

Pharmacovigilance

Pharmacovigilance active

Coronavirus (COVID-19)

En période de COVID-19, l'AFMPS (Agence fédérale des médicaments et des produits de santé) publie régulièrement, sous forme de news, des informations concernant la pandémie sur son site internet et ses réseaux sociaux. Ces news sont regroupées sur la page d'accueil du site de l'agence.

Par ailleurs, la division Vigilance de l'AFMPS fournit un aperçu hebdomadaire des effets indésirables notifiés pour les traitements recommandés par la [guidance Sciensano](#) aux points de contact pharmacovigilance.

Nouveau dans la notification d'effets indésirables

En novembre 2019, l'AFMPS (Agence fédérale des médicaments et des produits de santé) a participé à la quatrième **campagne internationale de sensibilisation à la notification d'effets indésirables**. Cette année, la campagne faisait un focus sur le risque d'interaction lors de la prise simultanée de plusieurs médicaments ([25.11.2019 – AFMPS](#)).

Depuis mi-janvier 2020, les professionnels de la santé peuvent notifier les effets indésirables de médicaments à l'aide d'un **nouveau formulaire en ligne**. Ce nouveau formulaire au format modifié rejoint le formulaire de notification pour les patients, disponible en ligne depuis mars 2019. Désormais, chacun peut notifier les effets indésirables des médicaments via des formulaires en ligne simplifiés, en utilisant l'adresse unique: www.notifieruneffetindesirable.be.


En collaboration avec l'AFMPS, le Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) a développé un **module d'apprentissage** concernant la notification d'effets indésirables. Destiné aux professionnels de la santé, ce module est accessible sur la [page « auditorium » du site web du CBIP](#).

Enquête benzodiazépines et apparentés, l'AFMPS a besoin de vous !

Afin de récolter des informations sur **l'utilisation par la population belge des benzodiazépines et apparentés dans le cadre des troubles du sommeil**, l'AFMPS a publié une [enquête en ligne](#) le 19 février 2020, pour une durée d'un mois. Les résultats de cette enquête permettront d'évaluer l'utilisation de ces médicaments et de connaître le point de vue des patients sur leur traitement. Les résultats aideront aussi l'AFMPS à prendre des mesures plus ciblées afin de promouvoir l'usage rationnel de ces médicaments.

Autres informations

Suite aux résultats d'une enquête de satisfaction visant à mieux orienter ses communications en fonction des besoins, la division Vigilance de l'AFMPS a décidé de publier, en marge du VIG-news semestriel, des **Flash VIG-news**. Les Flash VIG-news sont publiés plus fréquemment et contiennent des informations plus récentes. Ces bulletins d'information sont communiqués sur le [site web de l'AFMPS](#) et par e-mail. N'hésitez pas à les diffuser !

Dans le VIG-news, le symbole  désigne les **médicaments no switch**. Un médicament peut être classé comme no switch pour différentes raisons. La justification de cette classification est mentionnée dans le Répertoire commenté des médicaments du CBIP.

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

Pour toutes vos questions et suggestions, n'hésitez pas à contacter l'AFMPS via ADR@afmps.be.

Pharmacovigilance

Pharmacovigilance active

Sélection de communiqués récents de pharmacovigilance

Index/Sommaire

Systeme cardio-vasculaire

- **Atorvastatine + périndopril** (BE : LIPERCOSYL®) : nouvelle spécialité
 - **Ezétimibe + rosuvastatine** (BE : MYROSOR®) : nouvelle spécialité
-

Sang et coagulation

- **Caplacizumab** (BE : ▼ CABLIVI® ▼) : nouvelle spécialité
 - **Epoprosténol** (BE : FLOLAN® ▼ et VELETRI®) : thrombocytopénie
 - **Rivaroxaban** (BE : ▼ XARELTO® ▼) : arrêt prématuré de l'étude GALILEO chez les patients ayant subi récemment un remplacement de valve aortique par voie transcathéter (RVAT)
 - **Clopidogrel** (BE : PLAVIX® et génériques) : interaction avec un traitement antiviral boosté du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) entraînant une inhibition insuffisante de l'agrégation plaquettaire
 - **Anticoagulants oraux directs** : délai d'apparition des effets indésirables
 - **Anticoagulants oraux directs** : pas recommandés chez les patients atteints d'un syndrome des antiphospholipides en raison d'un possible risque accru d'événements thrombotiques récidivants
-

Systeme gastro-intestinal

- **Ranitidine** : rappel de médicaments
 - **Darvadstrocel** (BE : ▼ ALOFISEL® ▼) : nouvelle spécialité
 - **Nifuroxazide** (pas de spécialité en BE) : en France, ce médicament ne doit plus être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans et est désormais délivré uniquement sur ordonnance
 - **Ondansétron** (BE : AVESSARON®, ZOFTRAN®, ZOFSETRON® et génériques) : signal d'anomalies congénitales à la suite d'une exposition in utero au cours du premier trimestre de la grossesse
 - **Mésalazine** ▲ (BE : CLAVERSAL®, COLITOFALK®, MESALAZINE TEVA®, MEZAVANT® et PENTASA®) : néphrolithiase
 - **Lopéramide** (BE : IMODIUM® et génériques ; IMODIUM DUO®) : syndrome de Brugada dans le cadre de l'usage abusif
 - **Sulfasalazine** ▲ (BE : SALAZOPYRINE®) : interférence avec le dosage par la réaction du nicotinamide adénine dinucléotide réduit/nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NAD(H)/NADP(H))
 - **Pantoprazole** (BE : PANTOZOL® et génériques) : colite microscopique
-

Systeme respiratoire

- **Fenspiride** (pas de spécialité en Belgique) : conclusion de la réévaluation européenne
 - **Reslizumab** (BE : ▼ CINQAERO®) : nouvelle spécialité
 - **Montélukast** (BE : SINGULAIR® et génériques) : effets indésirables neuropsychiatriques, dysphémie et autres troubles de la parole
-

Systeme hormonal

- **Traitement hormonal de substitution** : risque accru de cancer du sein invasif
- **Cyprotérone** (BE : ANDROCUR® et en association avec des œstrogènes : CLAUDIA® ▼, DAPHNE® ▼, DAPHNE CONTINU® ▼, DIANE-35® ▼ et ELISAMYLAN® ▼, contenant 2 mg de cyprotérone et CLIMEN®, hormonothérapie substitutive contenant 1 mg de cyprotérone) : réexamen du risque de méningiome

- **Leuproréline** (BE : DEPO-ELIGARD®▼) : réexamen des erreurs de préparation de la solution injectable à libération prolongée
- **Somatropine** (BE : ZOMACTON®) : changement de nom du stylo de transjection utilisé pour l'administration
- **Insuline dégludec** (BE : TRESIBA®▼) : nouvelle spécialité
- **Lévothyroxine** ▲ (BE : EUTHYROX®▼ et L-THYROXINE®▼) : nouvelles formulations
- **Propylthiouracile** (BE : PROPYLTHIOURACILE®) : risque d'anomalies congénitales
- **Sémaglutide** (BE : ▼OZEMPIC®) : nouvelle spécialité
- **Nouveaux médicaments antidiabétiques** : analyse des effets indésirables aux Pays-Bas
- **Metformine** (BE: GLUCOPHAGE® et génériques) : révision des précautions chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée

Gynéco-obstétrique

- **Crèmes contenant de l'estradiol à dosage élevé** (pas de spécialité en BE) : procédure européenne de réexamen
- **Prastéron vaginal** (BE : ▼INTRAROSA®) : nouvelle spécialité

Douleur et fièvre

- **Opioides** : rapport du jury de la réunion de consensus « L'usage rationnel des opioïdes dans la douleur chronique »
- **Tramadol** (BE : nombreuses spécialités) : contre-indication chez les enfants de moins de 12 ans et chez les moins de 18 ans après amygdalectomie ou adénoïdectomie
- **Codéine** (BE : nombreuses spécialités) et **dihydrocodéine** (BE : PARACODINE®) : contre-indication chez les enfants de moins de 12 ans et chez les moins de 18 ans après amygdalectomie ou adénoïdectomie
- **Paracétamol** : en France, message d'alerte sur le risque hépatique ajouté sur les boîtes de médicament
- **Paracétamol** : utilisation pendant la grossesse : effets sur le neuro-développement et sur l'appareil uro-génital chez l'enfant

Pathologies ostéo-articulaires

- **Fébuxostat** (BE : ADENURIC® et génériques) : risque accru de décès de cause cardiovasculaire et de mortalité toutes causes confondues chez les patients traités avec le fébuxostat au cours de l'étude CARES
- **Méphénésine** (BE : dans ALGIPAN® baume) : retrait des autorisations de mise sur le marché en France
- **Kétoprofène** (BE : FASTUM®▼) : mesures destinées à minimiser les risques liés aux formulations topiques de kétoprofène
- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens** : complications infectieuses graves
- **Ibuprofène intraveineux** (BE : IBUPROFEN B.BRAUN®) : nouvelle spécialité

Système nerveux

- **Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)** : recommandations lors de l'utilisation chez les jeunes adultes
- **Antidépresseurs** : symptômes de sevrage
- **Dantrolène** (BE : DANTRIUM®▼) : utilisation du dispositif de filtration fourni avec le produit dans le but de réduire le risque de réactions au site d'injection
- **Valproate**▲ : connaissance des risques associés à la prise pendant la grossesse - Résultats de l'enquête 2018 de l'AFMPS
- **Benzodiazépines et apparentés** : impact du conditionnement des benzodiazépines et médicaments apparentés sur le risque d'abus et de dépendance - résultats de deux enquêtes de l'AFMPS
- **Modafinil** (BE : PROVIGIL®) : risque potentiel de malformations congénitales lors de l'administration pendant la grossesse
- **Topiramate** ▲ (BE : TOPAMAX® et génériques) : uvéite
- **Valproate** ▲ (BE : DEPAKINE®▼) : risque d'erreurs médicamenteuses suite à une confusion entre le sirop et la solution buvable
- **Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)** : dysfonction sexuelle persistante après l'arrêt du médicament
- **Sertraline** (BE : SERLAIN® et génériques) : maculopathie
- **Vortioxétine** (BE : ▼BRINTELLIX®) : nouvelle spécialité
- **Citalopram** (BE : CIPRAMIL® et génériques) et **escitalopram** (BE : SIPRALEXA® et génériques) : interaction avec le fluconazole

