

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

Les patients peuvent également notifier directement à l'AFMPS des effets indésirables suspectés de médicaments au moyen d'[une fiche de notification](#) disponible sur le site internet de l'AFMPS. Les questions relatives à la notification par des patients peuvent être adressées à patientinfo@afmps.be.

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

Le site internet de l'AFMPS a été mis à jour et apporte à présent quelques éclaircissements concernant la notification de problèmes survenant dans des contextes d'[erreur médicamenteuse](#), d'[abus](#) ou de [défaut de qualité](#), avec ou sans effet indésirable. Ces notifications sont importantes afin de permettre aux autorités de santé et aux firmes pharmaceutiques d'envisager la prise de mesures appropriées.

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**, plus concis et plus fréquents. Les Flash VIG-news permettront de partager plus rapidement des informations en fonction de l'actualité. Ces bulletins d'information sont communiqués sur le [site internet de l'AFMPS](#) et par e-mail.

Dans le VIG-news, le symbole  est repris à droite des médicaments no switch.

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

Système cardio-vasculaire

- **Acétazolamide** (BE : DIAMOX®) et *pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)*

Sang et coagulation

- **Anticoagulants oraux directs (AOD)** (BE : ELIQUIS®, PRADAXA®, LIXIANA®,  XARELTO®
- **Lonococog alfa** (BE AFSTYLA®) : nouvelle spécialité
- **Les époétines humaines** (BE : ARANESP® (darbépoétine alfa), EPREX® (époétine alfa), MIRCERA® (méthoxy polyéthylène glycol-époétine beta), NEORECORMON® (époétine beta), BINOCRIT® (époétine alfa), RETACRIT® (époétine zêta)): nouvelles mises en garde au sujet d'*effets indésirables cutanés sévères*

Système gastro-intestinal

- **LANSOYL PARAFFINE®** : rappel de deux lots
- **Saccharomyces boulardii** (BE : ENTEROL® et divers compléments alimentaires) : nouvelle contre-indication chez les patients dans un état critique ou immunodéficients et nouvelles précautions d'emploi.

- **Mésalazine** ⚠ (BE : CLAVERSAL® , COLITOFALK® , MESALAZINE IPS® , MESALAZINE TEVA® , MEZAVANT® , PENTASA®) et *réactions de photosensibilité*

Système hormonal

- **Insulines** en stylo pré-remplis et cartouches pour stylo réutilisable : nouvelles recommandations
- **Acétate de leuproréline** (BE : DEPO-ELIGARD® ⚠) : erreur de médication
- **Acétate d'ulipristal** (BE : ESMYA® ⚠) : réévaluation européenne de la balance bénéfice-risque
- **Lévothyroxine** ⚠ (BE : EUTHYROX® , L-THYROXINE®) : attention médiatique
- **Canagliflozine** (BE : ▼ INVOKANA®; en association avec la metformine : ▼ VOKANAMET®) et *risque de fracture osseuse et de diminution de la densité minérale osseuse*
- **Prednisolone et prednisone** et *crise de sclérodémie rénale*

Gynéco-obstétrique

- **Misoprostol** (BE : MYSODELLE®) : *cas d'hypercinésies utérines (tachysystoles) excessives qui peuvent ne pas répondre à un traitement tocolytique*

Douleur et fièvre

- **Fentanyl** (BE : EFFENTORA® et BREAKYL®) : mise à jour des informations des produits
- **Ibuprofène** (BE : NUROFEN® , SPIDIFEN® , BRUFEN® et « génériques ») : rappel sur le bon usage après la publication d'une étude qui suggère des perturbations de la physiologie testiculaire
- **Paracétamol** à libération modifiée (BE : PANADOL RETARD®) : suspension de l'autorisation de mise sur le marché (AMM)

Système nerveux

- ▼**DEPAKINE**® ⚠ formulation orale : erreur médicamenteuse
- **Valproate** (BE : ▼DEPAKINE® ⚠, ▼CONVULEX® ⚠ et « génériques »): connaissance insuffisante du matériel éducatif
- **Halopéridol** (BE : HALDOL®) : informations importantes concernant une modification des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) et notices de toutes les formes d'administration
- **Antipsychotiques atypiques** et risque de *somnambulisme et de trouble de l'alimentation lié au sommeil (TALS)*
- **Pramipexole** (en Belgique : MIRAPEXIN® , SIFROL® et « génériques ») et signal de *dystonie*

Infections

- **Céfuroxime injectable** (BE : KEFUROX® , ZINACEF® et CEFUROXIM FRESENIUS KABI®) et avertissement concernant l'utilisation off-label et le risque de troubles oculaires associé
- **Lactobionate d'érythromycine** (BE : ERYTHROCINE® injectable) contre-indication avec les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase qui sont largement métabolisés par le CYP3A4 (lovastatine ou simvastatine)
- **Rifampicine** (BE : RIFADINE®) et *coloration des dents*
- **Azithromycine** ⚠ (BE : ZITROMAX® et « génériques »), **clarithromycine** ⚠ (BE : BICLAR® , HELICLAR® et « génériques »), **érythromycine** (BE : ERYTHROCINE® et ERYTHROFORTE®) et **roxythromycine** (BE : ROXITHROMYCINE EG®) et *pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)*
- **Doxycycline** ⚠ (BE : EFRACEA® , VIBRATAB® et « génériques ») et *réaction de Jarisch-Herxheimer*
- **Flucloxacilline** (BE : FLOXAPEN® et STAPHYCID®) et *acidose métabolique à trou anionique augmenté (AMTAA)*

- **Amoxicilline** ⚠ (BE : CLAMOXYL® et FLEMOXIN® et « génériques ») et *rash médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques*
- **Ciprofloxacine iv** (BE : CIPROXINE® et « génériques ») et **méropénem iv** (BE : MERONEM® et « génériques ») : *incompatibilité* entre la ciprofloxacine et le méropénem lorsqu'ils sont co-administrés en intraveineuse

Immunité

- **Daclizumab** (BE : ▼ZINBRYTA® ⚠) : recommandation de suspension immédiate et du rappel du médicament
- **Baricitinib** (BE : ▼OLUMIANT® ⚠) : nouvelle spécialité
- **Tofacitinib** (BE : ▼XELJANZ® ⚠) : nouvelle spécialité
- **Fingolimod** (BE : ▼GILENYA® ⚠) : Contre-indications chez les patients présentant des maladies cardiaques
- **Vaccins contre le Rotavirus** (BE : ROTARIX® et ROTATEQ®) : risque d'*invagination intestinale* – mise à jour
- **Desloratadine** (BE : AERIUS® et génériques) et **loratadine** (BE : CLARITINE®) : signal de *prise de poids* chez les enfants

