congénital. Parmi ses effets indésirables, on note la possibilité d'un syndrome DRESS pouvant engager le pronostic vital en cas de doses initiales élevées ou d'augmentation trop rapide des doses. Les patients doivent être informés des signes et symptômes du syndrome DRESS et la survenue de réactions cutanées doit être étroitement surveillée. Etant donné le risque tératogène connu avec les antiépileptiques, les femmes en âge de procréer traitées par cénobamate doivent

utiliser une contraception non hormonale pendant la durée du traitement et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt. Des interactions médicamenteuses (pharmacocinétiques et pharmacodynamiques) sont décrites dans le RCP d'▼Ontozry ([CBIP](#)).

- **Méthadone** (en Belgique : Mephenon) : risque de surdosage

En France, le suivi national d'addictovigilance de la méthadone a mis en évidence une augmentation des hospitalisations et des décès liés à un surdosage en méthadone (3,4 décès pour 1000 usagers dans l'enquête DRAMES de 2020 vs 2,8 décès pour 1000 usagers dans celle de 2019). Ces cas de surdosages sont notamment liés à un ou plusieurs facteurs :

- augmentation de l'usage détourné de la méthadone ;
- méconnaissance de la puissance pharmacologique de la méthadone ;
- méconnaissance de ses nombreuses interactions avec d'autres médicaments ;
- recours insuffisant à la naloxone, antidote pour le traitement d'urgence des surdosages.

Dans ce contexte, [l'ANSM](#) a rappelé les règles de bon usage de la méthadone qui permettent d'éviter ces surdosages.

- **Rimégépan** (en Belgique : ▼Vydura) : nouvelle spécialité

Le rimégépan est un antagoniste du récepteur du peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP) administré sous forme de lyophilisat oral. ▼Vydura a pour indications le traitement des crises de migraine avec ou sans aura chez les adultes et la prophylaxie de la migraine épisodique chez les adultes qui présentent au moins quatre crises de migraine par mois (selon RCP). Contrairement aux triptans, le rimégépan n'est pas contre-indiqué chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire et, jusqu'à présent, il n'y a pas d'effets indésirables cardiovasculaires signalés dans le RCP. Cependant, la plupart des patients ayant une contre-indication cardiovasculaire aux triptans ont été exclus des études d'efficacité aiguë. Les effets indésirables fréquents sont les nausées.

Des réactions d'hypersensibilité (y compris dyspnée et rash sévère) peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100 et survenir jusque plusieurs jours après l'administration. Des réactions graves d'hypersensibilité retardée ont été rapportées. Par mesure de précaution, son utilisation est déconseillée pendant la grossesse.

Le rimégépan est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp. Le RCP du ▼Vydura signale des interactions possibles. Le rimégépan n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ([CBIP](#)).

- **Bupropion** (en Belgique : Wellbutrin, Zyban et génériques) : syndrome de Brugada

Compte tenu des données disponibles sur le syndrome de Brugada issues des notifications spontanés, y compris deux cas avec un dechallenge positif et un délai de survenue plausible, et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible décrit dans la littérature, [le PRAC](#) considère que le bupropion peut révéler un syndrome de Brugada. Les médecins doivent être informés d'être prudents avec les patients ayant des antécédents familiaux d'arrêt cardiaque ou de mort subite. Les patients doivent également être informés de manière appropriée sur ce sujet par le biais de la notice. Le PRAC a conclu que le RCP et la notice des médicaments contenant du bupropion doivent être mis à jour en conséquence.

- **Halopéridol solution buvable** (en Belgique : Haldol 2 mg/ml) : risque d'erreur médicamenteuse

Des risques d'erreurs médicamenteuses sont rapportés avec l'antipsychotique Haldol 2 mg/ml, solution buvable en flacon compte-gouttes (nombre incorrect de gouttes administrées). Ceci est lié à la forme compte-gouttes. Chaque goutte de solution buvable contient 0,1 mg d'halopéridol (1 ml = 20 gouttes = 2 mg).

Haldol 2 mg/ml, solution buvable en flacon compte-gouttes :

- permet l'administration de doses uniques maximales de 2 mg (20 gouttes) et n'est donc pas adapté à l'administration de doses uniques supérieures à 2 mg ;
- la seule forme orale adaptée à l'administration de doses supérieures à 2 mg est Haldol comprimé ;
- permet l'administration de doses uniques inférieures à 1 mg, ce que les comprimés d'Haldol ne permettent pas d'obtenir.

D'autres antipsychotiques sont disponibles en solution buvable ([ANSM](#)).

- **Mélatonine** (en Belgique : Circadin, Melatonine Pharma Nord, Noxarem Melatonine) : utilisation croissante chez les enfants

[Le CBIP](#) a relayé les conclusions d'un article signalant qu'aux États-Unis, de plus en plus d'enfants prennent des compléments alimentaires contenant de la mélatonine pour des troubles du sommeil. Le fait que la mélatonine y soit seulement disponible sous forme de préparations en vente libre renforce l'idée qu'il s'agit d'une alternative tout à fait inoffensive aux somnifères classiques. Les experts du sommeil s'inquiètent de l'utilisation croissante de mélatonine par les enfants, en particulier lorsque la mélatonine est utilisée de manière prolongée et/ou à forte posologie (> 5 mg/j). Les effets de la mélatonine sur le développement de l'enfant sont encore mal connus.

[L'AFMPS](#) déconseille l'utilisation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine chez les enfants de moins de 12 ans, en se fondant sur le principe de précaution. Leur emballage doit comporter des avertissements appropriés et leur présentation ne doit pas cibler la consommation par ce groupe d'âge.

Outre les compléments alimentaires, quelques médicaments à base de mélatonine à courte durée d'action sont également disponibles sans ordonnance en Belgique. Ils ont pour seule indication le décalage horaire chez l'adulte et sont disponibles aux doses de 3 mg ou 5 mg. Le médicament à base de mélatonine 2 mg à action prolongée est disponible uniquement sur ordonnance dans l'indication « insomnie » chez le sujet âgé de plus de 55 ans.

- **Méthylphénidate à libération prolongée/modifiée** (en Belgique : Concerta▼, Equasym▼, Medikinet Modified Release▼, Methylphenidaat Sandoz▼, Methylphenidate Mylan▼, Rilatine Modified Release▼) : risque en cas de passage d'une spécialité à une autre

Il convient d'être prudent lors du passage d'une spécialité de méthylphénidate à libération prolongée/modifiée à une autre car les instructions d'utilisation (prise de nourriture recommandée ou non) et les profils de libération peuvent différer, ce qui peut affecter la gestion des symptômes. Il faut donc suivre les recommandations posologiques spécifiques à chaque spécialité ([MHRA](#)).