Infections

- **Ceftriaxone** (BE : ROCEPHINE® et génériques) : rappel des voies d'administration

Immunité

- **Alemtuzumab** (BE : LEMTRADA®▼) : restriction de l'utilisation pour des raisons de sécurité
- **Tofacitinib** (BE : ▼XELJANZ®▼) : prudence chez les patients à haut risque de thrombose
- **Vaccin contre le méningocoque B** (BE : ▼TRUMENBA®) : nouvelle spécialité
- **Risankizumab** (BE : ▼SKYRIZI®) : nouvelle spécialité
- **Fingolimod** (BE : ▼GILENYA®▼) : nouvelle contre-indication chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de moyen de contraception efficace
- **Vaccins contre les méningocoques A, C, W et Y** (BE : MENVEO® et NIMENRIX®) : analyse des notifications d'effets indésirables
- **Tocilizumab** (BE : ROACTEMRA®▼) : risque rare d'atteintes hépatiques graves, y compris d'insuffisance hépatique aiguë nécessitant une greffe
- **Secukinumab** (BE : COSENTYX®) : dermatite exfoliative généralisée
- **Immunoglobulines humaines anti-cytomégalovirus** (BE : MEGALOTECT®) : nouvelle spécialité
- **Doxylamine + pyridoxine** (BE : NAVALIT®) : nouvelle spécialité
- **Vaccins** : sécurité des vaccins - le nombre d'effets indésirables notifiés suite à la vaccination d'un enfant ou d'adolescent reste faible

Médicaments antitumoraux

- **Méthotrexate** ▲ : recommandations visant à éviter des erreurs de dosage potentiellement mortelles lors de l'utilisation du méthotrexate dans les maladies inflammatoires
- **Ifosfamide en solution** (pas de spécialité en BE) : risque d'encéphalopathie plus important avec la forme en solution
- **Vénétoclax** ▲ (BE : ▼VENCLYXTO®) : signal de sécurité issu d'un essai clinique
- **Blinatumomab** (BE : ▼BLINCYTO®▼) : clarification de la prémédication au moyen de dexaméthasone chez les patients pédiatriques
- **Inotuzumab ozogamicine** (BE : ▼BESPONSA®) : nouvelle spécialité

- **Inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) pour administration systémique** ⚠ : dissections artérielles et anévrismes
- **Daratumumab** (BE : ▼DARZALEX®▼) : risque de réactivation du virus de l'hépatite B
- **Gemtuzumab ozogamicine** (BE : MYLOTARG®) : nouvelle spécialité
- **Tisagenlecleucel**(BE : ▼KYMRIAH®▼) : nouvelle spécialité
- **Témozolomide** ⚠ (BE : TEMODAL®) : syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
- **Abémaciclib** ⚠ (BE : ▼VERZENIOS®) : nouvelle spécialité
- **Durvalumab** (BE : ▼IMFINZI®) : nouvelle spécialité
- **Irinotécan liposomal** ⚠ (BE : ONIVYDE®) : nouvelle spécialité
- **Lapatinib** (BE : TYVERB®) : mise à jour importante du résumé des caractéristiques du produit (RCP)
- **Olaratumab** (BE : ▼LARTRUVO®) : retrait de l'autorisation de mise sur le marché en Europe dû au manque d'efficacité thérapeutique
- **Nivolumab** (BE : ▼OPDIVO®▼) : hypoparathyroïdie

Dermatologie

- **Sulfadiazine d'argent** (BE : FLAMMAZINE®, SULFASIL® et dans l'association FLAMMACERIUM®) : ne pas utiliser sur les plaies autres que les brûlures, et réserver son utilisation à l'adulte et l'enfant de plus de 2 mois

Ophthalmologie

- **Ranibizumab**⚠ (BE : LUCENTIS®▼) : piston de la seringue pré-remplie trop rigide
- **Idébénone** (BE : ▼RAXONE®) : nouvelle spécialité
- **Fluorescéine + oxybuprocaine** ⚠ (BE : ▼COMBIFLURE®) : nouvelle spécialité

Anesthésie

- **Suxaméthonium** (BE : CELOCURINE®) : nouvelles contre-indications au Japon
- **Propofol** (BE : DIPRIVAN® et génériques) : priapisme

Médicaments divers

- **Produits pour nutrition parentérale** : protection contre la lumière requise afin de réduire le risque d'effets indésirables graves chez les nouveau-nés prématurés
- **Elosulfase alpha** (BE : ▼VIMIZIM®▼) : nouvelle spécialité
- **TRAUMEEL® solution injectable** : nouvelle spécialité homéopathique

Autre

- **Aloe vera** : hépatotoxicité

Pharmacovigilance

Pharmacovigilance active

Sélection de communiqués récents de pharmacovigilance

Système cardio-vasculaire

- **Atorvastatine + périndopril** (en Belgique : LIPERCOSYL®) : nouvelle spécialité
LIPERCOSYL® est indiqué dans la prise en charge du risque cardiovasculaire de l'adulte correctement contrôlé avec l'atorvastatine et le périndopril administrés de manière concomitante à la même dose sous forme de produits séparés. Les contre-indications, précautions d'emploi, effets indésirables et interactions sont ceux des deux molécules ([10.07.2019 – CBIP](#)).
- **Ezétimibe + rosuvastatine** (en Belgique : MYROSOR®) : nouvelle spécialité
MYROSOR® est indiqué, en complément d'un régime alimentaire, pour le traitement de l'hypercholestérolémie primaire chez l'adulte, contrôlée de façon appropriée par les substances individuelles administrées à la même posologie que dans la combinaison de dose fixe ([12.08.2019 – CBIP](#)).

MYROSOR® est, entre autres, contre-indiqué chez les patients présentant une maladie hépatique active, chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, chez les patients atteints de myopathie ou chez les patients sous ciclosporine. De par la présence de la rosuvastatine, MYROSOR® est contre-indiqué pendant la grossesse ainsi que chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de mesures contraceptives appropriées. MYROSOR® est également contre-indiqué pendant l'allaitement.

Sang et coagulation

- **Caplacizumab** (en Belgique : ▼ CABLIVI® ▼) : nouvelle spécialité
Le caplacizumab est un anticorps monoclonal qui cible spécifiquement le facteur de von Willebrandt. Il inhibe son interaction avec les plaquettes et favorise son élimination, prévenant ainsi l'agrégation plaquettaire. Il est proposé dans le traitement des adultes présentant un épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis en association avec un traitement par échanges plasmatiques et immunosuppresseurs. Les effets indésirables les plus fréquents sont les céphalées, saignements (pouvant être graves), urticaire, fatigue et fièvre ([10.09.2019 – CBIP](#)).
- **Epoprosténol** (en Belgique : FLOLAN® ▼ et VELETRI®) : thrombocytopénie
L'agence sanitaire japonaise (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) a demandé une mise à jour des résumés des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments qui contiennent de l'époprosténol, une prostaglandine naturelle qui inhibe l'agrégation plaquettaire. Désormais, ces RCP doivent mentionner la thrombocytopénie comme effet indésirable possible. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite au moyen de méthodes telles que des tests de laboratoire cliniques périodiques. Si des anomalies sont observées, une réduction de la dose, l'arrêt de l'administration, ou d'autres mesures appropriées devraient être envisagés ([09.07.2019 – PMDA](#)). Les RCP et notices du FLOLAN® ▼ et du VELETRI® signalent une diminution du nombre de plaquettes parmi les effets indésirables.
- **Rivaroxaban** (en Belgique : ▼ XARELTO® ▼) : arrêt prématuré de l'étude GALILEO chez les patients ayant subi récemment un remplacement de valve aortique par voie transcathéter (RVAT)
Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) a examiné les résultats finaux de l'étude GALILEO arrêtée prématurément, y compris le risque accru de mortalité toutes causes confondues, d'événements thromboemboliques et d'hémorragies, et les preuves disponibles dans les essais cliniques et les rapports spontanés. Il en ressort que le rivaroxaban ne devrait pas être utilisé pour la thromboprophylaxie chez les patients ayant subi récemment un remplacement de valve aortique par voie transcathéter (RVAT). Le PRAC a convenu que les

titulaires de l'AMM (autorisation de mise sur le marché) de produits contenant du rivaroxaban devraient modifier les RCP et les notices en conséquence ([11-14.06.2019 – PRAC](#)). Pour rappel, une [DHPC](#) (Direct Healthcare Professional Communication) a été distribuée en septembre 2018 pour expliciter les raisons de l'arrêt prématuré de l'étude GALILEO.

- **Clopidogrel** (en Belgique : [PLAVIX®](#) et génériques) : interaction avec un traitement antiviral boosté du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) entraînant une inhibition insuffisante de l'agrégation plaquettaire
Dans le cadre d'un signal d'interaction entre le clopidogrel et un traitement antiviral boosté du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), entraînant une inhibition insuffisante de l'agrégation plaquettaire, le PRAC a examiné les preuves disponibles dans EudraVigilance (la base de données de pharmacovigilance de l'Agence européenne des médicaments, EMA) et dans la littérature, ainsi que les informations fournies par les titulaires d'AMM des médicaments concernés. Le PRAC a conclu qu'il existe suffisamment de preuves supportant l'interaction médicamenteuse. Dès lors, le RCP et la notice des médicaments à base de clopidogrel doivent être mis à jour. Le RCP doit mentionner les éléments suivants : une exposition significativement plus faible au métabolite actif du clopidogrel et une réduction de l'inhibition plaquettaire ont été démontrées chez des patients infectés par le VIH traités par des thérapies antirétrovirales (TAR) boostées par du ritonavir ou du cobicistat. Bien que la pertinence clinique de ces résultats soit incertaine, des notifications spontanées ont signalé des patients infectés par le VIH traités par une TAR boostée, qui ont subi des réocclusions après une désobstruction ou qui ont présenté des événements thrombotiques dans le cadre d'un schéma thérapeutique incluant une dose de charge de clopidogrel. L'exposition au clopidogrel et l'inhibition plaquettaire moyenne peuvent être diminuées par une utilisation concomitante de ritonavir. Par conséquent, l'utilisation concomitante de clopidogrel et de TAR boostées doit être déconseillée ([13-16.05.2019 – PRAC](#)).