Médicaments antitumoraux

- **Dichlorure de radium 223** (BE : ▼XOFIGO®) : *risque accru de décès et de fractures* dans un essai clinique randomisé dans lequel le ▼XOFIGO® est utilisé en association avec de l'acétate d'abiratéron et de la prednisolone/prednisone
- **Vénétoclax** ⚠ (BE : ▼VENCLYXTO®) : nouvelle spécialité
- **Ixazomib** ⚠ (BE : ▼NINLARO®) : nouvelle spécialité
- **Méthotrexate per os** ⚠ (BE : LEDERTREXATE®) : *erreurs de posologie* : prise journalière au lieu d'hebdomadaire
- **Cladribine** ⚠ (BE : LEUSTATIN® et LITAK®) : risque de *leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)*
- **Elotuzumab** ⚠ (BE : ▼EMPLICITI®) : nouvelle spécialité
- **Dinutuximab bêta** ⚠ (BE : ▼DINUTUXIMAB BETA EUSA®) : nouvelle spécialité
- **Decitabine** ⚠ (BE : DACOGEN®) : changement des recommandations pour la dilution de la solution reconstituée de DACOGEN®
- **Témozolomide** ⚠ (BE : TEMODAL® et « génériques ») et risque d'*encéphalite herpétique*
- **Fulvestrant** ⚠ (BE : FASLODEX®) et *réactions anaphylactiques*

Minéraux, vitamines et toniques

- **Biotine (Vitamine B8)** : interférence possible avec les tests de laboratoire

Anesthésie

- **Sédatifs et anesthésiques** : administration pendant la grossesse et la petite enfance

Médicaments divers

- **Hydroxyethyl amidon** (BE : HAES-STERIL®, PLASMA VOLUME REDIBAG®, TETRASPAN®, VENOHES®, VOLULYTE® et VOLUVEN®) et suspension en raison de risques graves de *lésions rénales et de décès* chez certaines populations de patients

Autres

- Produits contenant de l'extrait de thé vert et *hépatotoxicité*

Pharmacovigilance

Pharmacovigilance active

Sélection de communiqués récents de pharmacovigilance

Système cardio-vasculaire

- **Acétazolamide** (en Belgique : DIAMOX®) : *pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)*

Sur base des données issues de la banque de données EudraVigilance et de la littérature concernant le risque de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) a décidé que les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) et les notices des médicaments contenant de l'acétazolamide devaient être modifiés. La PEAG a été ajoutée comme effet indésirable, avec une fréquence indéterminée, ainsi qu'un avertissement mentionnant la possibilité de survenue d'une PEAG au moment de l'initiation du traitement ([25-29.09.2017 – PRAC](#)).

Sang et coagulation

- **Anticoagulants oraux directs (AOD)** (en Belgique : ELIQUIS®▼, PRADAXA®▼, ▼ LIXIANA®▼, ▼XARELTO®▼): *attention au dosage chez les patients présentant une insuffisance rénale*

Les résultats d'une étude rétrospective reposant sur des données administratives d'environ 15.000 patients aux Etats-Unis suggèrent qu'il arrive assez fréquemment que les anticoagulants oraux directs (AOD) soient utilisés à une dose différentes des doses recommandées dans le RCP. Dans cette étude américaine, il s'agissait le plus souvent de cas de surdosage (p. ex. chez des patients présentant une insuffisance rénale nécessitant une diminution de la dose) mais des cas de sous-dosage ont également été rapportés (p. ex. chez des patients âgés sans atteinte rénale ne nécessitant pas une réduction de la dose).

En Belgique, le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE) a également souligné, dans son rapport [Anticoagulation et fibrillation auriculaire](#), qu'une proportion substantielle (43%) des patients belges reçoivent, en pratique courante, une dose réduite d'AOD, inférieure à celle étudiée dans les études cliniques. Ceci pose problème car, en l'absence de possibilité de monitoring de l'effet anticoagulant des AOD, le prescripteur n'est pas en mesure de vérifier que le patient reçoit une dose adéquate. Il se peut donc que certains patients sous AOD ne soient pas suffisamment protégés.

En pratique, il n'est cependant pas aisé d'estimer la fonction rénale, surtout chez les personnes âgées, vu les nombreux facteurs pouvant la modifier et les variations individuelles importantes. Par ailleurs, il n'est pas simple d'évaluer quelles sont les conséquences cliniques d'un surdosage ou d'un sous-dosage – parfois temporaire - respectivement en termes de risque d'hémorragie ou d'accident thromboembolique ([12.2017 – CBIP](#)).

- **Lonococog alfa** (en Belgique : ▼AFSTYLA®) : *nouvelle spécialité*
Le lonococog alfa est un analogue biosynthétique du facteur VIII de coagulation à demi-vie prolongée qui a pour indication le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A ([10.2017 – CBIP](#)).

- **Les époétines humaines** (en Belgique: ARANESP® (darbépoétine alfa), EPREX® (époétine alfa), MIRCERA®▼ (méthoxy polyéthylène glycol-époétine beta), NEORECORMON® (époétine beta), BINOCRIT®▼ (époétine alfa), RETACRIT® (époétine zéta)): *nouvelles mises en garde au sujet d'effets indésirables cutanés sévères*

A la suite de notifications de cas de réactions indésirables cutanées sévères (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs) comprenant des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de nécrolyse épidermique toxique (NET), l'Allemagne a présenté ce signal au PRAC de février 2017. Après avoir examiné les données préliminaires fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'ARANESP® (darbepoetin alfa) et les données d'EudraVigilance,

le PRAC a estimé qu'une évaluation plus approfondie de l'association entre les époétines et les SCARs était justifiée. Le PRAC a également noté que les effets indésirables SSJ et NET étaient déjà inclus dans le RCP et la notice de MIRCERA® (méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta). Le PRAC a recommandé que les titulaires de l'AMM des médicaments contenant de l'érythropoïétine soumettent des informations supplémentaires à l'Agence européenne de médicaments (European Medicines Agency, EMA) afin d'évaluer ce signal ([06-09.02.2017 – PRAC](#)). Ayant examiné les preuves fournies par les titulaires d'AMM des médicaments contenant de l'époétine, le PRAC a recommandé qu'un avertissement sur les SCARs, y compris les SSJ et les NET, qui ont été rapportés en association avec le traitement par l'époétine, et les précautions d'emploi appropriées, soient rajoutés dans les RCP et notices de la darbépoétine alfa, de l'époétine alfa, de l'époétine bêta, de l'époétine thêta, de l'époétine zêta et du méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta ([03-06.07.2017 – PRAC](#)). Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a été distribuée en septembre 2017 ([09.2017 – DHPC](#)).