- **Antidépresseurs : lignes directrices pour l'arrêt progressif**

[Le CBIP](#) a publié un article exhaustif décrivant les lignes directrices pour l'arrêt des antidépresseurs. Il s'agit d'une mise à jour de l'article « Manuel pour l'arrêt progressif des antidépresseurs », paru dans les Folia d'avril 2019, et a vocation à le remplacer. Fin septembre, [le CBIP](#) a proposé de simplifier les schémas d'arrêt progressif. Il existe désormais trois schémas pour chaque antidépresseur : (1) décroissance posologique jusqu'à la posologie habituelle ; (2) arrêt progressif en l'absence de facteurs de risque constants ; (3) arrêt progressif en présence de facteurs de risque

constants. Le principal objectif d'un arrêt progressif (lent) est d'éviter les symptômes de sevrage (sévères).

- **Zolpidem** (en Belgique : Stilnoct et génériques) et **zopiclone** (en Belgique : Imovane et génériques) : parasomnie dont somnambulisme  
[La PMDA](#) a décidé de contre-indiquer l'utilisation du zolpidem et de la zopiclone chez les patients qui ont présenté un comportement anormal comme la parasomnie (par exemple somnambulisme) lors d'une utilisation précédente de ces médicaments. La parasomnie peut conduire à des blessures graves, pour soi-même ou pour autrui, ou à des accidents. Au Japon, la parasomnie, dont le somnambulisme, a été ajoutée dans la liste des effets indésirables des médicaments contenant du zolpidem ou de la zopiclone (voir aussi [Folia de décembre 2019](#)).
- **Triazolam** (en Belgique : Halcion) : interaction avec le posaconazole ; parasomnie dont somnambulisme  
[La PMDA](#) a décidé d'ajouter le posaconazole à la liste des médicaments dont la co-administration avec le triazolam est contre-indiquée. La notice japonaise mentionne que le posaconazole, comme l'itraconazole, le fluconazole, le fosfluconazole, le voriconazole, le miconazole, les inhibiteurs de la protéase virale VIH (indinavir, ritonavir, etc.), l'éfavirenz et le télaprévir, peut augmenter la concentration sanguine du triazolam par inhibition du CYP 3A4. Les effets du triazolam peuvent dès lors être renforcés, et la durée des effets peut être prolongée. D'autre part, la PMDA a décidé de contre-indiquer l'utilisation du triazolam chez les patients qui ont présenté un comportement anormal comme la parasomnie (par exemple somnambulisme) lors d'une utilisation précédente de ce médicament. La parasomnie, dont le somnambulisme, a été ajoutée dans la liste des effets indésirables des médicaments à base de triazolam.
- Inhibiteurs des cholinestérases : **donépézil** (en Belgique : Aricept et génériques), **galantamine** (en Belgique : Reminyl) et **rivastigmine** (en Belgique : Exelon ▼ et génériques) : allongement de l'intervalle QT et torsade de pointes  
[Santé Canada](#) a examiné le risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsade de pointes associé à l'utilisation d'inhibiteurs des cholinestérases. Cet examen a été entrepris à la suite des mises à jour apportées par l'EMA aux renseignements sur l'innocuité de deux inhibiteurs des cholinestérases (le donépézil et la galantamine). L'examen des renseignements disponibles par Santé Canada a permis d'étayer l'existence d'un lien entre l'utilisation des trois inhibiteurs des cholinestérases et le risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsade de pointes. Ce risque augmente chez les patients qui ont des antécédents de certaines affections cardiaques ; des antécédents ou des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT ; de faibles taux sanguins de certains électrolytes, comme le magnésium, le potassium ou le calcium ; ou qui prennent certains médicaments pouvant influencer sur le rythme cardiaque en même temps que les inhibiteurs des cholinestérases. Au Canada, les notices des trois inhibiteurs des cholinestérases mentionneront donc le risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsade de pointes.
- **Psychotropes** : questionner régulièrement leur usage prolongé  
[La Revue Prescrire](#) recommande de questionner régulièrement le traitement des patients prenant des psychotropes de façon prolongée. Les objectifs de la démarche sont de limiter les traitements aux médicaments appropriés, sans utilisation

superflue ni risques disproportionnés, et de les adapter de façon concertée avec les patients et avec les autres professionnels de santé concernés.

---

## Infections

- **Antibiotiques : usage rationnel dans les infections aiguës des voies respiratoires inférieures en première ligne**  
[Le CBIP](#) a publié un rappel de l'importance de l'usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires.
- **Amoxicilline** (en Belgique : Clamoxyl, Delamoxyle, Flemoxin et génériques) et **amoxicilline + acide clavulanique** (en Belgique : Augmentin, Levmentin et génériques) : syndrome coronaire aigu  
[L'agence des médicaments japonaise](#) a demandé une mise à jour des notices des médicaments contenant de l'amoxicilline afin d'y mentionner qu'aucune méthode n'est actuellement disponible pour prédire l'apparition d'un choc, d'anaphylaxie ou d'un syndrome coronarien aigu accompagnant une réaction allergique avec une certitude raisonnable. Un entretien médical approfondi du patient doit être mené concernant ses antécédents médicaux de ces événements. En outre, il faut s'assurer que les antécédents d'allergie aux antibiotiques ont été vérifiés. La même demande a été faite pour l'association fixe [amoxicilline + acide clavulanique](#).
- **Ivermectine par voie orale** (en Belgique : Ivermectin Substipharm) : nouvelle spécialité  
L'ivermectine est désormais disponible pour administration orale avec pour indication le traitement de la gale et de certaines parasitoses tropicales (microfilariémie, strongyloïdose) (synthèse du RCP). Ivermectin Substipharm n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 15 kg. L'ivermectine était déjà disponible en crème pour le traitement de la rosacée, et utilisée off-label pour le traitement de la gale. La forme orale est commercialisée depuis longtemps dans d'autres pays. Parmi les effets indésirables possibles, le prurit peut être temporairement exacerbé chez les patients atteints de gale. D'autre part, on observe un risque d'hyperéosinophilie transitoire, d'atteinte hépatique, d'hématurie (fréquence inconnue) et, plus rarement, nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson.  
Les patients traités avec l'ivermectine orale pour d'autres maladies parasitaires que la gale peuvent présenter des effets indésirables plus sévères, surtout en cas d'infestation massive ou par plusieurs parasites (voir RCP) ([CBIP](#)).
- **Valaciclovir** (en Belgique : Zelitrex et génériques) : néphrite tubulo-interstitielle  
Au vu des données disponibles sur le risque de néphrite tubulo-interstitielle issues de la littérature et des notifications spontanées incluant dans certains cas une relation temporelle étroite, un dechallenge positif, et au vu d'un mécanisme d'action plausible, [le PRAC](#) considère qu'une relation causale entre le valaciclovir et la néphrite tubulo-interstitielle est au moins raisonnablement possible. Le PRAC a dès lors conclu que le RCP et la notice des médicaments contenant du valaciclovir devraient être modifiés en conséquence. La fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles et est donc considérée comme étant indéterminée.
- **Fluoroquinolones : rappel du bon usage**