- **Anticoagulants oraux directs** : délai d'apparition des effets indésirables
Les effets indésirables des anticoagulants oraux directs (AOD) surviennent généralement au cours de la première semaine de traitement. Plus de la moitié de ceux-ci disparaissent spontanément pendant le traitement. Ces résultats proviennent d'une enquête effectuée aux Pays-Bas. Des pharmacies néerlandaises ont veillé à ce que les patients partagent leur expérience lors de la prise d'un AOD. L'enquête s'est déroulée de juillet 2012 à avril 2017. 1 748 utilisateurs d'AOD ont participé à l'enquête. Ils ont utilisé l'apixaban, le dabigatran, l'édoxaban et le rivaroxaban. Au cours de l'étude, 661 patients ont signalé au moins un ou plusieurs effets indésirables. Les effets indésirables sont généralement survenus au cours de la première semaine de traitement. Des plaintes telles que vertiges, fatigue, maux de tête et douleurs abdominales ont souvent été rapportées. Pour le dabigatran, des cas de diarrhée ont été signalés beaucoup plus souvent que ce qui est indiqué dans la notice ([03.05.2019 – Lareb](#)).

En cas d'apparition d'un effet indésirable, il est recommandé aux patients d'en parler à leur médecin ou leur pharmacien.

- **Anticoagulants oraux directs** : l'apixaban ([ELIQUIS®](#) ▼), le dabigatran étexilate ([PRADAXA®](#) ▼), l'édoxaban ([LIXIANA®](#) ▼) et le rivaroxaban ([XARELTO®](#) ▼) ne sont pas recommandés chez les patients atteints d'un syndrome des antiphospholipides en raison d'un possible risque accru d'événements thrombotiques récidivants
Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a été distribuée ([05.2019 – DHPC](#)).

Système gastro-intestinal

- **Ranitidine** : rappel de médicaments
Une impureté de nitrosamine (NDMA, N-nitrosodiméthylamine) a été détectée dans des médicaments à base de ranitidine. L'EMA a entamé un réexamen de ces produits. Par mesure de précaution, les entreprises concernées ont rappelé les médicaments à base de ranitidine ou les ont mis en quarantaine ([01.10.2019 – AFMPS](#) et [11.2019 – CBIP](#)).
- **Darvadstrocel** (en Belgique : [ALOFISEL®](#) ▼) : nouvelle spécialité

▼ ALOFISEL® est une nouvelle spécialité à base de cellules souches adipeuses humaines. Il est indiqué dans le traitement chirurgical des fistules périanales complexes chez des adultes atteints de la maladie de Crohn non ou peu active, quand les fistules n'ont pas répondu à d'autres traitements. Des effets indésirables locaux peuvent survenir: abcès anal, proctalgies, fistules et douleurs anales ([10.07.2019 - CBIP](#)).

- **Nifuroxazide** (plus de spécialité disponible en Belgique) : en France, ne doit plus être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de dix-huit ans et est désormais délivré uniquement sur ordonnance

L'agence sanitaire française a décidé qu'en raison des risques liés au nifuroxazide, essentiellement d'ordre immuno-allergique, et d'un mésusage important, cet anti-infectieux intestinal, est désormais uniquement délivré sur prescription médicale. De plus, il ne doit plus être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de dix-huit ans ([10.07.2019 - ANSM](#)). En Belgique, les spécialités à base de nifuroxazide ont été retirées du marché en 2007 en raison d'un rapport bénéfice-risque négatif.

- **Ondansétron** (en Belgique : AVESSARON®, ZOFTRAN®, ZOFSETRON® et génériques) : signal d'anomalies congénitales à la suite d'une exposition in utero au cours du premier trimestre de la grossesse

Suite à la publication de deux grandes études épidémiologiques par Zambelli-Weiner et al.¹ et Huybrechts et al.², un signal d'anomalies congénitales à la suite d'une exposition in utero au cours du premier trimestre de la grossesse a été tiré au niveau européen. Le PRAC a examiné les informations disponibles, la qualité méthodologique des études épidémiologiques, les réponses des auteurs des études et les réponses du détenteur de l'AMM du médicament original à une liste de questions. Le PRAC a conclu que les RCP et les notices des médicaments contenant de l'ondansétron devraient être mis à jour afin de fournir des informations sur l'ampleur du risque et des recommandations sur l'utilisation de l'ondansétron pendant la grossesse dans les indications autorisées, notamment sur la prévention ou le traitement des nausées et de vomissements provoqués par la chimiothérapie et la radiothérapie, ainsi que sur nausées et des vomissements postopératoires.

Désormais le RCP des médicaments à base d'ondansétron mentionnera notamment les informations suivantes : sur la base de l'expérience acquise en matière d'études épidémiologiques chez l'homme, l'ondansétron est présumé provoquer des malformations orofaciales au cours du premier trimestre de la grossesse. Dans le cadre d'une étude de cohorte comprenant 1,8 million de grossesses, l'utilisation d'ondansétron pendant le premier trimestre a été associée à un risque accru de fentes labiales (3 cas supplémentaires pour 10 000 femmes traitées; risque relatif ajusté, 1,24, (IC 95 % 1,03-1,48)). Les études épidémiologiques disponibles sur les malformations cardiaques révèlent des résultats contradictoires. Les études expérimentales sur des animaux n'indiquent aucun effet nocif direct ou indirect en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction. L'ondansétron ne doit pas être utilisé au cours du premier trimestre de la grossesse ([08-11.07.2019 - PRAC](#)).

- **Mésalazine** ⚠ (en Belgique : CLAVERSAL®, COLITOFALK®, MESALAZINE TEVA®, MEZAVANT® et PENTASA®) : néphrolithiase

Le PRAC a examiné les preuves relatives au risque de néphrolithiase associé à la mésalazine, y compris des cas de calculs rénaux composés à 100 % de mésalazine. Le PRAC a décidé en conséquence de mettre à jour les RCP et les notices des produits contenant de la mésalazine. Il est également désormais recommandé d'assurer un apport liquidien suffisant pendant le traitement ([08-11.07.2019 - PRAC](#)).

- **Lopéramide** (en Belgique : IMODIUM® et génériques ; IMODIUM DUO®) : syndrome de Brugada dans le cadre de l'usage abusif

¹ Zambelli-Weiner A et al. First trimester ondansetron exposure and risk of structural birth defects. *Reprod Toxicol*. 2019;83:14-20

² Huybrechts KF et al. Association of maternal first-trimester ondansetron use with cardiac malformations and oral clefts in offspring. *JAMA*. 2018;320(23):2429-2437

A la suite de l'évaluation d'un signal de pharmacovigilance européen, le RCP des médicaments contenant du lopéramide est mis à jour pour mentionner que le surdosage peut révéler un syndrome de Brugada existant ([11-14.06.2019 – PRAC](#)).

- **Sulfasalazine** Δ (en Belgique : SALAZOPYRINE®) : interférence avec le dosage par la réaction du nicotinamide adénine dinucléotide réduit/nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NAD(H)/NADP(H))
Dans le cadre d'un signal de pharmacovigilance européen, le PRAC a évalué les données disponibles dans la base de données EudraVigilance et dans la littérature. Le PRAC a estimé que la sulfasalazine risquait d'interférer dans certains dosages en laboratoire qui utilisent le NAD(H) ou le NADP(H). Par conséquent, le PRAC a décidé que le RCP et la notice des médicaments contenant de la sulfasalazine devaient être mis à jour pour mentionner ce risque d'interférence. Parmi les exemples de dosages qui risquent d'être faussés, on peut citer: l'urée, l'ammoniaque, la LDH, l' α -HBDH et le glucose. Il est possible que l'alanine aminotransférase (ALT), l'aspartate aminotransférase (AST), la créatinine kinase musculaire/cérébrale (CK-MB), la glutamate déshydrogénase (GLDH) ou la thyroxine provoquent également des interférences lorsque le traitement par la sulfasalazine est administré à des doses élevées ([11-14.06.2019 – PRAC](#)).
- **Pantoprazole** (en Belgique : PANTOZOL® et génériques) : colite microscopique
Un signal de colite microscopique a été ouvert au niveau européen. Le PRAC a évalué les données provenant d'EudraVigilance, de la littérature et de l'analyse fournie par le titulaire de l'AMM du médicament original à base de pantoprazole. Le PRAC a également tenu compte du fait que la colite microscopique est un effet indésirable connu pour d'autres inhibiteurs de la pompe à protons et constitue probablement un effet de classe. Le PRAC a conclu que les RCP et les notices des médicaments contenant du pantoprazole devaient être mis à jour pour mentionner cet effet indésirable ([13-16.05.2019 - PRAC](#)).

Système respiratoire

- **Fenspiride** (pas de spécialité en Belgique) : conclusion de la réévaluation européenne
Le PRAC a conclu que le rapport bénéfice-risque des médicaments à base de fenspiride n'est plus favorable et que les AMM de ces médicaments devaient être révoquées. Le fenspiride était un médicament autorisé dans certains pays européens, dont la France. Il était utilisé dans les affections respiratoires bénignes comme traitement symptomatique des maladies respiratoires (toux, expectorations). Le PRAC a examiné la totalité des données disponibles sur les produits contenant du fenspiride en relation avec le risque d'allongement de l'intervalle QT. Le PRAC a estimé que l'utilisation de fenspiride était associée à un risque d'allongement de l'intervalle QT, ainsi qu'à un potentiel pro-arythmique et à un risque de torsade de pointes (TdP). L'allongement de l'intervalle QT et la TdP sont des affections imprévisibles et potentiellement mortelles qui constituent un problème de sécurité majeur, en particulier en raison des symptômes bénins pour lesquels les produits contenant du fenspiride étaient utilisés ([13-16.05.2019 - PRAC](#)).
- **Reslizumab** (en Belgique : \blacktriangledown CINQAERO®) : nouvelle spécialité
Le reslizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'interleukine-5. Le reslizumab est indiqué dans l'asthme sévère persistant avec un taux élevé d'éosinophiles chez les adultes qui ne répondent pas à un traitement d'entretien classique à doses élevées. L'effet indésirable le plus fréquent est une augmentation transitoire des CPK. Des myalgies et réactions d'hypersensibilité jusqu'au choc anaphylactique peuvent survenir. Des cancers ont été décrits, principalement cutanés, déjà après 6 mois de traitement ; un lien de causalité n'est à ce jour ni exclu ni prouvé ([12.04.2019 - CBIP](#)).
- **Montélukast** (en Belgique : SINGULAIR® et génériques) : effets indésirables neuropsychiatriques, dysphémie et autres troubles de la parole
Dans le cadre de l'évaluation des données périodiques de sécurité, le PRAC a relevé que des cas ont été rapportés dans lesquels divers événements neuropsychiatriques ont causé des difficultés et des souffrances importantes aux patients avant que les symptômes ne soient reconnus comme des effets indésirables probables. Par conséquent, le PRAC a recommandé que la possibilité d'événements neuropsychiatriques, même rares, doit être communiquée

distinctement aux professionnels de la santé et aux patients. Les événements indésirables neuropsychiatriques semblent être rares et étaient déjà décrits dans la section 4.8 « Effets indésirables » des RCP et dans les notices des médicaments contenant du montélukast. Il a cependant été demandé d'ajouter un avertissement à la rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » pour, notamment recommander aux patients et/ou soignants d'être attentifs à ces effets indésirables et à les rapporter à leur médecin. La notice des médicaments à base de montélukast doit aussi être mise à jour.