Système gastro-intestinal

- **LANSOYL PARAFFINE®** : rappel de deux lots
Par mesure de précaution la firme Johnson & Johnson a procédé au rappel de deux lots de LANSOYL PARAFFINE® (lots 3801 et 3802), suite à la mise en évidence par un consommateur de morceaux de verre trouvés dans un pot ([21.12.2017 – AFMPS](#)).
- **Saccharomyces boulardii** (en Belgique : ENTEROL® et compléments alimentaires) : nouvelle contre-indication chez les patients dans un état critique ou immunodéficients et nouvelles précautions d'emploi
Le RCP et la notice d'ENTEROL® ont été mis à jour suite à l'évaluation européenne des données de sécurité des médicaments contenant la levure Saccharomyces boulardii. En raison notamment de cas de fongémie, y compris des cas fatals chez des patients dans un état critique, ENTEROL® est désormais contre-indiqués chez les patients dans un état critique ou immunodéficients. Des précisions ont également été apportées à la méthode d'administration et aux précautions d'emploi dans certaines conditions. Les précautions et contre-indications mentionnées ci-dessus devraient également s'appliquer aux nombreux compléments alimentaires contenant du Saccharomyces boulardii puisque le risque de fongémie ne peut être exclu pour ces produits ([08.12.2017 – DHPC](#) et [Flash VIG-news](#)).
- **Mésalazine** ⚠ (en Belgique : CLAVERSAL®, COLITOFALK®, MESALAZINE IPS®, MESALAZINE TEVA®, MEZAVANT®, PENTASA®) et *réactions de photosensibilité*
Sur base des données issues de la base de données EudraVigilance et de la littérature, le PRAC a décidé que le RCP et la notice des médicaments contenant de la mésalazine devaient être modifiés afin d'y inclure la photosensibilité comme effet indésirable, avec une fréquence rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ([29.08-01.09.2017 – PRAC](#)).

Système hormonal

- **Insulines** en stylo pré-remplis et cartouches pour stylo réutilisable : nouvelles recommandations
Un Flash VIG-news a été publié sur le site internet de l'AFMPS ([08.02.2018 – AFMPS](#)).
- **Acétate de leuproréline** (en Belgique : DEPO-ELIGARD® ⚠) : erreurs de médication liées à une fuite consécutive à un serrage excessif de l'aiguille de sécurité
Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a été distribuée ([12.12.2017-DHPC](#)).
- **Acétate d'ulipristal** pour le traitement des fibromes utérins (en Belgique : ESMYA® ⚠) : réévaluation européenne
L'EMA a démarré la réévaluation du médicament ESMYA® utilisé dans le traitement des fibromes utérins. Cette réévaluation fait suite au relevé, dans la base de données européenne

de pharmacovigilance, de quatre cas récents de lésions hépatiques graves chez des patientes traitées par le médicament. Le PRAC va à présent réévaluer toutes les données disponibles et déterminer s'il y a des implications pour l'utilisation d'ESMYA®. L'acétate d'ulipristal est également la substance active du médicament à dose unique ELLAONE®, autorisé pour la contraception d'urgence. Aucun cas de lésion hépatique grave n'a été notifié avec ELLAONE® ([15.12.2017 – AFMPS](#)).

- **Lévothyroxine** ⚠ (en Belgique : EUTHYROX® et L-THYROXINE® ⚠) : attention médiatique
Un Flash VIG-news a été publié sur le site internet de l'AFMPS ([13.11.2017 – AFMPS](#)).
- **Canagliflozine** (en Belgique : ▼INVOKANA® ; en association avec la metformine : ▼VOKANAMET®) et risque de *fracture osseuse* et de *diminution de la densité minérale osseuse*

Santé Canada a informé que le risque de fracture osseuse et de diminution de la densité minérale osseuse a été inclus dans les sections Mises en garde et précautions et Effets indésirables des notices canadiennes des médicaments contenant de la canagliflozine ([08.2017 – Santé Canada](#)).

- **Prednisolone et prednisone** : *crise de sclérodémie rénale*
Dans le cadre d'un signal de pharmacovigilance sur le risque de crise de sclérodémie rénale associée à la prednisolone et à la prednisone, le PRAC a évalué les données disponibles, y compris des données de la littérature. Le PRAC a décidé qu'une modification des RCP et notices était nécessaire pour les formulations systémiques des médicaments contenant de la prednisolone, ainsi que pour les médicaments contenant de la prednisone à des doses aboutissant à une concentration systémique équivalente à ce qu'engendre la prise quotidienne d'au moins 15 mg de prednisolone. Cette modification consiste en l'ajout d'une mise en garde spéciale et précaution d'emploi en lien avec le risque de crise de sclérodémie rénale et en l'ajout de celle-ci parmi les effets indésirables, avec une fréquence indéterminée. En Belgique, aucune spécialité de prednisolone en formulation systémique, ni aucune spécialité à base de prednisone n'est disponible ; des préparations magistrales sont néanmoins possibles ([03-06.07.2017 – PRAC](#)).

Gynéco-obstétrique

- **Misoprostol** (BE : MYSODELLE®) : *cas d'hypercinésies utérines (tachysystoles) excessives qui peuvent ne pas répondre à un traitement tocolytique*
Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) a été distribuée ([11.2017 – DHPC](#)).

Douleur et fièvre

- **Fentanyl** (en Belgique : EFFENTORA® et BREAKYL®): mise à jour des informations des produits
Suite à l'évaluation du rapport périodique actualisé relatif à la sécurité (Periodic Safety Updated Report, PSUR) du fentanyl, le PRAC considère que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du fentanyl (voie d'administration orale transmuqueuse) reste inchangé, mais recommande plusieurs mises à jour des RCP et notices des produits concernés afin de refléter les problèmes d'hyperalgésie, d'insuffisance surrénalienne et d'insuffisance androgénique, de fréquence d'accoutumance, de syndrome de sevrage néonatal, de dépendance et d'abus de drogues ([05-08.02.2018 – PRAC](#)).
- **Ibuprofène** (en Belgique : NUROFEN®, SPIDIFEN®, BRUFEN® et « génériques ») : rappel sur le bon usage après la publication d'une étude qui suggère des perturbations de la physiologie testiculaire

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé, France) a pris connaissance des résultats d'une étude réalisée au Danemark¹ sur les effets de l'ibuprofène sur la physiologie testiculaire. Cette étude a impliqué 31 volontaires sains de sexe masculin, sportifs, dont 14 ont reçu de l'ibuprofène à la dose de 1200mg par jour pendant 6 semaines. Si elle suggère que l'ibuprofène, pris dans ces conditions, peut perturber la physiologie testiculaire, les taux de testostérone observés chez ces volontaires sains restent normaux et il n'a pas été mis en évidence de conséquences cliniques (troubles de la fertilité masculine, impuissance, troubles de la libido) à partir de ces observations biologiques. Cette étude fait l'objet d'une analyse au niveau européen, afin de déterminer, notamment, si des études complémentaires concernant ces effets s'avèrent nécessaires. A ce stade, ces résultats ne modifient pas le rapport bénéfice/risque de l'ibuprofène lorsqu'il est utilisé conformément à son AMM. L'ANSM rappelle aux professionnels de santé et aux patients l'importance majeure de respecter les modalités de traitement (posologie et durée) définies dans le cadre de l'AMM de l'ibuprofène, ainsi qu'une utilisation à la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes du patient ([10.01.2018 – ANSM](#)).