Les fluoroquinolones sont indiquées dans le traitement de plusieurs types d'infections bactériennes pouvant, pour certaines d'entre elles, engager le pronostic vital. Ces antibiotiques doivent être réservés à certaines infections bactériennes pour lesquelles l'utilisation d'une fluoroquinolone est indispensable et doivent être évités dans des situations où d'autres antibiotiques peuvent être utilisés. Les indications autorisées sont mentionnées en section 4.1 du RCP et dans la notice des différentes spécialités contenant une fluoroquinolone.

La gravité de certains effets indésirables des fluoroquinolones, parfois invalidants et irréversibles, nécessite d'informer professionnels de santé et patients sur les précautions à prendre avant toute prescription, dispensation ou utilisation, afin d'assurer leur bonne connaissance de ces effets.

Dans un dossier thématique, [l'ANSM](#) donne une description des principaux effets indésirables observés : tendinopathies, troubles cardiaques et cardiovasculaires, neuropathies périphériques, photosensibilisation, troubles neuropsychiatriques. Les patients, voire leur entourage, doivent être informés du risque d'effets indésirables parfois graves afin qu'ils puissent être attentifs à leur survenue. Cet échange doit avoir lieu au moment de la prescription d'une fluoroquinolone ainsi que lors de la dispensation à la pharmacie. Les patients sont invités à prendre connaissance de la notice incluse dans la boîte du médicament et à en parler avec leur médecin ou pharmacien.

Selon les cas, il peut être proposé au patient la réalisation d'un bilan médical afin de mieux comprendre l'origine des effets indésirables dont il pourrait souffrir, car certains peuvent aussi être liés à une pathologie concomitante à la prise du traitement (voir aussi [le Communiqué de Pharmacovigilance dans les Folia de février 2022](#)).

- **Méropénem + vaborbactam** (en Belgique : ▼Vaborem ) : nouvelle spécialité  
▼Vaborem est indiqué, par voie intraveineuse, dans le traitement des infections des voies urinaires compliquées, intra-abdominales compliquées, et des pneumonies nosocomiales chez l'adulte (synthèse du RCP). Le méropénem est une carbapénème déjà utilisée en monothérapie, et le vaborbactam est un inhibiteur de carbapénémases de classe A et C. Son spectre et son profil d'innocuité sont ceux des carbapénèmes. Afin de limiter le risque d'apparition de résistances, l'association méropénem + vaborbactam est proposée dans certaines sources comme une solution de dernier recours en cas d'infection sévère par une bactérie résistante aux carbapénèmes, après réalisation d'un antibiogramme ([CBIP](#)).
- **Amikacine liposomale pour inhalation** (en Belgique : Arikayce) : nouvelle spécialité  
Arikayce est indiqué, en inhalation par nébuliseur, en association avec d'autres agents antibactériens, dans le traitement de certaines infections pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses causées par le « Mycobacterium avium complex » (synthèse du RCP). Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au soja ou d'insuffisance rénale sévère. Comme pour les aminoglycosides, Arikayce présente un risque d'ototoxicité, de néphrotoxicité et de bloc neuro-musculaire. Des dysphonies, de la toux, des dyspnées et des hémoptysies sont très fréquentes (≥ 10 %). D'autres affections respiratoires dont l'alvéolite allergique, la BPCO, le bronchospasme, la pneumopathie inflammatoire et des infections sont fréquentes (≥ 1 %). Des réactions d'hypersensibilité sévères et potentiellement létales ont été rapportées. Il est préférable d'éviter l'utilisation de l'amikacine liposomale inhalée pendant la grossesse, les aminoglycosides pouvant être nocifs pour le fœtus ([CBIP](#) et [AFMPS](#)).

---

## Immunité

- **Vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse : efficacité et sécurité en 2022**  
La vaccination contre la coqueluche durant la grossesse vise à protéger les nourrissons contre la coqueluche au cours des 2 à 3 premiers mois de leur vie, à un moment où eux-mêmes ne sont pas encore (complètement) vaccinés. [Le CBIP](#) a publié un résumé des données concernant l'effet protecteur et les données de sécurité de cette vaccination.
- **Azathioprine (en Belgique : Imuran et Azathioprin(e) Sandoz) : verrues**  
L'azathioprine est utilisé comme immunosuppresseur dans différentes pathologies. L'azathioprine peut provoquer ou aggraver la croissance des verrues. [Le Lareb](#) a reçu 12 rapports à ce sujet.  
Les verrues se trouvent principalement sur les mains et les pieds, mais elles peuvent aussi se trouver à d'autres endroits. Elles disparaissent généralement spontanément sans laisser de cicatrices. Les verrues sont causées par le papillomavirus humain. Chez les patients dont l'immunité est réduite, la croissance des verrues est plus fréquente. Les verrues sont inoffensives. Elles ne doivent être traitées que si les patients en souffrent beaucoup.  
Les patients prenant des médicaments immunosuppresseurs sont plus susceptibles de contracter des infections bactériennes, virales et mycosiques. Les utilisateurs d'azathioprine ont donc un risque plus élevé d'infections par le papillomavirus humain et donc de verrues.
- **Dupilumab (en Belgique : Dupixent) : risque d'effets indésirables oculaires et nécessité d'une prise en charge rapide**  
Le dupilumab est associé à des cas fréquents de conjonctivite et de conjonctivite allergique, de prurit oculaire, de blépharite et de sécheresse oculaire, ainsi qu'à des cas peu fréquents de kératite et de kératite ulcéraire, notamment chez les patients atteints de dermatite atopique. Ces effets indésirables sont listés dans le RCP et la notice du Dupixent. Il convient d'être attentif aux risques de réactions oculaires et d'examiner rapidement les symptômes oculaires d'apparition ou d'aggravation, en orientant les patients vers un examen ophtalmologique si nécessaire. Des changements soudains de la vision ou une douleur oculaire importante qui ne s'atténue pas justifient un examen urgent. Il convient de discuter avec les patients ou les soignants des symptômes des potentiels effets indésirables oculaires lors de l'initiation du dupilumab, y compris les symptômes de conjonctivite et de sécheresse oculaire (qui peuvent aussi inclure un larmoiement paradoxal), de kératite et de kératite ulcéraire. Il faut conseiller aux patients de signaler rapidement l'apparition ou l'aggravation de symptômes oculaires à leur professionnel de santé afin qu'un traitement approprié puisse être mis en place (pas d'automédication). Les patients qui développent une conjonctivite ou une sécheresse oculaire qui ne disparaît pas après un traitement initial, ou les patients présentant des signes et des symptômes évocateurs d'une kératite (notamment des douleurs oculaires et des modifications de la vision), doivent faire l'objet d'un examen ophtalmologique.  
Le tralokinumab (▼Adtralza), un autre inhibiteur de l'interleukine-13 récemment autorisé dans le traitement de la dermatite atopique, est également associé à des cas fréquents de conjonctivite et de conjonctivite allergique ainsi qu'à des cas peu fréquents de kératite. Les patients traités par tralokinumab qui développent une conjonctivite qui ne disparaît pas après un traitement standard doivent subir un examen ophtalmologique ([MHRA](#)).

