

Pharmacovigilance

Pharmacovigilance active

En novembre 2018, pour la troisième année consécutive, l'AFMPS a participé à la **campagne internationale de sensibilisation à la notification d'effets indésirables**. Cette année, la campagne invitait à rendre les médicaments plus sûrs en notifiant les effets indésirables survenant chez les **enfants** ou pendant la **grossesse** ou l'**allaitement** ([19.11.2018 – AFMPS](#)).


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](#) ou au moyen de [la fiche jaune](#) disponible sur [le site internet de l'AFMPS](#).

Les patients peuvent également notifier directement à l'AFMPS des effets indésirables suspectés de médicaments 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 par e-mail à patientinfo@afmps.be.

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

L'AFMPS a mis à jour son site internet. Vous y trouvez 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**. Les Flash VIG-news sont publiés plus fréquemment et contiennent des informations plus actuelles. Ces bulletins d'information sont communiqués sur le [site internet de l'AFMPS](#) et par e-mail.

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.

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

Système cardio-vasculaire

- **Ramipril + amlodipine** (BE : CORAMLO®) : nouvelle spécialité
 - **Hydrochlorothiazide** (BE : dans de nombreuses spécialités, en association avec d'autres médicaments, pour le traitement de l'hypertension, de l'insuffisance cardiaque congestive et de l'œdème symptomatique) : risque de cancer de la peau autre que le mélanome (carcinome basocellulaire, carcinome spinocellulaire)
 - **Sartans** : réévaluation européenne en cours en raison d'impuretés potentiellement cancérogènes
 - **Acétazolamide** (BE : DIAMOX®) : nouvelle contre-indication pendant la grossesse en France
 - **Sildénafil** (BE : BALCOGA®, REVATIO® et SILDENAFIL TEVA®) : ne pas utiliser pour traiter le retard de croissance intra-utérine
 - **Alirocumab** (BE : ▼PRALUENT®) et évolocumab (BE : ▼REPATHA®) : myalgies
-

Sang et coagulation

- **Altéplase** (BE : ACTILYSE®) : information importante concernant l'extension de l'utilisation chez les adolescents dans le traitement de l'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë
 - **Rivaroxaban** (BE : ▼XARELTO®▼) : augmentation de la mortalité – toutes causes confondues – et des événements thromboemboliques et hémorragiques après implantation valvulaire aortique par cathétérisme dans un essai clinique arrêté prématurément
 - **Pegfilgrastim** (BE : NEULASTA®▼), filgrastim (BE : ▼ACCOFIL®, NEUPOGEN®, NIVESTIM®, TEVAGRASTIM® et ZARZIO®) et lénograstime (BE : GRANOCYTE®) : vasculite de gros vaisseaux
-

Système gastro-intestinal

- **Éthyle de télotristat** (BE : ▼XERMELO®) : nouvelle spécialité
 - **Préparations coliques** : risques liés à leur utilisation
-

Système respiratoire

- **Suppositoires à base d'huile d'eucalyptus** (BE : KALIPTTUS MEDICAL®) : nouvelle spécialité

- **Fluticasone+uméclidinium+vilantérol** (BE : TRELEGY ELLIPTA®) : nouvelle spécialité
- **Benralizumab** ((BE : ▼FASENRA®) : nouvelle spécialité

Système hormonal

- **Insuline glargine + lixisénatide** (BE : ▼SULIQUA®▼) : nouvelle spécialité
- **Acétate de cyprotérone** (BE : ANDROCUR®) : risque de méningiome
- **Glifozines ou inhibiteurs du SGLT2** (BE : canaglifozine : INVOKANA®, dapaglifozine : FORXIGA®, empaglifozine : ▼JARDIANCE®) : risque de gangrène de Fournier
- **Insuline dégludec + liraglutide** (BE : ▼XULTOPHY®▼) : nouvelle spécialité
- **Acétate d'ulipristal** (BE : ESMYA®▼) : nouvelle contre-indication, exigences pour la surveillance de la fonction hépatique et restriction des indications
- **Ételcacétide** (BE : ▼PARSABIV®) : nouvelle spécialité

Gynéco-obstétrique

- **Contraceptifs hormonaux** : nouvelle information concernant le risque de tendance suicidaire