- **Paracétamol** à libération modifiée (en Belgique : PANADOL RETARD®) : suspension de de l'autorisation de mise sur le marché (AMM)
Suite à un réexamen de la précédente recommandation formulée par le PRAC en septembre 2017 ([10.10.2017 – AFMPS](#)), le PRAC reste d'avis qu'en cas de surdosage, les avantages d'une forme pharmaceutique à action prolongée contenant du paracétamol ne l'emportent pas sur les risques, ce, dans la mesure où les procédures habituelles de traitement développées pour traiter un surdosage par du paracétamol sous forme de comprimés à libération immédiate ne sont pas appropriées pour les formes à libération modifiée. Dans de nombreux cas, on ne sait pas si un surdosage en paracétamol concerne des formes à libération immédiate ou à libération modifiée, ce qui complique le choix du type de prise en charge à mettre en œuvre. Le PRAC confirme qu'il n'est pas possible d'identifier de moyen pratique pour minimiser le risque pour les patients, ni de manière réaliste et standardisée d'adapter la prise en charge du surdosage en paracétamol dans l'Union Européenne qui permette le traitement de cas impliquant des préparations à libération modifiée. Il confirme donc sa recommandation de suspendre les AMM's des comprimés à libération modifiée. Les formes pharmaceutiques à libération immédiate de paracétamol, qui ne sont pas touchées par ce ré examen, restent disponibles ([15.12.2017 – AFMPS](#)).

Systeme nerveux

- ▼**DEPAKINE®** ▼ formulation orale : erreur médicamenteuse
L'AFMPS a publié un Flash VIG-news afin d'attirer l'attention des professionnels de la santé et des patients sur le risque de confusion entre Depakine 300mg/5ml sirop et Depakine 300mg/ml solution buvable ([07.02.2018 – AFMPS](#)).
- **Valproate** (en Belgique : ▼**DEPAKINE®** ▼, ▼**CONVULEX®** ▼ et « génériques »): connaissance insuffisante du matériel éducationnel
L'AFMPS a publié un Flash VIG-news afin de rappeler aux professionnels de la santé et aux patientes que du matériel éducationnel est disponible sur [son site](#) ([20.12.2017 – AFMPS](#)).
- **Halopéridol** (en Belgique : **HALDOL®**) : informations importantes concernant une modification des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) et notices de toutes les formes d'administration
La solution injectable est désormais destinée uniquement à la voie intramusculaire (auparavant aussi par voie intraveineuse), et la dose usuelle a été diminuée à 1 à 10 mg par jour en 1 à 2 prises. Chez les personnes âgées, la dose maximale est de 5 mg par jour. L'indication de l'halopéridol dans le hoquet a été supprimée faute de preuves suffisantes d'efficacité ([11.2017 – CBIP](#)).
Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) a été distribuée ([14.08.2017 - DHPC](#)).

¹ Kristensen D.M. et al. Ibuprofen alters human testicular physiology to produce a state of compensated hypogonadism. PNAS, 2018: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1715035115

- Antipsychotiques atypiques** et risque de *somnambulisme et de trouble de l'alimentation lié au sommeil (TALS)*

Santé Canada a examiné le risque potentiel de somnambulisme et de trouble de l'alimentation lié au sommeil (TALS) associés à l'utilisation d'antipsychotiques atypiques, à la suite de la publication d'un rapport de cas faisant état de ces événements chez un patient traité par ziprasidone (non disponible en Belgique). En date de l'examen, Santé Canada avait reçu un total de 13 rapports canadiens de somnambulisme et de TALS, potentiellement liés à l'utilisation d'antipsychotiques atypiques. L'examen de ces rapports semble indiquer que, dans 2 des cas, les troubles du sommeil étaient probablement liés à l'utilisation d'antipsychotiques atypiques. Les symptômes ont disparu lorsque les patients ont cessé le traitement. Six rapports sur 13 ont conclu à un lien possible. D'autres facteurs de risques, comme des maladies préexistantes, l'historique de ces troubles du sommeil, ou l'utilisation d'autres médicaments, pourraient avoir contribué aux événements. Cependant, on ne pouvait pas exclure de lien possible. Les 5 rapports restants ne pouvaient pas être évalués, parce que les données étaient insuffisantes. Santé Canada a également étudié les données de 413 rapports internationaux de somnambulisme et de TALS, associés à l'utilisation d'antipsychotiques atypiques. Cependant, ces rapports ne fournissaient pas assez de renseignements supplémentaires. De plus, 23 rapports de cas publiés de somnambulisme et de TALS, associés à l'utilisation d'antipsychotiques atypiques ont été étudiés et, dans la plupart de ces rapports, les symptômes disparaissaient chez les patients une fois le traitement interrompu et, dans certains cas, les événements se reproduisaient lorsque les patients reprenaient le traitement. Le médicament a été pris tel que recommandé, et les événements semblaient se produire plus souvent avec des doses plus élevées. Dans l'ensemble, l'examen de ces rapports de cas semble donc indiquer un lien entre l'utilisation d'antipsychotiques atypiques et le somnambulisme et les TALS. Santé Canada a recommandé que les renseignements concernant l'innocuité soient mis à jour pour tous les antipsychotiques atypiques de façon à inclure ces effets indésirables ([21.09.2017 – Santé Canada](#)).
- Pramipexole** (en Belgique : MIRAPEXIN®, SIFROL® et « génériques ») et signal de *dystonie*

Après avoir examiné les preuves disponibles dans EudraVigilance et la littérature et étant donné l'association connue entre le pramipexole et la dystonie axiale, le PRAC a demandé aux titulaires des AMM des produits concernés de soumettre une variation afin d'ajouter de l'information concernant le risque de dystonie dans les RCP et notices des produits contenant du pramipexole ([29.08-01.09.2017 – PRAC](#)).