Un certain nombre de cas de dysphémie (bégaiement) ont été rapportés. La majorité de ces cas concernait la population pédiatrique, en particulier les jeunes enfants de moins de cinq ans. Le délai d'apparition pour cet effet indésirable est court (délai médian de 8 jours pour la dysphémie et 13 jours pour les troubles du langage). Plus de la moitié des cas de dysphémie décrivaient des dechallenges positifs (les symptômes disparaissaient lorsque le médicament était arrêté), et cas pédiatriques montraient un rechallenge positif (les symptômes se reproduisaient lors de la réadministration du médicament). Après examen de ces données, le PRAC a demandé que la dysphémie soit ajoutée à la liste des effets indésirables dans les RCP et les notices des médicaments à base de montélukast ([03.2019 – PRAC](#)).

Système hormonal

- **Traitement hormonal de substitution** : risque accru de cancer du sein invasif
Une méta-analyse d'études de cohorte prospectives (publiées et non publiées) chez un total de plus de 100 000 femmes a été publiée dans The Lancet en août 2019. Elle montre que, mis à part les œstrogènes administrés par voie vaginale, tous les traitements hormonaux de substitution utilisés pendant plus d'un an augmentent légèrement le risque de cancer du sein invasif. Le risque augmente avec la durée du traitement. Bien que le risque diminue après l'arrêt du traitement, il persiste plus de 10 ans après son arrêt. Selon la méta-analyse, le risque de cancer du sein est plus important avec les préparations estroprogestatives qu'avec les préparations contenant un œstrogène seul, d'autant plus si le progestatif est utilisé en continu plutôt que par intermittence. Le risque de cancer du sein n'est pas influencé par le type d'œstrogène ou de progestatif utilisé, et ne diffère pas entre une administration orale ou transdermique ([11.2019 – CBIP](#)).
- **Cyprotérone** (en Belgique : ANDROCUR® et en association avec des œstrogènes : CLAUDIA®▼, DAPHNE®▼, DAPHNE CONTINU®▼, DIANE-35®▼ et ELISAMYLAN®▼, contenant 2 mg de cyprotérone et CLIMEN®, hormonothérapie substitutive contenant 1 mg de cyprotérone) : réexamen du risque de méningiome
L'AFMPS a publié un Flash VIG-news annonçant le réexamen européen initié suite à la publication d'une étude française suggérant que le risque de méningiome, même s'il est très faible, pourrait être plus élevé chez les femmes prenant de fortes doses de cyprotérone pendant une longue période ([17.07.2019 – AFMPS](#)).
- **Leuproréline** (en Belgique : DEPO-ELIGARD®▼) : réexamen des erreurs de préparation de la solution injectable à libération prolongée
L'AFMPS a publié un Flash VIG-news annonçant le réexamen européen initié en raison de rapports indiquant des erreurs lors de la préparation et de l'administration du DEPO-ELIGARD®. Ces erreurs peuvent conduire à l'injection de quantités insuffisantes de médicament, réduisant ainsi l'efficacité du traitement ([02.07.2019 – AFMPS](#)).
- **Somatropine** (en Belgique : ZOMACTON®) : changement de nom du stylo de transjection utilisé pour l'administration
Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a été distribuée. Les nouveaux dispositifs sans aiguilles portent désormais les noms de ZOMAJET 4 et ZOMAJET 10 ([06.2019 – AFMPS](#)).
- **Insuline dégludec** (en Belgique : TRESIBA®▼) : nouvelle spécialité

L'insuline dégludec est un nouvel analogue insulinique à longue durée d'action commercialisé en monothérapie, elle est indiquée dans le traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 1 an. Elle existait déjà sur le marché en association avec le liraglutide. Le profil d'effets indésirables, les interactions et précautions d'emploi sont ceux des insulines, avec en particulier un risque d'hypoglycémies et une prise de poids ([13.06.2019 – CBIP](#)).

TRESIBA® existe en deux concentrations - 100 unités/ml et 200 unités/ml - en Belgique. L'introduction d'une concentration d'insuline de 200 unités/ml peut être associée à un risque d'erreur médicamenteuse pouvant éventuellement conduire à un sur- ou sous-dosage. En raison de ce risque d'erreur, une [communication](#) aux professionnels de la santé est disponible. Les deux concentrations de TRESIBA® sont mises à disposition dans des dispositifs d'injection distincts : TRESIBA® Penfill® 100 unités/ml (cartouche) et TRESIBA® FlexTouch 200 unités/ml (stylo prérempli).

- **Lévothyroxine** [△](#) (en Belgique : EUTHYROX®[▼](#) et L-THYROXINE®[▼](#)) : nouvelles formulations
L'agence nationale française de sécurité du médicament (ANSM) a publié le [rapport final de l'étude de pharmaco-épidémiologie](#) sur les conséquences du passage à la nouvelle formule du LEVOTHYROX® en France. Cette étude a porté sur plus de 2 millions de patients. Les résultats ne mettent pas en évidence d'augmentation de problèmes de santé graves (décès, hospitalisation, arrêt de travail d'au moins 7 jours) en lien avec la prise de la nouvelle formule du LEVOTHYROX®. Ils reflètent plutôt les difficultés rencontrées par certains patients lors du changement de formule.

En Belgique, pour rappel, la formule du médicament L-THYROXINE® a changé le 1^{er} janvier 2015 ([19.12.2014 – AFMPS](#)) et celle d'EUTHYROX® a changé le 1^{er} juin 2019 ([13.03.2019 – AFMPS](#)). Du matériel éducatif, à destination des patients et des professionnels de la santé, est disponible pour ces deux médicaments sur le [site internet](#) de l'AFMPS. Un [document question-réponse](#) a également été rédigé lors du changement de formule d'EUTHYROX®. Le CBIP a publié une analyse de la problématique du switch des médicaments à base de lévothyroxine ([06.2019 – CBIP](#)).

- **Propylthiouracile** (en Belgique : PROPYLTHIOURACILE®) : risque d'anomalies congénitales
Suite à l'évaluation des données issues d'EudraVigilance, des études non-cliniques et épidémiologiques, le PRAC a convenu que les RCP et les notices des médicaments à base de propylthiouracile devaient être mis à jour. Ils doivent désormais mentionner que chez les femmes enceintes, l'hyperthyroïdie doit faire l'objet d'un traitement approprié afin de prévenir la survenue de graves complications maternelles et fœtales. Le propylthiouracile peut traverser la barrière placentaire humaine. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction. Les études épidémiologiques donnent des résultats contradictoires concernant le risque de malformations congénitales. Une évaluation du rapport bénéfice/risque individuel est nécessaire avant d'initier un traitement par le propylthiouracile pendant la grossesse. En cas d'utilisation de propylthiouracile pendant la grossesse, il convient d'administrer la dose efficace la plus faible sans administration additionnelle d'hormones thyroïdiennes. En cas d'utilisation de propylthiouracile pendant la grossesse, une surveillance maternelle, fœtale et néonatale étroite est recommandée. D'autre part, les femmes en âge de procréer doivent être informées des risques potentiels de l'utilisation de propylthiouracile pendant la grossesse ([11-14.06.2019 – PRAC](#)).
- **Sémaglutide** (en Belgique : [▼](#)OZEMPIC®) : nouvelle spécialité
Le sémaglutide est un nouvel incrétinomimétique (analogue du GLP-1) à injection hebdomadaire. Les effets indésirables, contre-indications, précautions d'emploi et interactions sont ceux des analogues du GLP-1 ([12.05.2019 – CBIP](#)). Selon le RCP de l'OZEMPIC®, un risque accru de complications liées à la rétinopathie diabétique a été observé chez les patients souffrant de rétinopathie diabétique et traités par insuline et sémaglutide. Il convient d'être prudent lors de l'utilisation du sémaglutide chez ces patients ; ils doivent faire l'objet d'un suivi attentif et être traités selon les recommandations cliniques.

- Nouveaux médicaments antidiabétiques** : analyse des effets indésirables aux Pays-Bas
 Le Lareb a publié les résultats d'une étude menée aux Pays-Bas. Les pharmacies néerlandaises ont encouragé les patients à partager leur expérience quant à l'utilisation de l'un des nouveaux médicaments antidiabétiques (inhibiteurs de la DPP-4, analogues du GLP-1 ou inhibiteurs du SGLT-2). 818 patients diabétiques ont participé à cette étude. Au cours de l'étude, 325 patients ont déclaré avoir au moins une plainte concernant l'un de ces médicaments. La plupart des effets indésirables ont débuté dans la semaine suivant le début du traitement. Au total, 635 effets indésirables ont été mentionnés. Un quart des patients arrête de prendre leur médicament antidiabétique dans la première année de traitement. Dans 41 % des cas, il a été mentionné qu'un effet indésirable est la raison de l'arrêt du traitement. Les patients traités par un inhibiteur de la DPP-4 arrêtent moins souvent leur traitement en raison d'effets indésirables (inhibiteurs du SGLT-2 53 %, analogues du GLP-1 44 %, inhibiteurs de la DPP-4 27 %). Les trois quarts des effets indésirables possibles disparaissent spontanément malgré la poursuite du traitement par l'un des nouveaux médicaments contre le diabète ([29.04.2019 - Lareb](#)). En cas d'apparition d'un effet indésirable suspecté, les patients doivent contacter leur médecin et ne pas arrêter leur traitement sans avis médical.
- Metformine** (en Belgique: GLUCOPHAGE® et génériques) : révision des précautions chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée
 L'Agence des produits pharmaceutiques et médicaux au Japon (PMDA, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) a réévalué les restrictions d'utilisation des médicaments contenant de la metformine chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. La PDMA a conclu que la metformine peut être utilisée en toute sécurité chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée (DFGe 30-60 ml/min/1,73 m²) si les risques sont minimisés. Il a été décidé de modifier les informations des produits concernés en conséquence ([21.05.2019 - PMDA](#)). Les conclusions de la PMDA rejoignent celles de l'EMA et de la FDA de 2016 ([04.08.2016 - FDA](#), [12.12.2016 - EMA](#)). En effet, en octobre 2016, à l'issue d'une réévaluation faisant suite à des préoccupations quant au fait que les données scientifiques ne prouvent pas l'existence d'une contre-indication chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée, l'EMA a conclu que les médicaments contenant de la metformine pouvaient être utilisés chez des patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée pour le traitement du diabète de type 2. Les notices et RCP de ces médicaments ont été mis à jour afin de modifier la contre-indication qui y figure et de fournir des informations en matière de posologie, de surveillance et de précautions à prendre chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée. Les patients atteints d'une insuffisance rénale peuvent être exposés à un risque plus élevé d'acidose lactique. Cet effet indésirable rare, mais grave est provoqué par l'accumulation d'acide lactique dans le sang. Chez les patients ne présentant qu'une insuffisance rénale modérée, le risque d'acidose lactique peut être minimisé grâce à une vérification minutieuse de la posologie et une surveillance attentive. La déshydratation augmentant le risque d'apparition d'une acidose lactique, il est recommandé aux patients d'arrêter temporairement la metformine et de contacter leur médecin en cas de vomissements, de diarrhée ou de fièvre sévères, d'exposition à la chaleur ou d'ingestion réduite de liquides.