- Inhibiteurs des Janus kinases (JAK) : baricitinib, filgotinib, tofacitinib et upadacitinib** (en Belgique, respectivement : Olumiant ▼, ▼Jyseleca ▼, Xeljanz ▼ et ▼Rinvoq ▼) : mesures visant à réduire les effets indésirables graves

Après analyse des données disponibles, le PRAC recommande de nouvelles mesures afin de minimiser le risque de certains effets indésirables graves, tels que des troubles cardiovasculaires, des thromboses, le cancer et des infections graves. Le PRAC recommande de n'utiliser ces médicaments chez les patients suivants que dans le seul cas où aucune alternative de traitement valable n'est disponible : les personnes de 65 ans et plus, les personnes à risque accru de problèmes cardiovasculaires majeurs (tels qu'un infarctus ou un accident vasculaire), les personnes fumeuses ou qui ont fumé longtemps dans le passé et celles à risque accru de cancer.

Le PRAC recommande également d'utiliser les inhibiteurs de JAK avec précaution chez les patients à risque d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde (maladie thromboembolique veineuse, MTEV) autres que ceux visés ci-dessus. De plus, il convient de réduire les doses chez certains groupes de patients à risque de MTEV, de cancer ou de problèmes cardiovasculaires majeurs.

Les RCP et les notices des inhibiteurs de JAK utilisés pour le traitement des troubles inflammatoires chroniques seront actualisés avec ces recommandations et avertissements. En outre, le matériel éducationnel de minimisation du risque pour les patients et les professionnels de santé sera mis à jour en conséquence ([AFMPS](#)).
- Ustékinumab** (en Belgique : Stelara) : nouvelle mise en garde concernant l'utilisation de vaccins vivants chez des enfants en bas âge exposés in utero à l'ustékinumab

Le RCP et la notice de Stelara préconisent déjà d'éviter l'utilisation d'ustékinumab pendant la grossesse. Il est conseillé aux femmes en âge de procréer de ne pas tomber enceintes et d'utiliser des moyens de contraception adéquats pendant l'utilisation de Stelara et pendant au moins 15 semaines après le dernier traitement par Stelara.

Le PRAC a analysé les données disponibles concernant l'utilisation d'ustékinumab pendant la grossesse, y compris celles d'études observationnelles provenant de l'UE, des États-Unis et du Canada, ainsi que celles d'un réexamen cumulatif demandé au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

L'ustékinumab peut traverser le placenta. Il a été détecté dans le plasma d'enfants en bas âge ayant été exposés à l'ustékinumab in utero. Bien que les données concernant l'ustékinumab soient limitées, le risque d'une infection pourrait être accru après la naissance chez ces enfants.

C'est pourquoi le PRAC déconseille, chez les enfants en bas âge ayant été exposés à l'ustékinumab in utero, l'administration de vaccins vivants pendant les six mois suivant la naissance ou jusqu'à ce que les niveaux d'ustékinumab dans le plasma de l'enfant soient indétectables. Dans le cas d'un bénéfice clinique individuel manifeste pour l'enfant, l'administration d'un vaccin vivant peut être envisagée plus tôt, si les niveaux d'ustékinumab dans le plasma de l'enfant sont indétectables ([AFMPS](#)).
- Vaccin polysaccharidique contre les pneumocoques 23-valent, PPV23** (en Belgique : Pneumovax 23) : gonflement important du membre vacciné

Après analyse des données disponibles, [le PRAC](#) a décidé qu'une mise à jour du RCP et de la notice des vaccins PP23 était nécessaire afin d'y mentionner, comme effet indésirable rare, le gonflement important du membre vacciné. Celui-ci a été défini par un examen clinique des cas mentionnant les termes préférentiels de gonflement important du membre vacciné, de cellulite au site d'injection et de cellulite, lesquels décrivaient tous des réactions de type cellulite.
- Bimékizumab** (en Belgique : ▼Bimzelx) : nouvelle spécialité

▼Bimzelx est indiqué chez l'adulte dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère nécessitant un traitement systémique (synthèse du RCP). Il s'administre par voie sous-cutanée. Le bimékizumab est, comme le brodalumab, l'ixékizumab et le sécukinumab, un inhibiteur de l'interleukine 17 (IL-17). Ils inhibent tous l'IL-17A, et le bimékizumab inhibe aussi l'IL-17F. Son profil de sécurité est celui des inhibiteurs de l'IL-17 : il peut exposer à un risque d'effets indésirables potentiellement graves tels que réactions allergiques, infections, suspicion de tumeurs malignes, avec de plus la possibilité d'effets indésirables cardiovasculaires. Comme pour les autres inhibiteurs de l'IL-17, une contraception efficace doit être utilisée pendant et après le traitement ; pour le bimékizumab, au moins 17 semaines après son arrêt ([CBIP](#)).