Infections

- Céfuroxime injectable** (en Belgique : KEFUROX®, ZINACEF® et CEFUROXIM FRESENIUS KABI®) et avertissement concernant l'utilisation off-label et le risque de *troubles oculaires* associé

La céfuroxime est un antibiotique céphalosporine indiqué dans le traitement de la pneumonie communautaire acquise, les exacerbations aiguës de bronchite chronique, les infections compliquées des voies urinaires, les infections des tissus mous, les infections intra-abdominales et dans la prévention des infections en chirurgie gastro-intestinale, orthopédique, cardiovasculaire et gynécologique. Certaines spécialités (en Belgique : APROKAM® et XIMARACT®) sont autorisées, en injection intra-caméculaire, pour l'antibioprophylaxie des endophtalmies post-opératoires après une chirurgie de la cataracte. Lors de la revue périodique des données de sécurité des médicaments contenant de la céfuroxime, revue menée au niveau européen, il a été observé que l'utilisation en chirurgie ophtalmique des spécialités qui n'en ont pas l'indication était associée à des troubles oculaires. Le PRAC a dès lors décidé que cette information devait être mentionnée dans les RCP des médicaments concernés ([27-30.11.2017 –PRAC](#)).
- Lactobionate d'érythromycine** (en Belgique : ERYTHROCINE® injectable) contre-indication avec les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase qui sont largement métabolisés par le CYP3A4 (lovastatine ou simvastatine)

Santé Canada a informé qu'en raison du risque accru de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, l'utilisation concomitante des spécialités à base de lactobionate d'érythromycine (érythromycine injectable) avec les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase qui sont largement métabolisés par le CYP3A4 (lovastatine ou simvastatine) est désormais contre-indiquée ([10.2017 – Santé Canada](#)).

En Belgique, il existe de nombreuses spécialités à base de simvastatine (ZOCOR® et « génériques », et en association avec l'ézétimibe dans INEGY®) ; aucun médicament à base de lovastatine n'est autorisé mais des compléments alimentaires, de par la présence de levure de riz rouge, en contiennent. Le [chapitre](#) dédié aux interactions médicamenteuses du Répertoire Commenté des Médicaments mentionne également l'atorvastatine dans les médicaments métabolisés par le CYP3A4 (en Belgique : LIPITOR® et « génériques », et dans les associations ATOZET®, LIPERTANCE® et TRINOMIA®).

- **Rifampicine** (en Belgique : RIFADINE®) et *coloration des dents*
Santé Canada a informé de l'inclusion du risque de coloration dentaire dans les notices des médicaments qui contiennent de la rifampicine. La rifampicine et ses métabolites peuvent provoquer une coloration (jaune, orange, rouge, marron) des dents, des urines, des selles, de la salive, des expectorations, de la sueur et des larmes ([09.2017 - Santé Canada](#)). Le risque de coloration permanente des lentilles de contact souples et les prothèses dentaires est repris dans les notices et RCP belges. Ces dernières mentionnent également le risque d'une coloration brun-rouge ou orangée de la peau, des urines, de la salive, des larmes, des fèces se produira dont l'intensité est proportionnelle à la quantité ingérée.
- **Azithromycine** ⚠ (en Belgique : ZITROMAX® et « génériques »), **clarithromycine** ⚠ (en Belgique : BICLAR®, HELICLAR® et « génériques »), **érythromycine** (en Belgique : ERYTHROCINE® et ERYTHROFORTE®) et **roxithromycine** (en Belgique : ROXITHROMYCINE EG®) et *pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)*
Après examen des données issues de la banque de données européenne EudraVigilance et de la littérature, le PRAC a décidé que les RCP et les notices des médicaments contenant de l'azithromycine, de la clarithromycine, de l'érythromycine ou de la roxithromycine devaient être mis à jour afin d'y inclure un avertissement sur la possibilité de survenue de graves réactions indésirables cutanées incluant la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), des précautions d'emploi associées et de lister la PEAG parmi les effets indésirables avec une fréquence indéterminée ([25-29.09.2017 - PRAC](#)).
- **Doxycycline** ⚠ (en Belgique : EFRACEA®, VIBRATAB® et « génériques ») et *réaction de Jarisch-Herxheimer*
Après examen des données issues de la base de données européenne EudraVigilance et de la littérature, le PRAC a décidé que les RCP et les notices des médicaments contenant de la doxycycline devaient être mis à jour afin d'y inclure un avertissement sur la possibilité de réaction de Jarish-Herxheimer et de lister cette réaction parmi les effets indésirables avec une fréquence indéterminée. Cette réaction survient peu après l'initiation d'un traitement par doxycycline pour une infection à spirochètes telle que la maladie de Lyme ([25-29.09.2017 - PRAC](#)). La réaction de Jarish-Herxheimer est une réaction causant de la fièvre, des frissons, des maux de tête, des douleurs musculaires et un rash cutané. Elle est due à la destruction des bactéries qui libèrent alors des toxines dans la circulation sanguine, causant ainsi des symptômes grippaux.
- **Flucloxacilline** (en Belgique : FLOXAPEN® et STAPHYCID®) et *acidose métabolique à trou anionique augmenté (AMTAA)*
Après évaluation des données disponibles (dans EudraVigilance et dans la littérature) sur le risque d'acidose métabolique à trou anionique augmenté² (AMTAA) lorsque la flucloxacilline est utilisée de façon concomitante avec le paracétamol, le PRAC a décidé que le RCP et la notice des médicaments contenant la flucloxacilline devaient être mis à jour. Le risque d'AMTAA doit être mentionné parmi les effets indésirables. Des mises en garde spéciales et précautions d'emploi doivent également être ajoutées, ainsi que des informations sur l'interaction entre la flucloxacilline et le paracétamol ([25-29.09.2017 - PRAC](#)).
- **Amoxicilline** ⚠ (en Belgique : CLAMOXYL® et FLEMOXIN® et « génériques ») et *rash médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques*
Sur base de données issues d'EudraVigilance et de la littérature, le PRAC a décidé que les RCP et notices des médicaments contenant de l'amoxicilline devaient désormais mentionner le rash médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) parmi les effets indésirables, avec une fréquence rare ; la section

² <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/r%C3%A9gulation-et-troubles-acidobasiques/acidose-m%C3%A9tabolique>

'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' doit également être mise à jour ([03-06.07.2017 - PRAC](#)).

- **Ciprofloxacine iv** (en Belgique : CIPROXINE® et « génériques ») et **méropénem iv** (en Belgique : MERONEM® et génériques) : incompatibilité entre la ciprofloxacine et le méropénem lorsqu'ils sont co-administrés en intraveineuse
Un signal de pharmacovigilance a été tiré en mars 2017 au sujet du risque d'incompatibilité entre la ciprofloxacine et le méropénem lorsqu'ils sont co-administrés en intraveineuse, pouvant mener à une possible précipitation. Après évaluation des données disponibles, le PRAC a conclu qu'une cause plausible pour l'incompatibilité et la formation de précipité pourrait être la différence de pH entre les deux préparations. L'information pour éviter la formation de précipité, pour autant que les instructions soient suivies, est adéquatement reflétée dans les notices et RCP des médicaments originaux (CIPROXINE® et MERONEM®) ([03-06.07.2017 - PRAC](#)).