Gynéco-obstétrique

- Crèmes contenant de l'estradiol à dosage élevé** (pas de spécialité en Belgique) : procédure européenne de réexamen
 Le PRAC a finalisé la réévaluation des crèmes contenant un dosage élevé d'estradiol à 100 mcg/g (0,01 % en poids). Ces produits sont utilisés dans certains pays européens dans le traitement de l'atrophie vaginale chez les femmes post-ménopausées. Les données mettent en évidence, chez les femmes post-ménopausées utilisant ces crèmes, des niveaux d'estradiol dans la circulation sanguine plus élevés que les niveaux post-ménopausiques normaux. Le PRAC a conclu que cette absorption pourrait entraîner des effets indésirables graves similaires à ceux observés dans un contexte de traitement hormonal de substitution. En l'absence de données de sécurité à long terme pour les crèmes contenant un dosage élevé d'estradiol, le PRAC a recommandé de limiter leur utilisation à une seule période de traitement d'une durée de 4 semaines maximum. Le RCP et la notice des médicaments concernés seront modifiés en conséquence, un avertissement sur la durée maximale d'utilisation sera mentionné sur les

conditionnements externes, et la taille des tubes sera limitée à 25 grammes ([03.10.2019 – EMA](#)).

- **Prastérone vaginal** (en Belgique : ▼INTRAROSA®) : nouvelle spécialité
La prastérone, ou déhydroépiandrostérone ou DHEA, est un stéroïde naturel précurseur de la testostérone et, dans une moindre mesure, de l'estradiol. INTRAROSA® est indiqué dans le traitement de l'atrophie vulvo-vaginale chez la femme ménopausée présentant des symptômes modérés à sévères. Les effets indésirables les plus fréquents consistent en des écoulements vaginaux. Vu les taux de DHEA décelables dans le sang, des effets androgéniques et estrogéniques systémiques (entre autres augmentation du risque de cancer du sein et de l'ovaire, risque thromboembolique), ne sont pas à exclure. La prastérone a les mêmes contre-indications que les estrogènes utilisés dans la ménopause ([12.08.2019 – CBIP](#)).

Douleur et fièvre

- **Opioides** : rapport du jury de la réunion de consensus « L'usage rationnel des opioïdes dans la douleur chronique »
Le rapport du jury de la réunion de consensus « L'usage rationnel des opioïdes dans la douleur chronique », qui a eu lieu le 6 décembre 2018, a été publié sur le site internet de l'INAMI ([08.2019 - INAMI](#)). Un Flash VIG-news à ce sujet a été publié sur le site de l'AFMPS ([06.01.2020-AFMPS](#)).
- **Tramadol** (en Belgique : nombreuses spécialités) : contre-indication au Japon chez les enfants de moins de 12 ans et chez les moins de 18 ans après amygdalectomie ou adénoïdectomie
Au Japon, en raison du risque de dépression respiratoire, les médicaments à base de tramadol sont désormais contre-indiqués chez les enfants de moins de 12 ans. Les formes injectables sont en outre aussi contre-indiquées chez les moins de 18 ans après amygdalectomie ou adénoïdectomie ([09.07.2019 - PMDA](#) et [09.07.2019 – PMDA](#)). Ces contre-indications ne sont actuellement pas d'application en Belgique.
- **Codéine** (en Belgique : nombreuses spécialités) et **dihydrocodéine** (en Belgique : PARACODINE®) : contre-indication chez les enfants de moins de 12 ans et chez les moins de 18 ans après amygdalectomie ou adénoïdectomie
Au Japon, en raison du risque de dépression respiratoire, les médicaments à base de codéine et dihydrocodéine sont désormais contre-indiqués chez les enfants de moins de 12 ans et chez les moins de 18 ans après amygdalectomie ou adénoïdectomie ([09.07.2019 - PMDA](#)). En Belgique, les mêmes contre-indications sont d'application pour la codéine ; la dihydrocodéine (en Belgique : PARACODINE®) est contre-indiquée chez les enfants de moins de 6 ans.
- **Paracétamol** : en France, message d'alerte sur le risque hépatique ajouté sur les boîtes de médicament
La mauvaise utilisation du paracétamol est la première cause de greffe hépatique d'origine médicamenteuse en France. Afin de renforcer la prévention des risques hépatiques liés au surdosage du paracétamol, l'ANSM a demandé aux laboratoires concernés de faire figurer des messages d'alerte sur les boîtes des médicaments contenant du paracétamol ([09.07.2019 - ANSM](#)).
- **Paracétamol** : utilisation pendant la grossesse : effets sur le neuro-développement et sur l'appareil uro-génital chez l'enfant
Dans le cadre d'un signal de pharmacovigilance concernant l'exposition prénatale au paracétamol et l'impact sur le neuro-développement et sur l'appareil uro-génital chez la progéniture, le PRAC a examiné les preuves disponibles dans la littérature, y compris des études non-cliniques et des études épidémiologiques, les commentaires des titulaires d'AMM et l'analyse, par l'EMA, d'études observationnelles. Le PRAC a jugé que les données disponibles étaient peu concluantes. Néanmoins, les RCP et les notices des médicaments contenant du paracétamol doivent être mis à jour afin de refléter l'état actuel des connaissances scientifiques ([12-15.03.2019 - PRAC](#)).

Pathologies ostéo-articulaires

- **Fébuxostat** (en Belgique : ADENURIC® et génériques) : risque accru de décès de cause cardiovasculaire et de mortalité toutes causes confondues chez les patients traités avec le fébuxostat au cours de l'étude CARES
Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a été distribuée ([27.06.2019 – AFMPS](#) et [23.07.2019 – AFMPS](#)).
- **Méphénésine** (en Belgique : dans ALGIPAN® baume) : retrait des autorisations de mise sur le marché en France
En raison des effets indésirables déclarés avec les traitements contenant de la méphénésine, en particulier des cas d'abus et de dépendance avec la spécialité française DECONTRACTYL® 500 mg, comprimé et au regard du manque de données sur l'efficacité de ces traitements, l'ANSM a décidé de retirer les AMM des spécialités DECONTRACTYL® 500 mg, comprimé et DECONTRACTYL® baume ([21.06.2019 – ANSM](#)).
- **Kétoprofène** (en Belgique : FASTUM®▼) : mesures destinées à minimiser les risques liés aux formulations topiques de kétoprofène
Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a été distribuée afin de rappeler les recommandations et les mesures pour minimiser le risque de photosensibilité et de réaction photoallergique ([27.05.2019 – AFMPS](#)).
- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens** : complications infectieuses graves
Suite aux signalements de complications infectieuses graves avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés dans la fièvre ou la douleur, l'agence nationale française de sécurité du médicament (ANSM) a confié, en juin 2018, aux centres régionaux de pharmacovigilance de Tours et Marseille, une enquête nationale de pharmacovigilance portant sur les deux AINS les plus utilisés dans ces indications, l'ibuprofène et le kétoprofène. L'analyse des cas ainsi que l'analyse des données de la littérature, suggère que ces infections, en particulier à Streptocoque, pourraient être aggravées par la prise de ces AINS. L'enquête met également en évidence qu'il persiste une utilisation de ces AINS en cas de varicelle. L'ANSM rappelle que les AINS sont déjà connus comme pouvant être à l'origine de complications cutanées bactériennes graves (fasciite nécrosante) lorsqu'ils sont utilisés au cours de la varicelle et doivent être évités dans ce cas ([18.04.2019 – ANSM](#) et [10.2019 - CBIP](#)). Suite au rapport français, le PRAC a décidé d'approfondir l'étude du signal d'aggravation des infections chez les patients traités par un AINS.
- **Ibuprofène intraveineux** (en Belgique : IBUPROFEN B.BRAUN®) : nouvelle spécialité
Il s'agit de la première spécialité d'ibuprofène commercialisée en Belgique sous forme de solution pour administration intraveineuse. Son indication est le traitement symptomatique à court terme de la douleur modérée aiguë chez l'adulte si l'administration par voie intraveineuse est cliniquement justifiée, lorsque les autres voies d'administration ne sont pas possibles. Les contre-indications, effets indésirables et interactions médicamenteuses attendus sont ceux des AINS. En particulier, la prudence est conseillée chez les personnes âgées et en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée (réduction de la dose) ; l'ibuprofène IV est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère. Il faut veiller à une hydratation correcte du patient ([12.04.2019 – CBIP](#)).