- **Vaccin influenza à haute dose** (en Belgique : ▼Efluelda) : nouvelle spécialité  
▼Efluelda est un vaccin quadrivalent à haute dose contre l'influenza, commercialisé pour la saison 2022-2023. Les effets indésirables habituels locaux et systémiques sont un peu plus fréquents qu'avec les vaccins à dose standard. Le Conseil Supérieur de la Santé, dans son avis pour la saison 2022-2023, ne marque pas de préférence pour un vaccin en particulier ([CBIP](#)).
- **Adalimumab** (en Belgique : [plusieurs spécialités](#)) : hypoglycémie  
[Le Lareb](#) a reçu six rapports d'hypoglycémie ou de baisse de la glycémie associés à l'utilisation de l'adalimumab. Quatre patients étaient connus pour leur diabète. L'influence d'autres facteurs susceptibles d'affecter la glycémie et les besoins en insuline, tels que la prise d'autres médicaments (par exemple, les antidiabétiques et les bêtabloquants), l'activité de la maladie ou les infections concomitantes, n'a pas pu être exclue dans tous les rapports car l'étendue de la documentation variait. Cependant, l'amélioration de la glycémie après la réduction de la dose d'insuline ou l'arrêt de l'adalimumab dans trois rapports suggère que l'adalimumab peut induire une hypoglycémie. L'hyperglycémie est signalée comme effet indésirable dans le RCP et la notice des médicaments à base d'adalimumab mais l'hypoglycémie n'est pas décrite. L'hypoglycémie est signalée dans le RCP et la notice des [spécialités](#) contenant un autre TNF-α, l'éta nercept. De multiples rapports de cas d'hypoglycémie après un traitement avec divers inhibiteurs du TNF-α ont été décrits dans la littérature, y compris un mécanisme plausible. Étant donné que l'hypoglycémie peut avoir des conséquences graves, il convient de prêter attention à cet effet indésirable.
- **Vaccin antipneumococcique conjugué 15-valent** (en Belgique : ▼Vaxneuvance) et **20-valent** (en Belgique : ▼Apexxnar) : nouvelles spécialités  
Deux nouveaux vaccins antipneumococciques conjugués sont commercialisés. Ils ont pour indication l'immunisation active et la prévention des infections invasives et des pneumonies à pneumocoques. Ils étaient initialement indiqués chez la personne âgée de 18 ans et plus. L'indication de ▼Vaxneuvance a, depuis son AMM, été élargie ; il peut désormais être administré aux nourrissons à partir de 6 semaines (voir le [RCP actualisé](#) pour les mises à jour). Les contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions particulières sont similaires à ceux du vaccin antipneumococcique conjugué 13-valent (en Belgique : Prevenar 13) ([CBIP](#)).
- **Abrocitinib** (en Belgique : ▼Cibinqo ▼) : nouvelle spécialité  
L'abrocitinib est un inhibiteur de protéines kinases (janus kinases : JAK). Le médicament ▼Cibinqo ▼ est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère nécessitant un traitement systémique chez l'adulte (synthèse du RCP). Son profil de sécurité est similaire à celui des autres inhibiteurs de JAK, avec des effets indésirables fréquents et/ou potentiellement graves tels que des infections sévères, des cancers cutanés, des thromboembolies veineuses. L'EMA a demandé une

évaluation du profil de sécurité des inhibiteurs de JAK utilisés dans les maladies inflammatoires (voir conclusions plus haut). L'abrocitinib est un substrat des CYP2C19 et CYP2C9 et doit faire l'objet d'une adaptation posologique lors de la co-administration avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP2C19/CYP2C9. Le CBIP est d'avis que la balance bénéfico-risque de l'abrocitinib, comme pour les autres inhibiteurs de JAK, n'est pour l'instant pas favorable vu son profil de sécurité interpellant ([CBIP](#)).

---

## Médicaments antitumoraux

- **Avélumab - durvalumab** (BE : ▼Bavencio et ▼Imfizi) : encéphalite  
[La PMDA](#) a informé de la mise à jour des notices des médicaments contenant l'avélumab et le durvalumab afin d'y inclure l'encéphalite parmi les effets indésirables, suite à l'évaluation de plusieurs cas reçus. En Belgique, l'encéphalite est déjà listée dans le RCP de l'Imfizi.
- **Bréxucabtagène autoleucel** (BE : ▼Tecartus▼) : nouvelle spécialité  
Le bréxucabtagène autoleucel est une nouvelle immunothérapie cellulaire, dite CAR-T, à base de lymphocytes T autologues génétiquement modifiés. Il a pour indication le traitement de certains patients atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou récidivant, ou de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) réfractaire ou récidivante. Les contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions particulières sont similaires à ceux des autres thérapies dites CAR-T. Des mesures additionnelles de réduction du risque sont à disposition des professionnels de la santé. Le matériel éducatif comprend notamment une brochure et une carte d'alerte patient visant à minimiser les risques de syndrome de relargage cytokinique et d'effets indésirables neurologiques graves ([CBIP](#)).
- **Carboplatine** (BE : plusieurs spécialités) : syndrome de Kounis  
Dans le cadre de l'évaluation des données périodiques de sécurité du carboplatine, des cas de syndrome de Kounis associés à l'utilisation du carboplatine ont été rapportés. Le syndrome de Kounis est défini comme un syndrome coronarien aigu à médiation allergique, y compris la thrombose de stent due à des processus anaphylactoïdes, et peut donc être considéré comme un syndrome coronarien dans le cadre de réactions allergiques/anaphylactiques. Étant donné que des réactions d'hypersensibilité liées au traitement par carboplatine ont été rapportées et que les patients atteints d'une maladie coronarienne préexistante ou présentant des facteurs de risque de maladie coronarienne sont plus exposés au risque de syndrome de Kounis plus sévère avec évolution vers l'infarctus du myocarde, [le PRAC](#) a jugé nécessaire d'informer les professionnels de la santé et les patients sur les signes et symptômes nécessitant une attention particulière. Le RCP (sections 4.4 et 4.8) et la notice de ce médicament vont être mis à jour afin de refléter ce risque.
- **Crizotinib** (BE : Xalkori▼) : troubles de la vision chez les patients pédiatriques  
Les troubles de la vision sont un risque connu associé à l'utilisation du crizotinib. Depuis octobre 2022, Xalkori est également indiqué chez l'enfant (≥ 6 ans à < 18 ans) en monothérapie pour le traitement des patients atteints d'un lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) positif à la kinase du lymphome anaplasique (ALK) systémique, en rechute ou réfractaire, ou d'une tumeur myofibroblastique inflammatoire (TMI) ALKpositive non résécable, récidivante ou réfractaire. Lors d'études cliniques menées chez des patients pédiatriques (≥ 6 ans à < 18 ans) traités

par crizotinib pour ces indications, des troubles de la vision ont été rapportés chez 61 % de ces patients. Les symptômes visuels les plus fréquents étaient une vision floue (24 %), une dégradation de la vision (20 %), une photopsie (17 %) et les corps flottants du vitré (15 %). Etant donné que les patients pédiatriques peuvent ne pas signaler ou ne pas constater spontanément des changements de leur vision, les professionnels de la santé doivent informer les patients et leurs soignants des symptômes de troubles de la vision ainsi que du risque de perte de vision. Une [communication directe aux professionnels de la santé](#) (DHPC) a été distribuée.