Immunité

- **Daclizumab** (en Belgique : ▼ZINBRYTA®🔻) : recommandation de suspension immédiate et du rappel du médicament
A la suite de 12 rapports de troubles cérébraux inflammatoires (dont l'encéphalite et la méningoencéphalite) survenus dans le monde, dont 3 cas fatals, l'EMA recommande la suspension immédiate de l'AMM du ZINBRYTA® au sein de l'Union Européenne (UE) et un rappel des lots dans les pharmacies et hôpitaux. Une réévaluation préliminaire des éléments de preuve disponibles indique en effet que les réactions immunitaires observées dans les cas rapportés peuvent être liées à l'utilisation du ZINBRYTA®. Celui-ci peut également être associé à des réactions immunitaires graves affectant plusieurs autres organes. Une précédente réévaluation du PRAC en 2017 avait révélé qu'une lésion hépatique à médiation immunitaire imprévisible et potentiellement mortelle pouvait survenir avec le ZINBRYTA® jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement et avait conclu que les patients qui arrêtaient le traitement devaient être suivis ([15.12.2017 – AFMPS](#)). L'EMA demande donc qu'aucun nouveau patient ne commence un traitement par ZINBRYTA® et que les professionnels de la santé contactent immédiatement les patients actuellement traités par ce médicament afin d'arrêter leur traitement et envisager d'autres traitements. Les patients qui arrêtent le traitement doivent être suivis pendant au moins 6 mois ([07.03.2018 – AFMPS](#)).
- **Baricitinib** (en Belgique : ▼OLUMIANT®🔻) : nouvelle spécialité
Le baricitinib est un inhibiteur de protéines kinases de la famille des Janus Kinases (JAK), comme le tofacitinib. Le baricitinib et le tofacitinib sont utilisés par voie orale pour le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance à un ou plusieurs inducteurs de rémission classiques (disease modifying antirheumatic drugs ou DMARD's), en monothérapie ou en association au méthotrexate (voir 9.2. Arthrite chronique). Les principaux effets indésirables du baricitinib consistent en des troubles hématologiques, troubles gastro-intestinaux, hépatotoxicité, hyperlipidémie, thrombo-embolies veineuses et comme pour tous les immunosuppresseurs, en une sensibilité accrue aux infections. Un risque accru d'affections malignes ne peut être exclu ([12.2017 – CBIP](#)).
- **Tofacitinib** (en Belgique: ▼XELJANZ®🔻) : nouvelle spécialité
Le tofacitinib est un inhibiteur de protéines kinases de la famille des Janus Kinases (JAK). La plupart des inhibiteurs de protéines kinases sont utilisés en oncologie. Il est utilisé par voie orale pour le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance à un ou plusieurs inducteurs de rémission classiques (disease modifying antirheumatic drugs ou DMARDs), en monothérapie ou en association au méthotrexate. Les principaux effets indésirables du tofacitinib consistent en céphalées, hypertension artérielle, troubles hématologiques, troubles gastro-intestinaux, hépatotoxicité, hyperlipidémie et, comme pour tous les immunosuppresseurs, en une sensibilité accrue aux infections et un risque accru d'affections malignes. Le tofacitinib est contre-indiqué en présence d'une infection active et en cas d'insuffisance hépatique. Le tofacitinib est un substrat du CYP3A4 ([11.2017 – CBIP](#)).
- **Fingolimod** (en Belgique : GILENYA®🔻) : contre-indications chez les patients présentant des maladies cardiaques

Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a été distribuée ([02.11.2017 – AFMPS](#)).

- **Vaccins contre le rotavirus** (en Belgique : ROTARIX® et ROTATEQ®) : risque d'*invagination intestinale* – mise à jour
Sur base d'études observationnelles, il est estimé que, suite à une vaccination contre le rotavirus, jusqu'à 6 cas supplémentaires d'invagination surviennent pour 100.000 enfants, l'incidence de base étant de 25 à 100 cas par an pour 100.000 enfants de moins d'un an. Les résultats d'une première étude européenne qui a étudié ce risque ont été publiés en 2016. Une augmentation du risque d'invagination intestinale a été observée dans les 21 jours après la 1^{ère} et la 2^{ème} dose. L'augmentation du risque la plus marquée fut, comme dans les études antérieures, observée dans les 7 premiers jours après la 1^{ère} dose (moins de 2 cas supplémentaires pour 100.000 doses).
Il est donc recommandé d'être attentif aux plaintes pouvant évoquer une invagination intestinale, telles que douleur abdominale sévère, vomissements persistants, selles sanguinolentes, gonflement de l'abdomen, fièvre élevée, au cours des premières semaines après administration d'une dose du vaccin contre le rotavirus. Il est important que les parents soient informés de ce risque et qu'ils consultent rapidement lorsque ces symptômes surviennent. La vaccination contre le rotavirus est contre-indiquée en cas d'antécédents d'invagination intestinale ou en cas de malformation congénitale non corrigée du tractus gastro-intestinal. Le schéma vaccinal doit être achevé avant l'âge de 6 mois ([10.2017 – CBIP](#)).
- **Desloratadine** (en Belgique : AERIUS® et « génériques ») et **loratadine** (en Belgique : CLARITINE®): signal de *prise de poids* chez les enfants
Suite à la publication d'un article³ intitulé : Desloratadine, loratadine et prise de poids chez les enfants, publié dans Signal, contenant des résumés d'analyses de cas provenant de la banque de données VigiBase, un signal a été identifié par le Royaume-Uni et confirmé par la Belgique. Le PRAC a étudié les conclusions de l'étude se basant sur 22 cas pédiatriques parmi 159 cas de prise de poids, mais également les cas additionnels d'EudraVigilance, les données du Royaume-Uni, les informations des produits approuvés par la FDA, et le signal de l'augmentation de l'appétit associé à la desloratadine publié par le Lareb en 2011. Le PRAC a noté que, bien que certains des cas décrits dans l'article de Signal soient confondus (comédication ou comorbidité), certains cas étaient bien décrits avec une relation temporelle claire et un déchallenge / rechallenge positif (pour les deux médicaments) laissant suggérer une association causale probable ([03-06.07.2017 – PRAC](#)). Ayant examiné les preuves disponibles dans EudraVigilance et dans la littérature, et étant donné le rôle connu des récepteurs de l'histamine H1 dans la médiation de l'apport énergétique et des dépenses, le PRAC a recommandé que les titulaires d'AMM des médicaments contenant de la loratadine et de la desloratadine mettent à jour les RCP et notices des produits afin d'y ajouter, respectivement, la prise de poids comme un effet indésirable de fréquence inconnue, et la prise de poids ainsi que l'augmentation de l'appétit comme des effets indésirables de fréquence inconnue ([25-29.09.2017 – PRAC](#)).