Système nerveux

- **Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)** : recommandations lors de l'utilisation chez les jeunes adultes
Le CBIP a rapporté les recommandations de prudence émises dans les NHG (Nederlands Huisartsen Genootschap)-standaarden révisés « Dépression » et « Anxiété » concernant la prescription d'ISRS chez les jeunes adultes (18–25 ans). La raison en est le risque accru de comportement suicidaire. Il est recommandé (1) d'évaluer le risque de suicide avant de prescrire un ISRS, (2) d'instaurer le traitement à la moitié de la dose de départ recommandée chez l'adulte et (3) d'assurer une surveillance attentive, comprenant entre autres des contrôles

hebdomadaires pendant le premier mois après le début du traitement. Après l'âge de 25 ans, les antidépresseurs n'augmenteraient plus ce risque ([09.2019 – CBIP](#)).

- **Antidépresseurs : symptômes de sevrage**
Les manifestations de sevrage lors de l'arrêt des antidépresseurs peuvent être confondues avec une rechute ou une réponse thérapeutique insuffisante, avec pour résultat la reprise de l'antidépresseur, une augmentation de la dose ou le passage à un autre antidépresseur. Le CBIP a recommandé un arrêt progressif plus lent lorsque le patient présente beaucoup de manifestations de sevrage. Un accompagnement psychologique peut augmenter les chances de succès, mais les possibilités sont souvent limitées. Lors de l'administration d'un antidépresseur il est également important qu'un médecin informe le patient des problèmes pouvant survenir lors de la diminution ou de l'arrêt d'un antidépresseur ([09.2019 – CBIP](#)).
- **Dantrolène** (en Belgique : DANTRIUM®▼) : utilisation du dispositif de filtration fourni avec le produit dans le but de réduire le risque de réactions au site d'injection
Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a été distribuée ([01.08.2019 – AFMPS](#)).
- **Valproate** ▲ : connaissance des risques associés à la prise pendant la grossesse - Résultats de l'enquête 2018 de l'AFMPS
L'AFMPS a publié les résultats d'une enquête menée auprès des utilisatrices de valproate afin d'évaluer leur connaissance des risques liés à la prise de ce médicament pendant la grossesse ([25.06.2019 – AFMPS](#)). Du matériel éducatif est disponible sur le [site web de l'AFMPS](#), pour les patientes et les professionnels de la santé pour les spécialités à base de valproate.
- **Benzodiazépines et apparentés** : impact du conditionnement des benzodiazépines et médicaments apparentés sur le risque d'abus et de dépendance - résultats de deux enquêtes de l'AFMPS
L'AFMPS a publié les résultats des deux enquêtes, menées auprès de médecins et de pharmaciens d'officine. La majorité des répondants considèrent les petits conditionnements utiles pour limiter les risques d'abus et de dépendance, en particulier chez les nouveaux utilisateurs et les utilisateurs occasionnels ([25.06.2019 – AFMPS](#)). Pour information, pour le zolpidem, des petits conditionnements de 10 comprimés sont disponibles (STILNOCT® et ZOLPIDEM SANDOZ®).
- **Modafinil** (en Belgique : PROVIGIL®) : risque potentiel de malformations congénitales lors de l'administration pendant la grossesse
Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a été distribuée ([05.06.2019 – AFMPS](#)).
- **Topiramate** ▲ (en Belgique : TOPAMAX® et génériques) : uvéite
Le PRAC a évalué les données disponibles, y compris des cas d'uvéite bilatérale survenus peu après le début du traitement par topiramate, sans maladie confondante, et se résolvant relativement rapidement après l'arrêt du topiramate. Le PRAC a conclu qu'il existe une association causale plausible entre la prise de topiramate et l'uvéite. Dès lors les RCP et notices des médicaments contenant du topiramate doivent être mis à jour pour mentionner l'uvéite comme nouvel effet indésirable ([11-14.06.2019 – PRAC](#)).
- **Valproate** ▲ (en Belgique : DEPAKINE®▼) : risque d'erreurs médicamenteuses suite à une confusion entre le sirop et la solution buvable
Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a été distribuée ([05.2019 – AFMPS](#)).

- **Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : dysfonction sexuelle persistante après l'arrêt du médicament**
 Dans le cadre d'un signal de pharmacovigilance, le PRAC a examiné les éléments de preuve disponibles, y compris les données issues d'EudraVigilance, de la littérature et des médias sociaux. Les analyses fournies par les titulaires d'AMM des médicaments concernés ont également été analysées. Le PRAC a convenu de l'existence d'une possible association de cause à effet entre les traitements par IRSN ou ISRS et la dysfonction sexuelle. Les RCP et notices de ces antidépresseurs doivent être mis à jour afin d'inclure un avertissement sur le dysfonctionnement sexuel pouvant persister malgré l'arrêt de ces médicaments ([13-16.05.2019 – PRAC](#)).
- **Sertraline (en Belgique : SERLAIN® et génériques) : maculopathie**
 Le PRAC a analysé les données disponibles et a conclu que la maculopathie devait être ajoutée à la liste des effets indésirables possibles dans le RCP et la notice des médicaments contenant de la sertraline ([13-16.05.2019 – PRAC](#)).
- **Vortioxétine (en Belgique : ▼BRINTELLIX®) : nouvelle spécialité**
 La vortioxétine est un nouvel antidépresseur dont le mécanisme « multimodal » d'action n'est pas précisément connu. Il modulerait l'activité des récepteurs de la sérotonine et inhiberait son transporteur. Il modulerait aussi l'activité d'autres neurotransmetteurs. Il présente une activité principalement sérotoninergique, ce qui l'apparente aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS). Le profil d'effets indésirables de la vortioxétine est similaire à celui des ISRS. Les effets indésirables les plus fréquents sont les troubles gastro-intestinaux (très fréquents) et neuropsychiques. Il existe un risque d'addition d'effets sérotoninergiques en cas de prise simultanée, entre-autres, d'ISRS, triptans ou tramadol. L'association avec des IMAO (inhibiteurs de monoamine oxydase) ou des inhibiteurs sélectifs de la MOA-A est contre-indiquée. La vortioxétine est principalement métabolisée par le CYP2D6. De plus faibles doses sont à prévoir en cas de prise concomitante d'inhibiteurs du CYP2D6 ([12.04.2019 – CBIP](#)).
- **Citalopram (en Belgique : CIPRAMIL® et génériques) et escitalopram (en Belgique : SIPRALEXA® et génériques) : interaction avec le fluconazole**
 Le PRAC a examiné les éléments de preuve concernant l'interaction médicamenteuse entre le citalopram ou l'escitalopram et le fluconazole, y compris des données supplémentaires fournies par Lundbeck, et a noté que le nombre de cas était faible compte tenu de l'exposition importante au citalopram ou à l'escitalopram. Néanmoins, le PRAC a reconnu que, le fluconazole étant un inhibiteur puissant du CYP2C19 et un inhibiteur modéré du CYP3A4 et que les deux isoenzymes sont impliqués dans le métabolisme du citalopram ou de l'escitalopram, une mise à jour des RCP et des notices des médicaments contenant du citalopram et de l'escitalopram était justifiée ([08-11.04.2019 – PRAC](#)).

Infections

- **Ceftriaxone (en Belgique : ROCEPHINE® et génériques) : rappel des voies d'administration**
 En France, il a été rappelé aux professionnels de la santé que fin 2014, en l'absence de données d'efficacité suffisantes, l'EMA a décidé que la voie sous-cutanée n'était plus indiquée. L'administration des spécialités à base de ceftriaxone est restreinte aux voies intraveineuse et intramusculaire. Pour rappel, lors de l'utilisation des antibiotiques par voie sous-cutanée, des effets indésirables peuvent survenir.
 Ce sont essentiellement des réactions au site d'injection, de type érythème, rash, douleurs, œdèmes ou dans de rares cas, des nécroses ([14.11.2019 – ANSM](#)). La décision de l'EMA de 2014 n'a pas eu de conséquence sur les AMM des médicaments à base de ceftriaxone en Belgique étant donné que la voie sous-cutanée n'était déjà pas indiquée pour cet antibiotique.

Immunité

- **Alemtuzumab** (en Belgique : LEMTRADA®▼) : restriction de l'utilisation pour des raisons de sécurité

A la suite de la notification de nouveaux cas (y compris mortels) d'atteintes liées à des réactions immunitaires et cardiovasculaires, une procédure de réévaluation de la balance bénéfico-risque a été initiée au niveau européen, au mois d'avril 2019. Des mesures de minimisation du risque provisoires avaient alors été émises. Au cours de sa séance de novembre 2019, le PRAC de l'EMA a émis ses **recommandations finales** :

- Restriction de l'utilisation de LEMTRADA® chez les adultes atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente et hautement active malgré un traitement complet et adéquat avec au moins un traitement modificateur de la maladie ou si la maladie s'aggrave rapidement avec au moins deux poussées invalidantes par an et une imagerie cérébrale montrant de nouvelles lésions ou une augmentation significative de la charge lésionnelle T2 par comparaison à une IRM antérieure récente.
- Introduction de nouvelles contre-indications chez les patients présentant certains troubles cardiaques, circulatoires ou hémorragiques, et chez les patients présentant des troubles auto-immuns autres que la sclérose en plaques.
- Mise en place de nouvelles mesures afin d'identifier et traiter rapidement les effets indésirables pouvant survenir après un traitement par LEMTRADA®, telles que l'obligation d'administrer le traitement dans un hôpital bénéficiant d'un accès immédiat à des installations de soins intensifs et de spécialistes capables de prendre en charge les effets indésirables graves.
- Mise à jour du « guide pour les professionnels de la santé » et du « guide du patient » afin de réduire le risque de troubles cardiaques graves pouvant survenir peu de temps après la perfusion, ainsi que des affections auto-immunes pouvant survenir plusieurs mois après la dernière dose de LEMTRADA®.

Ces nouvelles recommandations remplacent donc les mesures temporaires mises en place en avril 2019 ([15.11.2019 – EMA](#)).

Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a été distribuée afin de communiquer sur ces recommandations ([01.2020 – DHPC](#)).

- **Tofacitinib** (en Belgique : ▼XELJANZ®▼) : prudence chez les patients à haut risque de thrombose

Le PRAC a finalisé la réévaluation du XELJANZ® indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique et de la rectocolite hémorragique. Le PRAC a conclu que XELJANZ® doit être utilisé avec prudence chez les patients à haut risque de thrombose. Les patients à haut risque de thrombose sont ceux ayant des antécédents de crise cardiaque, d'insuffisance cardiaque, de cancer, de maladie héréditaire de la coagulation, de thrombose, ainsi que les patientes traitées par contraceptifs hormonaux combinés, traitements de substitution hormonale, les patients ayant eu une intervention chirurgicale importante ou les patients immobiles. Les prescripteurs doivent aussi prendre en compte les autres facteurs susceptibles d'augmenter le risque de thrombose, tels que l'âge, l'obésité, le diabète, l'hypertension et le tabagisme.