- **Durvalumab** (BE : ▼Imfinzi) : myélite transverse

Suite à l'évaluation d'un signal de pharmacovigilance basé sur de nouvelles données provenant de la littérature scientifique et d'EudraVigilance, [le PRAC](#) a considéré qu'une association causale entre la myélite transverse et le durvalumab était possible. Les sections 4.2, 4.4 et 4.8 du RCP de l'Imfinzi doivent être mises à jour afin d'inclure la myélite transverse (déjà décrite pour d'autres inhibiteurs de PD1/PDL1, suggérant un effet de classe) parmi les effets indésirables neurologiques immuno-médiés. La notice devra être mise à jour en conséquence.

- **Ibrutinib** (BE : ▼Imbruvica) : risque accru d'événements cardiaques graves

En accord avec l'EMA et l'AFMPS, [une DHPC](#) a été distribuée pour informer de nouvelles mesures de minimisation des risques, incluant des recommandations de modifications de dose, en raison du risque accru d'événements cardiaques graves. Le titulaire de l'AMM a ré-évalué les données cliniques des patients ayant subi des événements cardiaques de grade  $\geq 3$  et observé une incidence plus faible de récurrence des événements cardiaques chez les patients ayant diminué la dose d'IMBRUVICA par rapport aux patients ne l'ayant pas réduite. Sur la base de ces données, la Section 4.2 du RCP est en cours de mise à jour avec de nouvelles recommandations.

- **Pémigatinib** (BE : ▼Pemazyre) : nouvelle spécialité

Le Pemazyre est un inhibiteur de protéines kinases FGFR qui a pour indication le traitement en monothérapie des adultes atteints de certains cholangiocarcinomes n'ayant pas répondu à un traitement antérieur.

Son profil de sécurité est celui des inhibiteurs de protéines kinases oncologiques : entre-autres troubles gastro-intestinaux, stomatite, toxicité oculaire ou au niveau des ongles, hyperphosphatémie et ses complications, augmentation de la créatinine. Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale et/ou insuffisance hépatique sévères, la dose de pémigatinib doit être réduite ([CBIP](#)).

- **Rucaparib** (BE: ▼Rubraca) : restriction d'indication

Suite à la procédure d'arbitrage européenne initiée en mai 2022 et à l'analyse approfondie de toutes les données disponibles, le comité des médicaments à usage humain de l'EMA, le CHMP, a recommandé que Rubraca ne devait plus être autorisé en monothérapie pour le traitement de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade, sensible au platine, récidivant ou progressif, avec une mutation du gène BRCA (germinale et/ou somatique), qui ont été traitées avec deux lignes antérieures ou plus de chimiothérapie à base de platine, et qui sont devenues intolérantes à toute nouvelle chimiothérapie à base de platine. Les données d'une étude récente de phase III ont montré à l'analyse finale que le rucaparib influençait négativement la survie globale de cette population ([DHPC](#)).

- **Sorafénib** (BE : ▼Nexavar) : risque potentiel de microangiopathie thrombotique

[Santé Canada](#) a examiné le risque potentiel de microangiopathie thrombotique associé à l'utilisation de sorafénib, suite à la modification de l'information du produit aux Etats-unis et à la publication de cas dans la littérature. Santé Canada a passé en revue les renseignements fournis par le fabricant ainsi que les renseignements tirés de recherches effectuées dans la base de données Canada Vigilance et dans la littérature publiée.

L'examen des renseignements disponibles a permis d'étayer l'existence d'un lien entre l'utilisation de Nexavar et le risque de microangiopathie thrombotique. Le RCP et la notice de Nexavar seront donc mis à jour au Canada afin d'inclure ce risque.

- **Zanubrutinib** (BE : ▼Brukinsa) : nouvelle spécialité

Le Brukinsa est un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) qui a pour indication le traitement de la macroglobulinémie de Waldenström chez l'adulte ayant reçu au moins un traitement antérieur ou inéligible à une chimio-immunothérapie. Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 20\%$ ) sont surtout ceux liés à la thrombocytopénie : infections respiratoires, hématomes et hémorragies ; rash, douleurs musculo-squelettiques et troubles gastro-intestinaux. Les événements suivants ont été décrits sous zanubrutinib et nécessitent une attention particulière : infections et événements hémorragiques graves et fatals, tumeurs malignes (surtout carcinomes cutanés), fibrillation et flutter auriculaire ([CBIP](#)).

---

## Minéraux et vitamines

- **Dérisomaltose ferrique** (en Belgique : ▼Monoferric▼) : nouvelle spécialité

▼Monoferric▼ en solution injection pour perfusion intraveineuse (délivrance hospitalière) a pour indication le traitement de la carence en fer lorsque les préparations orales sont inefficaces ou ne peuvent être utilisées ou lorsqu'il existe un besoin clinique de restaurer rapidement les réserves en fer (selon son RCP). Les contre-indications, effets indésirables et interactions sont similaires à ceux observés avec les autres spécialités à base de fer à usage parentéral. ▼Monoferric▼ est aussi contre-indiqué en cas de maladie hépatique décompensée. Il ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une bactériémie. Les préparations à base de fer par voie parentérale peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves et potentiellement fatales, avec un risque accru chez les patients souffrant d'affections allergiques telles que l'asthme ou l'eczéma, et chez les patients atteints d'affections immunitaires ou inflammatoires ([CBIP](#)).

- **Vitamine D** : surdosage accidentel chez le nourrisson et l'enfant

Plusieurs notifications font état d'erreurs dans l'administration de la vitamine D chez les enfants. Ces erreurs peuvent entraîner une intoxication à la vitamine D qui, dans les cas sévères, peut nécessiter une hospitalisation. La posologie et le mode d'administration doivent être correctement expliqués aux parents. Certaines précautions sont parfois nécessaires pour éviter les erreurs d'administration pouvant entraîner un surdosage. Les précautions suivantes sont importantes pour éviter les erreurs lors de la prescription de la vitamine D sous forme de flacon compte-gouttes.

- La concentration et la posologie doivent toujours être contrôlées. La vitamine D est disponible sous forme de diverses spécialités et compléments alimentaires, dont la composition, et donc la posologie, sont très variables : par exemple, l'équivalent de 400 UI = 6 gouttes de D-cure, contre 2 gouttes de D-ixx (complément alimentaire).

- Les risques et les symptômes du surdosage en vitamine D doivent être communiqués aux parents. Ils ne doivent pas croire que la vitamine D est un produit entièrement inoffensif.
- L'utilisation d'un compte-gouttes doit être correctement expliquée.
- Avant d'utiliser un compte-goutte, il est préférable de vérifier qu'il ne présente pas de défauts.
- Le médicament doit être conservé hors de portée des enfants. Un compte-gouttes fermé par un bouchon sécurité enfant peut être utile à cet effet.
- Il faut également signaler le danger d'une exposition oculaire accidentelle ([CBIP](#)).