Douleur et fièvre

- **Méthadone** (BE : en préparation magistrale et MEPHENON®) : rappel du bon usage
- **Fentanyl** (BE : BREAKYL®, DUROGESIC®, FENTANYL-JANSSEN®, FENTANYL MATRIX EG®, FENTANYL MATRIX SANDOZ®, MATRIFEN®) : rappel du bon usage

Pathologies ostéo-articulaires

- **Lésinurad** (BE : ▼ZURAMPIC®) : nouvelle spécialité
- **Emplâtres médicamenteux à base de diclofénac** (BE : VOLTAREN PATCH 140mg®) : ne pas confondre avec l'ancienne présentation (VOLTAPATCH TISSUGEL 1%), retirée du marché
- **Nabumétone** (BE : GAMBARAN®) : réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)

Système nerveux

- **Antipsychotiques** : rappel des mesures de suivi cardio-métabolique
- **Lamotrigine** ▲ (BE : LAMBIPOL®, LAMICTAL®, LAMOTRIGINE EG® et LAMOTRIGINE SANDOZ®) : syndrome hémophagocytaire
- **Brivaracétam** (BE : ▼BRIVIACT®) : nouvelle spécialité
- **Benzodiazépines (et apparentés) et opioïdes** : risques graves associés à leur usage concomitant
- **Duloxétine** (BE : CYMBALTA®, ses génériques et YENTREVE®) : maladie pulmonaire interstitielle
- **Varécliline** (BE : CHAMPIX®) : perte de connaissance

Infections

- **Ceftazidime + avibactam** (BE : ▼ZAVICEFTA®) : nouvelle spécialité
- **Quinolones et fluoroquinolones** : restriction des indications
- **Dolutégravir** (BE : ▼TIVICAY®, dans l'association avec abacavir+lamivudine : ▼TRIUMEQ®▼ et dans l'association avec rilpivirine : ▼JULUCA®) : évaluation des données préliminaires d'une étude observationnelle sur les naissances chez des femmes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
- **Antiviraux à action directe indiqués dans le traitement de l'hépatite C** : dysglycémie
- **Fluoroquinolones systémiques et inhalées** : anévrisme aortique et dissection aortique
- **Antibiotiques β-lactames** : réactions indésirables cutanées graves (serious cutaneous adverse reactions, SCAR)
- **Céfépime** (BE : MAXIPIME® et CEFEPIM FRESENIUS KABI®) : rappel des risques d'effets indésirables neurologiques graves lors du non-respect des posologies recommandées notamment en cas d'insuffisance rénale
- **Antirétroviraux indiqués dans le traitement du VIH** : hépatite autoimmune
- **Fluoroquinolones systémiques**: hypoglycémies et effets indésirables psychiatriques
- **Darunavir+cobicistat**(BE : darunavir : ▼PREZISTA®, darunavir+cobicistat : REZOLSTA®, darunavir+cobicistat+emtricitabine+ténofovir : ▼SYMITUZA®) : risque accru d'échec thérapeutique et risque accru de transmission de l'infection par le VIH de la mère à l'enfant en raison de faibles taux d'exposition au darunavir et au cobicistat au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse

Immunité

- **Fumarate de diméthyle** (BE : SKILARENCE®▼) : nouvelle spécialité
- **Fumarate de diméthyle indiqué dans le traitement de la sclérose en plaques** (BE : TECFIDERA®) : purpura thrombopénique immunologique et thrombopénie
- **Tacrolimus** (BE : ADOPORT®▼, ADVAGRAF®, PROGRAFT®) : infection par hépatites virales
- **Teriflunomide** (BE : AUBAGIO®▼) : dyslipidémie
- **Alemtuzumab** (BE : LEMTRADA®▼) : infection à cytomégalovirus (CMV)
- **Daclizumab** (BE : ZYNBRITA®, plus disponible en Belgique : AMM retirée en mars 2018) : cas d'encéphalites auto immunes, y compris d'encéphalite à anticorps anti-récepteurs NMDA, rapportés plusieurs mois après l'arrêt du traitement
- **Immunoglobulines humaines normales administrées par voie intraveineuse** : syndrome lupoïde et termes associés
- **Brodalumab** (BE : ▼KYNTHEUM®) : nouvelle spécialité