Médicaments antitumoraux

- **Dichlorure de radium 223** (en Belgique : ▼XOFIGO®) : risque accru de *décès* et de *fractures* dans un essai clinique randomisé dans lequel le ▼XOFIGO® est utilisé en association avec de l'*acétate d'abiratéron* et de la *prednisolone/prednisone*
Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a été distribuée ([07.12.2017 – AFMPS](#)).
- **Vénétoclax** ⚠ (en Belgique : ▼VENCLYXTO®) : nouvelle spécialité
Le vénétoclax est un inhibiteur sélectif de la protéine anti-apoptotique BCL-2, il est indiqué dans le traitement de certaines formes de leucémie lymphoïde chronique ([15.11.2017 – CBIP](#)).
- **Ixazomib** ⚠ (en Belgique : ▼NINLARO®) : nouvelle spécialité

³ E. Viola and A. Conforti. Desloratadine, loratadine and weight increase in children. SIGNAL April 2017. Uppsala Monitoring Centre (UMC)

L'ixazomib est un inhibiteur du protéasome, cet antitumoral est proposé dans le traitement du myélome multiple réfractaire ([10.2017 – CBIP](#)).

- **Méthotrexate per os** ⚠ (en Belgique : LEDERTREXATE®) et erreurs de posologie : prise journalière au lieu d'hebdomadaire
Un rappel est fait du risque d'effets indésirables graves dus à une erreur de posologie du méthotrexate par voie orale (LEDERTREXATE®), à savoir en cas de prise journalière au lieu d'une prise hebdomadaire. Pour les indications les plus fréquentes, polyarthrite rhumatoïde et psoriasis, le méthotrexate est pris une fois par semaine (avec de l'acide folique à la dose de 5 à 10 mg une fois par semaine, au moins 24 heures après la prise du méthotrexate, ou de 1 mg par jour). Ce n'est que dans le traitement d'affections néoplasiques que le méthotrexate est pris quotidiennement ([11.2017 - CBIP](#)).
- **Cladribine** ⚠ (en Belgique : LEUSTATIN® et LITAK®) : risque de *leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)*
Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a été distribuée ([29.11.2017 – AFMPS](#)).
- **Elotuzumab** ⚠ (en Belgique : ▼EMPLICITI®) : nouvelle spécialité
L'élotuzumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine SLAMF7, utilisé en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple ([09.2017 - CBIP](#)).
- **Dinutuximab bêta** ⚠ (en Belgique : ▼DINUTUXIMAB BETA EUSA®) : nouvelle spécialité
Le dinutuximab bêta est un anticorps monoclonal reconnaissant l'antigène GD2 à la surface des cellules du neuroblastome. Il a pour indication le traitement du neuroblastome à haut risque chez l'enfant à partir de l'âge de 12 mois ([08.2017 - CBIP](#)).
- **Decitabine** ⚠ (en Belgique : DACOGEN®) : changement des recommandations pour la dilution de la solution reconstituée de DACOGEN®
Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a été distribuée ([05.09.2017 – AFMPS](#)).
- **Témozolomide** ⚠ (en Belgique : TEMODAL® et « génériques ») et risque d'*encéphalite herpétique*
Santé Canada a informé que des cas d'encéphalite herpétique, y compris des cas ayant entraîné la mort, ont été signalés principalement chez les patients utilisant le témozolomide en association avec la radiothérapie. C'est pourquoi le risque d'encéphalite herpétique a été inclus dans les sections Mises en garde et précautions et Effets indésirables de la monographie de produit canadienne pour TEMODAL® ([08.2017 – Santé Canada](#)). En Belgique, le RCP des médicaments à base de témozolomide mentionne l'infection à *Herpes simplex* parmi les effets indésirables mais il ne signale pas l'encéphalite herpétique.
- **Fulvestrant** ⚠ (en Belgique : FASLODEX®) et *réactions anaphylactiques*
Après considération des cas encodés dans la banque de données européenne EudraVigilance et la relation causale déjà établie entre le fulvestrant et les réactions d'hypersensibilité, le PRAC a décidé que les réactions anaphylactiques devaient être ajoutées comme effet indésirable peu fréquent dans le RCP et la notice du FASLODEX® ([03-06.07.2017 – PRAC](#)).

Minéraux, vitamines et toniques

- **Biotine (Vitamine B8)** : interférence possible avec les tests de laboratoire
La FDA a constaté une augmentation du nombre d'événements indésirables signalés, y compris un décès, liés à l'interférence de la biotine avec les tests de laboratoire. La biotine, présente dans les échantillons sanguins de patients, peut entraîner des résultats faussement élevés ou faussement faibles, selon le test. Ceci peut conduire à des résultats de test incorrects et à une mauvaise prise en charge du patient ou à un mauvais diagnostic. Un résultat faussement faible pour la troponine, un biomarqueur cliniquement important pour aider au diagnostic des crises cardiaques, peut par exemple conduire à un diagnostic manqué et à des implications cliniques

potentiellement graves. La FDA a reçu un rapport d'un patient prenant des niveaux élevés de biotine et qui est décédé suite à des résultats de test de troponine faussement bas suite à l'utilisation d'un test de troponine connu pour avoir une interférence avec la biotine. De nombreux compléments alimentaires recommandés pour les cheveux, la peau et les ongles contiennent des niveaux de biotine jusqu'à 650 fois la dose journalière recommandée. Des niveaux élevés de biotine sont parfois recommandés chez les patients atteints de certaines pathologies telles que la sclérose en plaques (SEP). Certains médecins et patients ignorent que la biotine peut interférer avec les tests de laboratoire. Par ailleurs, les médecins conscients de ce problème ne savent pas toujours si leur patient prend de la biotine et en quelle quantité. Les patients eux-mêmes ne sont pas toujours conscients de la présence de biotine dans certains compléments alimentaires pour les cheveux et les ongles, par exemple, et peuvent ne pas le signaler aux médecins. La FDA travaille à une meilleure compréhension de ce problème et à développer des recommandations futures ([28.11.2017 – FDA](#)). Les pharmaciens doivent être attentifs à ce risque lors de la délivrance de produits hautement dosés en biotine.