---

## Dermatologie

- **Corticostéroïdes topiques : réactions de sevrage cutanées**

Des réactions de sevrage aux corticostéroïdes topiques ont été signalées après l'arrêt d'une utilisation prolongée, fréquente et/ou inappropriée de la plupart des corticostéroïdes topiques de puissance modérée à élevée, notamment sur le visage et la région génitale. Cette réaction grave et potentiellement débilitante est rare. Les symptômes apparaissent généralement quelques jours ou quelques semaines après l'arrêt d'un traitement à long terme par corticostéroïde topique. Ils comprennent des brûlures, des picotements et une peau rouge vif, qui sont pires que les symptômes précédant le traitement, ensuite surviennent une desquamation et une exfoliation. Il faut de quelques jours à plusieurs mois pour que la réaction atteigne son maximum et il faut parfois des semaines, voire des années, pour que la peau retrouve son état d'origine. Le diagnostic des réactions de sevrage des corticostéroïdes topiques est difficile en raison de l'absence de critères diagnostiques et d'un chevauchement des histopathologies avec une poussée de l'affection cutanée sous-jacente lors de la biopsie cutanée ([Heath Canada](#)). En Belgique, comme au Canada, les spécialités à base d'un corticostéroïde topique sont classées en fonction de leur puissance. Cette classification est notamment lisible dans le [Répertoire commenté des médicaments du CBIP](#).

- **Capsaïcine (en Belgique : Qutenza▼) : effets indésirables suite à une exposition professionnelle**

[Le Lareb](#) a reçu 28 notifications d'effets indésirables survenus chez des professionnels de santé exposés à un patch Qutenza dans le cadre de leur travail. Il s'agissait d'irritation de la gorge et des yeux, d'oppression de la poitrine, de toux et de maux de tête. Qutenza est indiqué pour le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes. Le patch cutané Qutenza doit être appliqué par un médecin ou un professionnel de santé sous la supervision d'un médecin. Le patch Qutenza doit rester en place entre 30 minutes et 1 heure, selon l'indication. Après le retrait, du gel nettoyant doit être appliqué généreusement sur la zone traitée et laissé en place pendant au moins une minute. Il doit ensuite être essuyé avec une compresse sèche. Ensuite, la zone traitée doit être lavée doucement avec de l'eau et du savon. La substance active des patches Qutenza est la capsaïcine, une substance présente dans les piments, dont les effets indésirables bien connus incluent l'irritation de la gorge et des yeux, l'oppression de la poitrine, la toux et les maux de tête. Les prestataires de soins peuvent minimiser ces risques en appliquant et en retirant les pansements dans une salle de traitement bien ventilée. Il est également important que les prestataires de soins portent des gants (en nitrile et non en

latex), un masque et des lunettes de sécurité. Les rapports reçus par le Lareb montrent qu'ils ne le font pas toujours.

- **5-Fluorouracil topique** (en Belgique : Efudix) : à tenir hors de portée des enfants et des animaux  
Efudix, une crème à base de 5-fluorouracil (5-FU) est indiquée dans le traitement de certaines affections cutanées, par exemple diverses formes de cancer de la peau. L'ingestion accidentelle de 5-FU peut provoquer des réactions graves. Cela vaut également pour les animaux. Il est important d'utiliser la crème 5-FU en toute sécurité et de la conserver correctement. [Le Lareb](#) a reçu une question concernant un chiot qui est mort d'une hémorragie grave après avoir mordu à travers un tube de crème de 5-FU. Le centre antipoison néerlandais (Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum, NVIC) dit recevoir plus souvent des rapports d'ingestion de crème 5-FU par un animal de compagnie. Le NVIC a reçu des questions après que de la crème 5-FU a été confondue avec du dentifrice. Les plaintes comprenaient une irritation des muqueuses, un léger gonflement des lèvres et une sensation de brûlure. Un cas concernait un enfant qui s'était accidentellement brossé les dents avec de la crème au 5-FU. En Belgique, comme aux Pays-Bas, le tube d'Efudix n'a pas de fermeture sécurisée. Il est dès lors plus facile de le confondre avec un autre tube, comme le dentifrice. Il est donc recommandé de garder la crème au 5-FU hors de portée des enfants et des animaux. Il faut aussi éviter de conserver le tube à proximité d'autres tubes pour éviter le risque de confusion.

---

## Ophtalmologie

- **Dorzolamide** (en Belgique : Trusopt) : tachycardie et hypertension  
Considérant la plausibilité pharmacologique, l'absorption systémique potentielle du dorzolamide après une administration locale et les effets indésirables connus du collyre à base de brinzolamide, un autre inhibiteur de l'anhydrase carbonique, [le PRAC](#) recommande d'ajouter la tachycardie et l'hypertension dans le RCP et la notice des collyres contenant du dorzolamide. Dans ce contexte, l'ajout d'une étape lors de l'administration du collyre, consistant à presser le coin intérieur de l'œil pendant environ deux minutes après l'administration pour réduire le passage systémique du dorzolamide s'avère nécessaire.
- **Moxifloxacin à usage ophtalmologique** (en Belgique : Kanavig) : risques liés à une utilisation off-label  
[L'agence étatsunienne FDA](#) a mis en garde les ophtalmologues d'un risque de syndrome toxique du segment antérieur lors de l'utilisation off-label de collyres à base de moxifloxacin. Des articles de littérature scientifique soutiennent l'utilisation de la moxifloxacin par voie intraoculaire pour la prophylaxie de l'endophtalmie. La FDA pense qu'il s'agit d'une pratique courante chez les ophtalmologues lors d'une chirurgie de la cataracte. Cependant, il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées qui démontrent l'efficacité de la moxifloxacin dans le traitement de l'endophtalmie. Il n'existe pas non plus d'études adéquates et bien contrôlées qui démontrent que tout anti-infectieux, topique ou intraoculaire, est efficace pour réduire l'incidence de l'endophtalmie.

---

## Oto-rhino-laryngologie

- **Xylométazoline nasal** (en Belgique : plusieurs spécialités) : sécurité inconnue de l'utilisation off-label pour les hémorroïdes pendant la grossesse

Des sites internet et forums recommandent le spray nasal à base de xylométazoline comme traitement des hémorroïdes. Le conseil est alors de maintenir une gaze avec de la xylométazoline contre l'hémorroïde. Aux Pays-Bas, [un questionnaire montre](#) que des femmes enceintes utilisent la xylométazoline nasale pour les hémorroïdes. Mais on ne sait pas si cela est sans danger. Il existe un risque de vasoconstriction au niveau du placenta, car le médicament peut pénétrer dans la circulation sanguine lors du traitement des hémorroïdes. Pour rappel, en raison de leur effet vasoconstricteur systémique potentiel, il est recommandé de ne pas utiliser les décongestionnants nasaux pendant la grossesse.