Chez les patients de plus de 65 ans, XELJANZ® ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique.

En traitement d'entretien de la rectocolite hémorragique, la posologie de 10mg deux fois par jour n'est pas recommandée chez les patients à haut risque, sauf en l'absence d'alternative adéquate.

Le RCP et la notice seront modifiés en conséquence, et les thromboses seront listées comme un effet indésirable peu fréquent (pouvant affecter entre 1 personne sur 100 et 1 personne sur 1000). Le guide à destination des prescripteurs et la carte à destination des patients seront mis à jour avec des conseils visant à réduire ce risque ([15.11.2019 – EMA](#)).

Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a été distribuée afin de communiquer sur ces recommandations ([02.2020- DHPC](#)).

- **Vaccin contre le méningocoque B** (en Belgique : ▼TRUMENBA®) : nouvelle spécialité
Ce vaccin contre le méningocoque du séro groupe B peut être utilisé à partir de l'âge de 10 ans. Les effets indésirables les plus fréquents sont: douleur, rougeur et gonflement au site d'injection, céphalées, fatigue, frissons, diarrhée, nausées, douleurs musculaires et articulaires ([10.09.2019 – CBIP](#)).
- **Risankizumab** (en Belgique : ▼SKYRIZI®) : nouvelle spécialité
Le risankizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'interleukine 23. Il est indiqué dans le traitement des formes modérées à sévères de psoriasis en plaques chez l'adulte qui peut recevoir un traitement systémique. Les effets indésirables les plus fréquents consistent en des céphalées, fatigue, réactions au site d'injection, infection des voies respiratoires supérieures et dermatomycoses. Comme pour les autres agents biologiques, un test de dépistage de la tuberculose doit être réalisé avant d'initier le traitement par le risankizumab. Pour le moment, on manque de données sur l'innocuité à long terme du risankizumab ([12.08.2019 – CBIP](#)).
- **Fingolimod** (en Belgique : ▼GILENYA®▼) : nouvelle contre-indication chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de moyen de contraception efficace
Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a été distribuée ([08.2019 – AFMPS](#)).
- **Vaccins contre les méningocoques A, C, W et Y** (en Belgique : MENVEO® et NIMENRIX®) : analyse des notifications d'effets indésirables
Le centre de pharmacovigilance néerlandais Lareb a analysé les 698 notifications d'effets indésirables reçues après vaccination par le NIMENRIX®. Il s'agit surtout d'effets indésirables connus et très fréquents, comme de la fièvre, un gonflement, une douleur, une rougeur au site d'injection, de la fatigue, des maux de tête, des évanouissements, une irritabilité et une perte d'appétit. L'analyse des notifications montre qu'un gonflement douloureux des ganglions lymphatiques et des convulsions fébriles sont des effets indésirables pouvant survenir. Les convulsions fébriles ont uniquement été rapportées chez des enfants vaccinés à l'âge de 14 mois. L'urticaire est un effet indésirable possible. Il peut être lié à une réaction d'hypersensibilité. Ces effets indésirables sont attendus après la vaccination mais ne sont pas encore explicitement mentionnés dans le RCP et la notice de ces vaccins ([10.07.2019 - Lareb](#)).
- **Tocilizumab** (en Belgique : ROACTEMRA®▼) : risque rare d'atteintes hépatiques graves, y compris d'insuffisance hépatique aiguë nécessitant une greffe
Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a été distribuée ([26.06.2019 – AFMPS](#)).
- **Secukinumab** (en Belgique : COSENTYX®) : dermatite exfoliative généralisée
Le PRAC a évalué les données issues d'EudraVigilance, de la littérature et de la revue cumulative fournie par le titulaire de l'AMM. Une association causale entre le traitement par secukinumab et l'apparition d'une dermatite exfoliative est plausible selon le PRAC. Dès lors, le RCP et la notice du COSENTYX® doivent être mis à jour pour refléter cet effet indésirable ([11-14.06.2019 – PRAC](#)).
- **Immunoglobulines humaines anti-cytomégalo virus** (en Belgique : MEGALOTECT®) : nouvelle spécialité
MEGALOTECT® est indiqué dans la prophylaxie des manifestations cliniques d'une infection à CMV (Cytomégalo virus) chez les patients sous thérapie immunosuppressive, en particulier les patients transplantés. L'administration d'immunoglobulines en intraveineuse expose à un risque de thrombo-embolie, d'insuffisance rénale aiguë, d'anémie hémolytique, de syndrome de méningite aseptique et de réaction d'hypersensibilité ([12.05.2019 – CBIP](#)).

- **Doxylamine + pyridoxine** (en Belgique : **NAVALIT®**) : nouvelle spécialité
NAVALIT® est une nouvelle association à base de doxylamine (anti-histaminique H1) et de pyridoxine (vitamine B6). Son indication est le traitement symptomatique des nausées et vomissements de la grossesse chez l'adulte qui ne répond pas au traitement conservateur. Le Navalit® n'a pas l'indication « hyperemesis gravidarum ». Les effets indésirables, contre-indications, précautions d'emploi et interactions du NAVALIT® sont principalement liés à l'effet sédatif et anticholinergique de la doxylamine ([12.05.2019 – CBIP](#)).
- **Vaccins** : sécurité des vaccins - le nombre d'effets indésirables notifiés suite à la vaccination d'un enfant ou d'un adolescent reste faible
L'AFMPS a publié un Flash VIG-news faisant le point sur les effets indésirables notifiés dans le cadre des vaccinations pédiatriques ([30.04.2019 – AFMPS](#)). Cette publication entrait dans le cadre de la [semaine européenne de la vaccination](#).

Médicaments antitumoraux

- **Méthotrexate** ▲: recommandations visant à éviter des erreurs de dosage potentiellement mortelles lors de l'utilisation du méthotrexate dans les maladies inflammatoires
Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a été distribuée ([08.10.2019 – AFMPS](#)).
- **Ifosfamide en solution** (pas de spécialité en Belgique): risque d'encéphalopathie plus important avec la forme en solution
D'après une étude de pharmacovigilance réalisée à la demande de l'agence française ANSM, le risque d'encéphalopathie sous ifosfamide apparaît plus important avec la spécialité en solution (en France : IFOSFAMIDE EG®), en comparaison avec la spécialité en poudre (en France et en Belgique : HOLOXAN®) ([01.10.2019 – ANSM](#)).
- **Vénétoclax** ▲ (en Belgique : ▼**VENCLYXTO®**): signal de sécurité issu d'un essai clinique
L'agence nationale française de sécurité du médicament (ANSM) a été informée d'un signal de sécurité issu d'un essai clinique évaluant le vénétoclax dans le traitement du myélome multiple. Les résultats d'une analyse intermédiaire de cette étude ont mis en évidence une proportion plus élevée de décès potentiellement liés à des infections chez les patients prenant du vénétoclax par rapport au groupe placebo. Dès lors, les inclusions de nouveaux patients dans tous les essais cliniques menés avec vénétoclax dans l'indication myélome multiple sont suspendues. L'ANSM rappelle que la spécialité VENCLYXTO® n'est pas approuvée dans le traitement du myélome multiple ([01.10.2019 – ANSM](#)).
- **Blinatumomab** (en Belgique : ▼**BLINCYTO®**▼) : clarification de la prémédication au moyen de dexaméthasone chez les patients pédiatriques
Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a été distribuée ([09.2019 – AFMPS](#)).
- **Inotuzumab ozogamicine** (en Belgique : ▼**BESPONSA®**) : nouvelle spécialité
L'inotuzumab ozogamicine est un anticorps monoclonal humanisé anti-CD22 conjugué à un antibiotique cytotoxique. Il est utilisé en monothérapie dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) à précurseurs B chez l'adulte, en rechute ou éfractaire. L'inotuzumab ozogamicine peut induire une toxicité hématologique, des troubles gastro-intestinaux et des réactions liées à la perfusion. Les autres effets indésirables fréquents sont des céphalées, des infections, des hausses des enzymes hépatiques, des maladies veino-occlusives hépatiques et des hémorragies, entre autres au niveau du système nerveux central et du système digestif. D'autre part, l'inotuzumab ozogamicine peut allonger l'intervalle QT ([12.08.2019 – CBIP](#)).
- **Inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) pour administration systémique** ▲ : dissections artérielles et anévrismes

Le PRAC a analysé les données issues d'EudraVigilance et a consulté les titulaires d'AMM des médicaments concernés. Il a conclu que le RCP et la notice des inhibiteurs du VEGF pour administration systémique devaient être mis à jour pour mentionner cet effet indésirable et ajouter une mise en garde. L'utilisation d'inhibiteurs des voies du VEGF chez les patients souffrant ou non d'hypertension peut favoriser la formation d'anévrismes et/ou de dissections artérielles. Avant l'instauration du traitement, ce risque doit être soigneusement pris en considération chez les patients présentant des facteurs de risque tels que de l'hypertension ou des antécédents d'anévrisme ([08-11.07.2019 - PRAC](#)).