Médicaments antitumoraux

- **5-Fluorouracil** ▲ (BE : FLURACEDYL® et FLUOROURACIL ACCORD HEALTHCARE®) et **capécitabine** ▲ (BE : XELODA®, CAPECITABINE ACCORD®, CAPECITABINE EG®) : recommandations en cas de déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD)
- **Cladribine** ▲ (BE : MAVENCLAD®▼) : nouvelle spécialité
- **Midostaurine** ▲ (BE : ▼RYDAPT®) : nouvelle spécialité
- **Ipilimumab** ▲ (BE : YERVOY®▼) : infection gastro-intestinale à cytomégalovirus

- **Avélumab** Δ (BE : \blacktriangledown BAVENCIO $\text{\textcircled{R}}$ \blacktriangledown) : nouvelle spécialité
- **Ribociclib** Δ (BE : \blacktriangledown KISQALI $\text{\textcircled{R}}$) : nouvelle spécialité
- **Dichlorure de radium-223** Δ (BE : XOFIGO $\text{\textcircled{R}}$) : nouvelles restrictions d'utilisation dues à un risque accru de fracture et une tendance à une augmentation de la mortalité
- **Pembrolizumab** Δ (BE : KEYTRUDA $\text{\textcircled{R}}$ \blacktriangledown) : restriction d'indication dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à la chimiothérapie à base de cisplatine
- **Atezolizumab** Δ (BE : \blacktriangledown TECENTRIQ $\text{\textcircled{R}}$ \blacktriangledown) : restriction d'indication pour le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique chez les adultes considérés inéligibles à la chimiothérapie contenant du cisplatine
- **Cétiriné** Δ (BE : \blacktriangledown ZYKADIA $\text{\textcircled{R}}$) : nouvelle posologie recommandée d'initiation de traitement

Dermatologie

- **Solutions kératolytiques contenant de l'acide salicylique et du collodion** (BE : APORIL $\text{\textcircled{R}}$ et DUOFILM $\text{\textcircled{R}}$) : ingestion accidentelle par des enfants

Ophtalmologie

- **Fluorométholone** Δ (BE : FLUACORT $\text{\textcircled{R}}$, FML LIQUIFILM $\text{\textcircled{R}}$, FLUCON $\text{\textcircled{R}}$) : effets indésirables systémiques liés aux corticostéroïdes
- **Dexaméthasone, implant intravitréen** Δ (BE : OZURDEX $\text{\textcircled{R}}$ \blacktriangledown) : particule de silicone détectée sur l'implant lors de contrôles
- **Ocriplasmine** Δ (BE : JETREA $\text{\textcircled{R}}$ \blacktriangledown) : pas de dilution avant l'injection de la nouvelle formulation Jetrea 0,375 mg/0,3 ml solution injectable
- **Cellules épithéliales cornéennes autologues** Δ (BE : \blacktriangledown HOLOCLAR $\text{\textcircled{R}}$ \blacktriangledown) : nouvelle spécialité
- **Tropicamide** Δ (BE : MONOFREE TROPICAMIDE $\text{\textcircled{R}}$, MYDRIACYL $\text{\textcircled{R}}$ et TROPICOL $\text{\textcircled{R}}$) : usage détourné des gouttes oculaires

Oto-rhino-laryngologie

- **Ibuprofène+pseudoéphédrine** (BE : SINUPHENE $\text{\textcircled{R}}$) : nouvelle spécialité
- **Xylométazoline** (BE : NASA RHINATHIOL $\text{\textcircled{R}}$, NASASINUTAB $\text{\textcircled{R}}$, OTRIVINE $\text{\textcircled{R}}$, RHINIVEX $\text{\textcircled{R}}$, XYLOMARIS $\text{\textcircled{R}}$, XYLOMETAZOLINE EG $\text{\textcircled{R}}$ et dans l'association avec l'ipratropium OTRIVINE DUO $\text{\textcircled{R}}$) : arythmie ventriculaire grave chez des patients atteints du syndrome QT long

Anesthésie

- **Kétamine** (BE : KETALAR $\text{\textcircled{R}}$) : risque d'atteintes uro-néphrologiques, endocriniennes et hépatiques graves lors d'utilisations prolongées et/ou à doses élevées
- **Propofol** (BE : DIPRIVAN $\text{\textcircled{R}}$, PROPOFOL B.BRAUN $\text{\textcircled{R}}$ et PROPOLIPID $\text{\textcircled{R}}$) : rappel sur le syndrome de perfusion