---

## Agents de diagnostic

- **Iohexol** (en Belgique : Omnipaque) et **ioméprol** (en Belgique : Iomeron): syndrome coronarien aigu

Après analyse des cas reçus au Japon, [la PMDA](#) a conclu qu'un syndrome coronarien aigu accompagnant une réaction allergique peut se produire lors de l'utilisation des produits de contraste iodés iohexol, ioméprol et iopamidol (ce dernier est non commercialisé en Belgique). Les patients doivent être surveillés de près et les mesures appropriées doivent être prises si nécessaire.

---

## Médicaments divers

- **Odévixibat** (en Belgique : ▼Bylvay) : nouvelle spécialité

L'odévixibat est un inhibiteur réversible du transporteur iléal des acides biliaires qui réduit la concentration sérique des acides biliaires. ▼Bylvay a pour indication le traitement de la cholestase intrahépatique familiale progressive à partir de l'âge de 6 mois (synthèse du RCP). Il expose principalement à des effets indésirables gastro-intestinaux, et moins fréquemment, à des anomalies hépatiques et des carences en vitamines liposolubles. Une interaction (résorption modifiée) avec les médicaments lipophiles (y compris les contraceptifs hormonaux) n'est pas exclue. L'odévixibat est un substrat de la P-gp ([CBIP](#)).

- **Andexanet alfa** (en Belgique : ▼Ondexxya) : nouvelle spécialité

L'andexanet alfa est un facteur Xa de coagulation recombinant et inactivé qui se lie aux inhibiteurs du facteur Xa, empêchant leur effet anticoagulant. ▼Ondexxya a pour indication le traitement des hémorragies incontrôlées ou mettant en jeu le pronostic vital des patients traités par inhibiteur direct du facteur Xa (apixaban ou rivaroxaban, synthèse du RCP). Les effets indésirables les plus fréquents lors de l'étude clinique (1-10%) sont la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire et la pyrexie. Chez des volontaires sains, les effets indésirables les plus fréquents ont été des réactions liées à la perfusion telles que bouffées vasomotrices, toux, dyspnée. Une augmentation des D-dimères et des fragments F1+2 de la prothrombine a aussi été

constatée, sans survenue d'événements thrombotiques. L'éventuelle implication clinique n'est pas connue pour l'instant ([CBIP](#)).

- **Ivacaftor + tezacaftor + élexacaftor** (en Belgique : ▼Kaftrio) : nouvelle spécialité  
▼Kaftrio est indiqué, en association avec l'ivacaftor, dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, synthèse du RCP). Le profil de sécurité est similaire à celui de la bithérapie ivacaftor + tezacaftor, déjà commercialisée en Belgique. Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 10\%$ ) sont : céphalées, troubles gastro-intestinaux, infection des voies respiratoires supérieures, rash (plus fréquent chez les femmes), grippe, vertiges, douleurs oropharyngées et congestion nasale, augmentation des enzymes hépatiques, contamination bactérienne des expectorations. Des cas de cataracte chez des enfants et des adolescents ont été décrits sous ivacaftor. Un bilan ophtalmologique est recommandé avant et pendant le traitement ([CBIP](#)).

---

## Autre

- **Huile essentielle d'arbre à thé** (*Melaleuca alternifolia*) : effets indésirables  
L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a reçu 159 rapports de plaintes après l'utilisation d'un produit à base d'huile essentielle d'arbre à thé. Des troubles cutanés tels que les éruptions, l'hypersensibilité et les rougeurs étaient les plus fréquemment signalés. [Le Lareb](#) a également reçu six rapports de plaintes de ce type. Les problèmes de peau mentionnés ci-dessus peuvent également indiquer une allergie de contact. L'allergie de contact est un effet indésirable difficile à prévoir. Elle se produit principalement lorsque l'huile essentielle d'arbre à thé est exposée à la lumière ou à l'air.  
L'huile essentielle d'arbre à thé est un remède traditionnel à base de plantes pour traiter diverses affections.  
Il ne faut jamais ingérer l'huile essentielle d'arbre à thé. Cela peut causer des dommages au système nerveux et aux poumons.

## Matérovigilance

Pas de donnée disponible pour cette édition.

# 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, envoyez 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)  
**AOD :** Anticoagulants oraux directs  
**BE :** commercialisé en Belgique  
**BPCO :** Bronchopneumopathie Chronique Obstructive  
**CBIP :** Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique, asbl  
**CFTR :** cystic fibrosis transmembrane conductance regulator  
**CGRP :** récepteur du peptide relié au gène de la calcitonine  
**CMDh :** Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures  
**CNK :** code nationa(a)l(e) kodenummer  
**CSI:** Corticostéroïde à inhaler  
**CYP :** Cytochrome P450  
**DHPC :** Direct Healthcare Professional Communication (communication directe aux professionnels de la santé)  
**DMO :** densité minérale osseuse  
**DRESS :** Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms  
**DXA :** double rayon X  
**EMA :** European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)  
**FDA :** Food and Drug Administration des Etats-Unis  
**FVM :** fractures vertébrales multiples  
**5-FU :** 5-fluorouracil  
**HAS :** Haute Autorité de Santé  
**HCT :** hydrochlorothiazide  
**HRS-1 :** syndrome hépato-rénal de type 1  
**IECA :** inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine  
**IL-17 :** interleukine-17  
**JAK :** janus kinases  
**Lareb :** Centre de Pharmacovigilance des Pays-Bas  
**LDL :** low density lipoproteins  
**MHRA :** Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (Royaume-Uni)  
**MTEV :** maladie thromboembolique veineuse  
**NTI :** néphrite tubulo-interstitielle  
**NVIC :** Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (Pays-Bas)  
**P-gp :** Glycoprotéine P  
**PMDA :** Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Japan)  
**PPV 23 :** vaccin polysaccharidique contre les pneumocoques 23-valent  
**PRAC :** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee  
**RCP :** Résumé des Caractéristiques du Produit  
**RCT :** randomized controlled trial  
**RMA :** Risk Minimisation Activities  
**SCAR :** Serious Cutaneous Adverse Reaction  
**UE :** Union européenne  
**VIH :** virus de l'immunodéficience humaine

## Vos médicaments et produits de santé, notre préoccupation