Anesthésie

- **Sédatifs et anesthésiques : administration pendant la grossesse et la petite enfance**
Santé Canada a effectué deux examens pour évaluer le risque possible d'effets indésirables sur le développement du cerveau des enfants lorsque certains sédatifs et anesthésiques sont administrés pendant la grossesse ou la petite enfance. La conclusion de l'examen de l'innocuité du propofol, de la kétamine, du sévoflurane, du desflurane et de l'isoflurane est qu'une utilisation répétée ou prolongée de ces médicaments (plus de 3 heures) chez une femme enceinte ou un enfant jusqu'à l'âge de 3 ans environ pourrait entraîner des effets indésirables sur le développement du cerveau des enfants (déficience intellectuelle, troubles d'apprentissage, troubles de la communication, problèmes moteurs...etc). La conclusion de l'examen de l'innocuité des benzodiazépines (lorazépam et midazolam) et des barbituriques (phénobarbital et thiopental) est que le nombre d'éléments probants à l'appui d'un lien entre l'utilisation de ces médicaments chez la femme enceinte ou le jeune enfant et des effets indésirables sur le développement du cerveau des enfants est limité. Il convient toutefois de noter que beaucoup de ces sédatifs sont souvent utilisés en association avec d'autres anesthésiques intraveineux et anesthésiques en inhalation, pour lesquels il existe un risque d'effets indésirables liés au fonctionnement du cerveau. De nouvelles mises en garde concernant l'administration pendant la grossesse et la petite enfance seront ajoutées à l'information des sédatifs et des anesthésiques suivants : propofol, kétamine, sévoflurane, desflurane, isoflurane, lorazépam, midazolam, phénobarbital et thiopental. En plus d'ajouter des mises en garde pour ces médicaments, Santé Canada examinera également la possibilité de travailler avec le Réseau sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments afin de pousser les recherches sur le lien entre l'administration de sédatifs ou d'anesthésiques et le développement du cerveau ([22.12.2017 – Santé Canada](#)). La France a demandé au PRAC son avis sur la pertinence scientifique de cette mise à jour, compte tenu des données de sécurité disponibles lors des études précliniques et cliniques, de la [décision de la FDA prise en avril 2017](#) et des variations nationales soumises pour l'isoflurane, le sévoflurane et le propofol. Suite à son évaluation, le PRAC a conclu qu'il ne soutenait pas l'ajout de nouvelles mises en garde. La signification clinique des données non cliniques reste en effet floue et aucune recommandation claire ne peut être formulée. L'utilité de cette information pour les prescripteurs serait donc limitée. Le PRAC estime que l'ajout d'informations pertinentes dans la section des données de sécurité précliniques sera en principe suffisante. Néanmoins, il a conseillé que le libellé précis soit examiné plus en détails après consultation du groupe de travail sur la sécurité (Safety Working Party, SWP) du Comité pour les Médicaments à usage Humain (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP). La France se concertera avec le SWP afin d'examiner plus avant la robustesse des données avant toute décision sur une action réglementaire éventuelle (08-[11.01.2018 – PRAC](#)).

Médicaments divers

- **Hydroxyethyl amidon (HEA)** (en Belgique : HAES-STERIL®, PLASMA VOLUME REDIBAG®, TETRASPAN®, VENOHEX®, VOLULYTE® et VOLUVEN®) et suspension en raison de risques graves de *lésions rénales et de décès* chez certaines populations de patients

Fin 2017, l'EMA a démarré une nouvelle réévaluation des solutions contenant de l'hydroxyéthyl amidon (HEA) suite aux résultats de deux études d'utilisation de médicaments (Drug Utilisation Studies, DUS). Ces études indiquaient que, malgré les restrictions introduites en 2013 pour réduire les risques de problèmes rénaux et de décès, les solutions pour perfusion contenant de l'HEA sont utilisées en dehors de leurs indications autorisées, y compris chez des patients gravement malades et ceux présentant une septicémie et de lésions rénales ([15.12.2017 – PRAC](#)). Le PRAC a réévalué les résultats de ces études, ainsi que toutes les autres données disponibles, de même que leur impact sur la balance bénéfice-risque des solutions pour perfusion contenant de l'HEA. Il a conclu que les restrictions introduites en 2013 n'avaient pas été suffisamment efficaces. Par ailleurs, après avoir étudié la possibilité d'introduire des mesures supplémentaires pour protéger les patients à risque, le PRAC a conclu que ces mesures seraient également inefficaces ou insuffisantes. La suspension des AMM's des solutions de HEA a donc été recommandée. Le CMDh (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures – Human) a accepté la recommandation du PRAC et transmettra sa position à la Commission européenne qui prendra une décision juridiquement contraignante à l'échelle de l'UE ([26.01.2018 – EMA](#)).

Autres

- **Produits contenant de l'extrait de thé vert et hépatotoxicité**
Santé Canada a procédé à un examen de l'innocuité visant à évaluer le risque d'hépatotoxicité associée aux produits contenant de l'extrait de thé vert. Il a été conclu qu'il existerait un lien entre la prise de produits contenant de l'extrait de thé vert et l'hépatotoxicité. L'examen de l'innocuité a aussi montré que des cas d'hépatotoxicité continuent d'être déclarés. Santé Canada renforce les renseignements sur l'innocuité dans sa monographie Extraits de thé vert, et travaille avec les fabricants pour améliorer l'information relative à l'innocuité sur les étiquettes de ces produits. L'examen a aussi recommandé que les produits à base d'extrait de thé vert soient utilisés par des adultes seulement (18 ans et plus) ([12.2017 – Santé Canada](#)). En Belgique, aucun médicament par voie orale contenant du thé vert n'est commercialisé mais il est disponible dans certains compléments alimentaires, seul ou dans des complexes vitaminiques ou autres.

VIG-news

Pour toutes vos questions et suggestions : ADR@fagg-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.

AFMPS : agence fédérale des médicaments et des produits de santé
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMTAA : Acidose Métabolique à Trou Anionique Augmenté
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
CBIP : Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique, asbl
CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité pour les Médicaments à usage Humain)
CMDh : Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures – Human
DHPC : Direct Healthcare Professional Communication (communication directe aux professionnels de la santé)
DMARD : Disease Modifying Antirheumatic Drugs
DRESS : Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
DUS : Drug Utilisation Studies
EMA : European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)
FDA : Food and Drug Administration des Etats-Unis
HEA : HydroxyEthyl Amidon
JAK : Janus Kinases
KCE : Federaal Kenniscentrum - Centre fédéral d'expertise
Lareb : Centre de Pharmacovigilance des Pays-Bas
LEMP : Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive
NET : Nécrolyse Epidermique Toxique
PEAG : Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée
PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR : Periodic Safety Updated Report
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SCARs : Severe Cutaneous Adverse Reactions
SSJ : Syndrome de Stevens-Johnson
SWP : Safety Working Party
TALS : Troubles de l'Alimentation Lié au Sommeil
UE : Union Européenne

▼ : « 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.)

Vos médicaments et produits de santé, notre préoccupation

Editeur responsable : Xavier De Cuyper, Administrateur général de l'AFMPS
www.afmps.be - Copyright©2018-AFMPS