Médicaments divers

- **Nuzinersen** (BE : ▼ SPINRAZA®) : nouvelle spécialité
- **Solutions pour perfusion à base d'hydroéthylamidon** : nouvelles mesures visant à renforcer les restrictions existantes en raison d'un risque accru d'atteinte rénale et de mortalité chez les patients présentant un état critique ou un sepsis
- **Nuzinersen** (BE : ▼ SPINRAZA®) : hydrocéphalie communicante non liée à une méningite ou à une hémorragie

Matériorvigilance

- **Implant oculaire Raindrop Near Vision Inlay** du fabricant Revision Optics : opacification de la cornée

Pharmacovigilance

Pharmacovigilance active

Sélection de communiqués récents de pharmacovigilance

Système cardio-vasculaire

- **Ramipril + amlodipine** (en Belgique : CORAMLO®) : nouvelle spécialité
CORAMLO® est une nouvelle association fixe ayant pour indication l'hypertension de l'adulte, comme traitement de substitution chez des patients dont la tension artérielle est suffisamment contrôlée avec le ramipril et l'amlodipine pris séparément. De telles associations fixes peuvent faciliter l'observance thérapeutique, mais les possibilités d'adaptation de posologie sont moindres et un risque d'erreur est possible par confusion dans les dosages des différents composants. Les dosages disponibles sont 5mg/5mg, 5mg/10mg, 10mg/5mg et 10mg/10mg ([20.11.2018 – CBIP](#)).
- **Hydrochlorothiazide** (en Belgique : dans de nombreuses spécialités, en association avec d'autres médicaments, pour le traitement de l'hypertension, de l'insuffisance cardiaque congestive et de l'œdème symptomatique) : risque de cancer de la peau autre que le mélanome (carcinome basocellulaire, carcinome spinocellulaire)
L'AFMPS a envoyé une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) ([17.10.2018 – DHPC](#)). Cette information a également été reprise dans un Flash VIG-news ([29.10.2018 – AFMPS](#)) et fait suite à l'évaluation d'un signal au niveau européen ([03-06.09.2018 - PRAC](#)).
- **Sartans** : réévaluation européenne en cours en raison d'impuretés potentiellement cancérigènes
Suite à la détection d'impuretés potentiellement cancérigènes, d'abord dans certains lots de valsartan, puis dans des lots d'irbésartan, une évaluation de la présence d'impuretés dans tous les sartans et leurs effets potentiels chez les patients a été initiée au niveau européen. L'Agence européenne des médicaments (EMA) continuera à travailler avec les autorités nationales en charge des médicaments, les partenaires internationaux et la Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé (EDQM) et fournira des mises à jour dès que des informations supplémentaires seront disponibles. Une évaluation préliminaire du risque pour la NDMA (N-nitrosodiméthylamine) dans le valsartan indiquait que le risque de développer un cancer était faible. En Belgique, les lots suspectés ont été retirés du marché en juillet 2018 ([17.10.2018 – AFMPS](#)).
- **Acétazolamide** (en Belgique : DIAMOX®) : nouvelle contre-indication pendant la grossesse en France
Une revue des données disponibles sur le risque de l'acétazolamide en cas d'administration chez la femme enceinte a été réalisée en France. Au vu de ces éléments, le Groupe de travail
«Reproduction, grossesse et allaitement» de l'ANSM a confirmé, malgré le peu de données disponibles, le signal d'effets malformatifs et de toxicité chez le fœtus en cas d'exposition à l'acétazolamide au cours de la grossesse. En France, l'acétazolamide est disponible sous forme de crème à usage externe pour le

traitement local d'appoint des œdèmes post traumatiques ou post opératoires. Il est également disponible sous forme de comprimés et préparations injectables (DIAMOX®), utilisés dans le traitement du glaucome, de certains troubles métaboliques (alcaloses), en particulier chez des patients ayant une insuffisance respiratoire ou encore le mal des montagnes.

L'ANSM a décidé de modifier les contre-indications et les informations disponibles pour ces médicaments concernant la grossesse.