- **Daratumumab** (en Belgique : ▼DARZALEX®▼) : risque de réactivation du virus de l'hépatite B
Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a été distribuée ([21.06.2019 - AFMPS](#)).
- **Gemtuzumab ozogamicine** (en Belgique : ▼MYLOTARG®) : nouvelle spécialité
MYLOTARG® est un nouvel anticorps monoclonal combiné à un agent cytotoxique utilisé en oncologie pour le traitement de la leucémie aiguë myéloïde. Les effets indésirables les plus fréquents sont surtout ceux des médicaments antitumoraux : infections, troubles gastro-intestinaux, fatigue, stomatite, céphalées (> 30 %). Des hémorragies sont possibles. En raison d'un risque d'atteinte hépatique, une surveillance biologique (enzymes hépatiques, bilirubine) et clinique (ictère, hépatomégalie, ascite) est conseillée ([13.06.2019 - CBIP](#)).
- **Tisagenlecleucel** (en Belgique : ▼KYMRIAH®▼) : nouvelle spécialité
KYMRIAH® est la première spécialité disponible sur le marché belge contenant des lymphocytes T autologues (CAR-T cells) génétiquement modifiés pour l'immunothérapie de certains cancers hématologiques. Il ne peut être administré que dans des centres autorisés, et il impose une surveillance rapprochée durant les 5 semaines suivant l'administration. KYMRIAH® a pour indication le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B chez les enfants et les jeunes adultes, et le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B chez l'adulte. Un syndrome de relargage des cytokines est l'effet indésirable le plus fréquent, généralement d'apparition précoce (moins de 10 jours). La fièvre est un signe à rechercher systématiquement. Des effets indésirables neurologiques, parfois fatals, surviennent fréquemment: confusion, convulsions, aphasie, encéphalopathie. Ils surviennent généralement dans les 8 semaines après l'administration du traitement. Les autres effets indésirables les plus fréquents sont ceux des antitumoraux ([13.06.2019 - CBIP](#)).
- **Témozolomide** ▲ (en Belgique : TEMODAL®) : syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Sur base des données issues d'EudraVigilance et de la littérature, et étant donné qu'il est connu que le témozolomide peut provoquer des réactions cutanées graves, le PRAC a convenu que le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) devait être mentionné comme effet indésirable possible ([11-14.06.2019 - PRAC](#)).
- **Abémaciclib** ▲ (en Belgique : ▼VERZENIOS®) : nouvelle spécialité
L'abémaciclib est un antitumoral inhibiteur de protéines kinases à prise orale proposé dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, seul ou en association avec une hormonothérapie. Ses effets indésirables sont principalement ceux des antitumoraux : troubles gastro-intestinaux et perte d'appétit, fatigue, neutropénie, infections. Une thrombo-embolie est possible, ainsi qu'une augmentation des sécrétions lacrymales, dysgueusie, vertiges, élévation des enzymes hépatiques. L'abémaciclib est un substrat du CYP3A4 et il inhibe la P-gp ; des interactions pharmacocinétiques sont donc possibles ([12.05.2019 - CBIP](#)).
- **Durvalumab** (en Belgique : ▼IMFINZI®) : nouvelle spécialité
Le durvalumab est un anticorps monoclonal utilisé comme antitumoral pour le traitement du cancer des bronches non à petites cellules. Les effets indésirables sont principalement ceux des anticorps monoclonaux : fièvre, réactions immuno-médiées : pneumopathie, hépatite, colite,

endocrinopathies (en particulier problèmes thyroïdiens), néphrite, éruptions cutanées. De la dysphonie, des sueurs nocturnes, myalgies, oedèmes périphériques, dysurie, augmentation des enzymes hépatiques et de la créatinine sériques sont fréquemment décrits ([12.05.2019 – CBIP](#)).

- **Irinotécan liposomal** Δ (en Belgique : ONIVYDE®) : nouvelle spécialité
ONIVYDE® est indiqué dans le traitement du cancer du pancréas en progression. Les principaux effets indésirables sont la fatigue, la neutropénie, la diarrhée et les vomissements. L'irinotécan est un substrat du CYP3A4 ([12.05.2019 – CBIP](#)).
- **Lapatinib** (en Belgique : TYVERB®) : mise à jour importante du résumé des caractéristiques du produit (RCP)
Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a été distribuée ([05.2019 – AFMPS](#)).
- **Olaratumab** (en Belgique : ▼LARTRUVO®) : retrait de l'autorisation de mise sur le marché en Europe dû au manque d'efficacité thérapeutique
Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a été distribuée ([07.05.2019 – AFMPS](#)).
- **Nivolumab** (en Belgique : ▼OPDIVO®▼) : hypoparathyroïdie
Le PRAC a examiné les données provenant de l'examen cumulatif fourni par le titulaire de l'AMM d'OPDIVO®. Il a conclu que l'hypoparathyroïdie est un nouvel effet indésirable possible et que les professionnels de la santé doivent être informés du risque potentiel d'hypocalcémie et d'autres symptômes d'une hypoparathyroïdie, pouvant être associée à l'utilisation de nivolumab. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice des médicaments doivent être mis à jour en conséquence ([12-15.03.2019 – PRAC](#)).

Dermatologie

- **Sulfadiazine d'argent** (en Belgique : FLAMMAZINE®, SULFASIL® et dans l'association FLAMMACERIUM®) : ne pas utiliser sur les plaies autres que les brûlures, et réserver son utilisation à l'adulte et l'enfant de plus de 2 mois
L'agence nationale française de sécurité du médicament (ANSM) a communiqué les conclusions de sa réévaluation bénéfice-risque de la crème à base de sulfadiazine d'argent. Son utilisation est notamment restreinte aux adultes et aux enfants de plus de 2 mois, en prévention et en traitement des infections dans le cadre de la prise en charge des brûlures à partir du deuxième degré. Il existe également des contre-indications pendant la grossesse et lors de l'allaitement ([03.10.2019 – ANSM](#)).

Ophtalmologie

- **Ranibizumab** Δ (en Belgique : LUCENTIS®▼) : piston de la seringue pré-remplie trop rigide
Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a été distribuée ([06.11.2019 – AFMPS](#)).
- **Idébénone** (en Belgique : ▼RAXONE®) : nouvelle spécialité
L'idébénone est un antioxydant ayant pour indication les troubles visuels dans la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL). Ses effets indésirables principaux sont la rhinopharyngite, la toux, la diarrhée et des douleurs dorsales ([10.10.2019 – CBIP](#)).
- **Fluorescéine + oxybuprocaine** Δ (en Belgique : ▼COMBIFLURE®) : nouvelle spécialité
COMBIFLURE® est un médicament à usage diagnostique pour la mesure de la pression intraoculaire et l'examen des lésions de la cornée. Une irritation oculaire et une sensation de corps étranger dans l'œil sont des effets indésirables fréquents ([10.09.2019 – CBIP](#)).

Anesthésie

- **Suxaméthonium** (en Belgique : CELOCURINE®) : nouvelles contre-indications au Japon
L'agence japonaise a décidé de contre-indiquer les médicaments à base de suxaméthonium chez les patients après la phase aiguë de brûlure thermique grave, après la phase aiguë de traumatismes par écrasement étendus ou chez les patients atteints de tétraplégie ([17.07.2019 – PMDA](#)).
- **Propofol** (en Belgique : DIPRIVAN® et génériques) : priapisme
L'agence sanitaire canadienne, Santé Canada, a analysé les données issues de documents scientifiques et médicaux, de déclarations d'effets indésirables soumises au Canada et ailleurs dans le monde ainsi que des connaissances acquises au sujet de l'utilisation de ces médicaments tant au Canada qu'à l'étranger. L'examen de ces données a révélé qu'il pourrait y avoir un lien entre les produits à base de propofol et le risque de priapisme. Santé Canada a dès lors demandé à ce que le RCP des médicaments à base de propofol soit mis à jour ([12.07.2019 – Santé Canada](#)).

Médicaments divers

- **Produits pour nutrition parentérale** : protection contre la lumière requise afin de réduire le risque d'effets indésirables graves chez les nouveau-nés prématurés
Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a été distribuée ([09.2019 – AFMPS](#)).
- **Elosulfase alpha** (en Belgique : ▼ VIMIZIM® ▼) : nouvelle spécialité
VIMIZIM® est une nouvelle spécialité indiquée dans la mucopolysaccharidose de type IV A, une maladie métabolique congénitale. Les principaux effets indésirables sont des réactions liées à la perfusion, troubles gastro-intestinaux, céphalées, fièvre, dyspnée. Des réactions d'hypersensibilité graves sont possibles ([13.06.2019 – CBIP](#)).
- **TRAUMEEL® solution injectable** : nouvelle spécialité homéopathique
TRAUMEEL® solution pour injection est un médicament homéopathique qui a pour indication les blessures traumatiques et l'inflammation aiguë ou chronique du système musculo-squelettique. Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées ([13.06.2019 – CBIP](#)).

Autre

- **Aloe vera** : hépatotoxicité
Selon Santé Canada, des cas d'hépatotoxicité ont été soupçonnés d'être associés à l'utilisation de produits à base d'Aloe vera utilisés par voie orale à des fins laxatives ou de perte de poids. Ces cas sont survenus au Canada et ailleurs. L'information fournie dans les cas rapportés au Canada n'était pas suffisante pour évaluer adéquatement un lien de causalité entre l'hépatotoxicité et le produit contenant de l'Aloe vera ([07.2019 – Santé Canada](#)).

VIG-news

Pour toutes vos questions et suggestions :

adversedrugreactions@afmps.be

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

A propos du VIG-news

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

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.

α-HBDH : alpha-hydroxybutyrate-déshydrogénase
ADR: Adverse Drug Reaction
AFMPS : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdiens
ALT : Alanine aminotransférase
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (autorité compétente en matière de médicaments en France)
AOD : Anticoagulants oraux directs
AST : Aspartate aminotransférase
BE : commercialisé en Belgique
CBIP : Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique, asbl
CK-MB : Créatinine kinase musculaire/cérébrale
CMV: Cytomégalo Virus
CPK: Créatine phosphokinase
CYP : Cytochrome P450
DFGe : Débit de Filtration Glomérulaire
DHEA : Déhydroépiandrostérone
DHPC : Direct Healthcare Professional Communication (communication directe aux professionnels de la santé)
DPP : Dipeptidyl-peptidase
DRESS : Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques)
EMA : European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)
FDA : Food and Drug Administration des Etats-Unis
GLDH : Glutamate déshydrogénase
GLP : Glucagon-like peptide
IMAO : Inhibiteurs de monoamine oxydase
INAMI : Institut national d'assurance maladie invalidité
IRSN : Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
IV : Intraveineuse
Lareb : Centre de Pharmacovigilance des Pays-Bas
LDH : Lactate déshydrogénase
LLA : Leucémie lymphoblastique aiguë
NAD(H) : Nicotinamide adénine dinucléotide réduit
NADP(H) : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NDMA: N-nitrosodiméthylamine
NHG : Nederlands Huisartsen Genootschap
NOHL : Neuropathie optique héréditaire de Leber
P-gp : Glycoprotéine P
PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (autorité compétente en matière de médicaments au Japon)
PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RVAT : Remplacement de valve aortique par voie transcathéter
SGLT : Sodium/glucose cotransporteur
TAR : Thérapies antirétrovirales
TdP : Torsades de pointes
VEGF : Vascular endothelial growth factor (inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)
VIH : virus de l'immunodéficience humaine
▼ : « 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

Vos médicaments et produits de santé, notre préoccupation

Editeur responsable : Xavier De Cuyper, administrateur général de l'AFMPS
www.afmps.be - Copyright©2020-AFMPS