Les nouvelles contre-indications sont :

- La crème à usage externe est contre-indiquée tout au long de la grossesse ;
- Les spécialités DIAMOX® sont contre-indiquées au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse, des alternatives plus sûres pour l'enfant à naître étant disponibles à cette période de la grossesse.

Les spécialités ne doivent pas être prescrites aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité. Elles sont utilisées en traitement d'urgence du glaucome en raison des conséquences graves pour la mère en absence de prise en charge (cécité et lésion irréversible de la rétine), et d'absence d'alternative plus sûre durant cette période. Les patientes peuvent utiliser DIAMOX® au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres uniquement en cas d'absolue nécessité.

- Les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque et utiliser une contraception efficace pendant le traitement.
- Les patientes exposées au cours de la grossesse devront faire l'objet d'un suivi particulier. En Belgique, DIAMOX® est indiqué comme adjuvant dans le traitement de certains glaucomes, dans le traitement de l'œdème consécutif à l'insuffisance cardiaque ou à l'utilisation de médicaments (dans des circonstances exceptionnelles) et dans certaines formes d'épilepsie. La rubrique 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement du RCP actuellement approuvé en Belgique mentionne qu' « il n'existe que peu ou pas de données sur l'utilisation de l'acétazolamide chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'acétazolamide n'est pas recommandé pendant la grossesse, en particulier durant le premier trimestre. » ([04.10.2018 – ANSM](#)).
- **Sildénafil** (en Belgique : BALCOGA®, REVATIO® et SILDENAFIL TEVA®) : ne pas utiliser pour traiter le retard de croissance intra-utérine
L'AFMPS a envoyé une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) ([03.10.2018 – DHPC](#)).
- **Alirocumab** (en Belgique : ▼ PRALUENT®) et évolocumab (en Belgique : ▼ REPATHA®) : myalgies
L'alirocumab et l'évolocumab sont des anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine PCSK9 qui est impliquée dans la régulation des récepteurs hépatiques du LDL-cholestérol. Le Centre néerlandais de pharmacovigilance Lareb a reçu 38 cas de myalgie et 27 cas d'autres symptômes musculaires associés à l'utilisation d'inhibiteurs de la PCSK9 sur une période de près de deux ans. La myalgie n'est pas décrite dans les RCP/notices européens de PRALUENT® et de REPATHA® mais elle est décrite dans les RCP de ces médicaments aux Etats-Unis. La myalgie peut avoir différentes causes. De plus, la plupart des utilisateurs d'inhibiteurs de la PCSK9 ont déjà présenté une myalgie sous statine, du fait que l'intolérance aux statines est l'une des indications des inhibiteurs de la PCSK9. La possibilité de biais de distribution (channeling bias) est présente parce que la prescription

d'inhibiteurs de la PCSK9 pourrait être orientée vers les patients présentant de possibles facteurs préexistants qui favorisent le développement de symptômes musculaires. Par conséquent, les symptômes musculaires pourraient être incorrectement attribués à l'utilisation d'inhibiteurs de la PCSK9. Cependant, des dechallenges positifs ont été rapportés pour 23 cas de myalgie, des rechallenges positifs ont été signalés dans neuf cas de myalgie et dix dechallenges positifs ont été rapportés dans d'autres cas de symptômes musculaires. En raison de ces rapports reçus par le Lareb, une attention accrue à la myalgie et aux symptômes musculaires associés aux inhibiteurs de la PCSK9 est justifiée ([05.07.2018 – Lareb](#)).

Sang et coagulation

- **Altéplase** (en Belgique : ACTILYSE®) : information importante concernant l'extension de l'utilisation chez les adolescents dans le traitement de l'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë
L'AFMPS a envoyé une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC). Cette DHPC rapporte notamment que, étant donné que les connaissances sur la sécurité et l'efficacité d'un traitement par ACTILYSE® chez les adolescents âgés de 16 ans ou plus présentant un accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë sont actuellement limitées, il est vivement recommandé aux professionnels de la santé de s'enregistrer et de soumettre toute donnée au registre indépendant SIST via le lien : <http://www.sitsinternational.org> ([15.10.2018 – DHPC](#)).
- **Rivaroxaban** (en Belgique : ▼XARELTO®▼) : augmentation de la mortalité – toutes causes confondues – et des événements thromboemboliques et hémorragiques après implantation valvulaire aortique par cathétérisme dans un essai clinique arrêté prématurément
L'AFMPS a envoyé une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) ([27.09.2018 – DHPC](#)).
- **Pegfilgrastim** (en Belgique : NEULASTA®▼), **filgrastim** (en Belgique : ▼ ACCOFIL®, NEUPOGEN®, NIVESTIM®, TEVAGRASTIM® et ZARZIO®) et **lénograstime** (en Belgique : GRANOCYTE®) : vasculite de gros vaisseaux
Sur base de cas japonais de vasculite de gros vaisseaux, l'agence sanitaire japonaise a demandé que les notices des médicaments contenant du pegfilgrastim, du filgrastim ou du lénograstime soient mises à jour afin d'y inclure ce nouvel effet indésirable ([05.06.2018 – PMDA](#)).

Système gastro-intestinal

- **Éthyle de télotristat** (en Belgique : ▼ XERMELO®) : nouvelle spécialité
XERMELO® est un nouveau médicament ayant pour indication le traitement de la diarrhée du syndrome carcinoïde de l'adulte, en association avec un analogue de la somatostatine (ASS), en cas de contrôle insuffisant avec un ASS. Il diminue la sécrétion de sérotonine, qui joue un rôle dans la sécrétion, la motilité et l'inflammation du tractus gastro-intestinal et est en excès chez les patients présentant un syndrome carcinoïde. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études sont des douleurs abdominales, nausées, céphalées, flatulences, diminution d'appétit, œdèmes périphériques, fièvre, fatigue et une élévation des γ -GT. Il est recommandé de surveiller l'apparition d'une élévation des enzymes hépatiques, d'une constipation ou de troubles

dépressifs. Son utilisation est déconseillée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère. Le télotristat est un inducteur enzymatique et peut diminuer l'efficacité de médicaments qui sont substrats du CYP2B6 ou du CYP3A4 ([20.11.2018 – CBIP](#)).

- **Préparations coliques : risques liés à leur utilisation**

Les préparations coliques sont indiquées pour les explorations radiologiques et endoscopiques du côlon. Certaines spécialités sont également indiquées pour la préparation à la chirurgie colique. En raison de leur indication thérapeutique, de leur profil de risque ainsi que du risque de mésusage, l'ANSM a décidé que les préparations coliques administrées par voie orale seraient désormais soumises à prescription médicale. En Belgique, ces préparations sont en vente libre.

Les préparations coliques peuvent être classées selon leur composition chimique :

- macrogols ou PolyÉthylène Glycol (PEG) = laxatifs osmotiques (en Belgique : COLOFORT®, ENDOFALK®, ENDOPEG®, KLEAN-PREP®, MOVIPREP®);
- phosphatés = laxatifs osmotiques (en Belgique : CLEEN PHOSPHO-SODA®);
- sulfatés = laxatifs osmotiques (en Belgique : EZICLEN®);
- anthracéniques à base de séné (laxatifs stimulants) (non disponible en Belgique en préparation colique).

CLEEN PHOSPHO-SODA® est aussi indiqué comme laxatif, uniquement en cas de constipation sévère.

Toutes les préparations coliques exposent à la survenue d'effets indésirables potentiellement graves, tels que : risque allergique (y compris choc anaphylactique), risque de désordres hydro-électrolytiques. Les préparations phosphatées et sulfatées exposent en outre à des atteintes rénales ([12.11.2018 – ANSM](#)).

Système respiratoire

- **Suppositoires à base d'huile d'eucalyptus (en Belgique : KALIPTUS MEDICAL®) : nouvelle spécialité**

Les suppositoires KALIPTUS MEDICAL® sont proposés dans le soulagement à court terme des troubles respiratoires chez les enfants à partir de 30 mois. L'eucalyptus fait partie des dérivés terpéniques, dont l'indication a été restreinte par l'EMA en 2011. Ils sont formellement contre-indiqués chez les enfants de moins de 30 mois. Les dérivés terpéniques, quelle que soit la voie d'administration, n'ont pas d'efficacité prouvée et peuvent entraîner des effets indésirables potentiellement graves, notamment des troubles neurologiques dont des convulsions. Pour cette raison, les suppositoires contenant des dérivés terpéniques sont contre-indiqués chez les enfants avec des antécédents d'épilepsie ou de convulsions fébriles. Les dérivés terpéniques en suppositoire peuvent aussi provoquer des lésions au niveau de l'anus ou du rectum. A fortes doses, l'huile d'eucalyptus peut aussi provoquer des troubles et douleurs digestifs, des vertiges, des difficultés respiratoires. L'utilisation ne doit pas excéder 3 jours, en raison d'une accumulation dans les tissus graisseux, qui augmente le risque d'effets indésirables ([09.10.2018 – CBIP](#)).

- **Fluticasone+uméclidinium+vilantérol (en Belgique : ▼TRELEGY ELLIPTA®) : nouvelle spécialité**

TRELEGY ELLIPTA® est une nouvelle association fixe d'un corticostéroïde, d'un anticholinergique à longue durée d'action (LAMA) et d'un β_2 -mimétique à longue durée d'action (LABA). Selon le RCP, cette association a pour indication le traitement d'entretien de la BPCO modérée à sévère qui n'est pas suffisamment contrôlée par l'association d'un

corticostéroïde à inhaler (CSI) et d'un LABA. Les CSI exposent à un risque accru de pneumonie ([21.08.2018 – CBIP](#)).

- **Benralizumab** (en Belgique : ▼FASENRA®) : nouvelle spécialité

Le benralizumab a pour indication le traitement d'entretien de l'asthme sévère persistant, avec un taux élevé d'éosinophiles chez l'adulte, en présence d'exacerbations fréquentes malgré un traitement par des doses élevées de corticostéroïdes inhalés et de β 2-mimétiques à longue durée d'action. Les effets indésirables principaux du benralizumab sont, comme pour d'autres anticorps monoclonaux, des céphalées, de la fièvre, une pharyngite, des réactions au site d'injection et rarement des réactions d'hypersensibilité systémiques (urticaire, œdème de Quincke, éruptions cutanées, anaphylaxie) pouvant parfois survenir seulement plusieurs jours après l'injection ([20.08.2018 – CBIP](#)).

Système hormonal

- **Insuline glargine + lixisénatide** (en Belgique : ▼SULIQUA®▼) : nouvelle spécialité
SULIQUA® est une association d'une insuline à longue durée d'action et d'un incrétinomimétique (analogue du GLP-1). Les contre-indications, précautions, effets indésirables et interactions SULIQUA® sont ceux des deux molécules. L'effet indésirable le plus fréquent de cette association est l'hypoglycémie. Des réactions allergiques et au site d'injection, une lipodystrophie, prise de poids et des œdèmes périphériques peuvent aussi survenir. L'incidence des effets indésirables digestifs est plus faible qu'avec le lixisénatide seul, mais plus fréquente qu'avec l'insuline glargine ([20.11.2018 – CBIP](#)).

- **Acétate de cyprotérone** (en Belgique : ANDROCUR®) : risque de méningiome
Les premiers résultats d'une étude scientifique menée par l'Assurance maladie française et le service de neurochirurgie de l'hôpital Lariboisière ont mis en évidence une augmentation du risque de survenue de méningiome chez les patients traités par acétate de cyprotérone à fortes doses (à partir de 6 mois de traitement). L'ANSM a en conséquence publié des recommandations à l'intention des professionnels de santé relatives à l'utilisation de l'acétate de cyprotérone pour encadrer ce risque de méningiome.

Dès la publication des résultats finaux de l'étude par l'Assurance maladie française, l'ANSM partagera ces recommandations au niveau européen et engagera une évaluation commune ([08.10.2018 – ANSM](#)).

- **Glifozines ou inhibiteurs du SGLT2** (en Belgique : canaglifozine : INVOKANA®, dapaglifozine : FORXIGA®, empaglifozine : ▼JARDIANCE®) : risque de gangrène de Fournier
L'agence américaine, la FDA, a publié un avertissement selon lequel des cas rares mais graves d'une infection des organes génitaux et de la région entourant les organes génitaux ont été rapportés avec les glifozines, des médicaments contre le diabète de type 2. Cette infection rare et grave, appelée fasciite nécrosante du périnée, est également appelée gangrène de Fournier. La FDA demande que ce risque soit inclus dans les notices de ces médicaments ([29.08.2018 – FDA](#)). Suite à cette publication, un signal a été ouvert au niveau du PRAC de l'EMA. Sur base de l'évaluation des données disponibles (données de la FDA, littérature, cas enregistrés dans EudraVigilance, la base de données de pharmacovigilance de l'EMA), le PRAC a également conclu qu'il existe une association entre la gangrène de Fournier et l'utilisation des glifozines. Dès lors, le PRAC a demandé

que les RCP et notices de ces médicaments soient mis à jour afin d'y inclure le risque de gangrène de Fournier ([01-04.10.2018 – PRAC](#)).

- **Insuline dégludec + liraglutide** (en Belgique : ▼XULTOPHY®▼) : nouvelle spécialité
XULTOPHY® est une association d'une insuline et d'un incrétinomimétique (analogue du GLP-1). L'insuline dégludec est un nouvel analogue insulinique à longue durée d'action. Les contre-indications, précautions, effets indésirables et interactions du XULTOPHY® sont ceux des deux molécules. La plus-value d'une telle association fixe n'est pas claire selon le CBIP ([21.08.2018 – CBIP](#)).
- **Acétate d'ulipristal** (en Belgique : ESMYA®▼) : nouvelle contre-indication, exigences pour la surveillance de la fonction hépatique et restriction des indications
L'AFMPS a envoyé une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) ([06.08.2018 – DHPC](#)).
- **Ételcalcétide** (en Belgique : ▼ PARSABIV®) : nouvelle spécialité
PARSABIV® est un calcimimétique, tout comme le cinacalcet, et a pour indication le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire chez des patients traités en hémodialyse. Contrairement au cinacalcet, il s'administre par voie intraveineuse après une séance d'hémodialyse (3 fois par semaine). Les principaux effets indésirables de l'ételcalcétide sont les mêmes que ceux du cinacalcet et consistent en une hypocalcémie, des crampes musculaires, nausées, vomissements et diarrhées. Un allongement de l'intervalle QT ainsi qu'une aggravation d'une insuffisance cardiaque peuvent apparaître, secondaires à l'hypocalcémie. L'ételcalcétide et le cinacalcet ne peuvent pas être utilisés si les concentrations plasmatiques de calcium sont en dessous des valeurs normales. Contrairement au cinacalcet, l'ételcalcétide n'est pas impliqué dans des interactions médicamenteuses ([09.07.2018 – CBIP](#)).

Gynéco-obstétrique

- **Contraceptifs hormonaux** : nouvelle information concernant le risque de tendance suicidaire
Le PRAC a estimé que les limites des données disponibles ne permettaient pas d'établir clairement s'il existe un risque accru de pensées et de comportements suicidaires associés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux. Cependant, l'humeur dépressive et la dépression sont des effets indésirables potentiels connus pour être associés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux. Une dépression est grave et peut parfois conduire à des pensées suicidaires. Le PRAC a considéré qu'il est important de refléter la gravité potentielle de la dépression dans les RCP et notices des contraceptifs hormonaux. Ces documents doivent être mis à jour afin d'y inclure des mises en garde spéciales et des précautions d'emploi concernant les changements d'humeur, y compris le fait que la dépression peut être grave et constitue un facteur de risque bien connu de comportement suicidaire et de suicide. Les femmes doivent être avisées de contacter leur médecin en cas de changement d'humeur et de symptômes dépressifs, y compris peu de temps après le début du traitement ([01-04.10.2018 – PRAC](#)).

Douleur et fièvre

- **Méthadone** (en Belgique : en préparation magistrale et MEPHENON®) : rappel du bon usage

Santé Canada a été mis au courant d'un article¹ signalant deux cas canadiens de décès d'enfants qui présentaient des taux élevés de méthadone dans leur sang, car ils étaient allaités par des mères qui suivaient un traitement à base de méthadone pour une dépendance aux opioïdes. L'examen des renseignements disponibles, réalisé par Santé Canada, a révélé qu'il pourrait y avoir un lien entre la méthadone et le risque de préjudice grave (notamment le décès) chez des enfants exposés à la méthadone à travers le lait maternel. Cet examen de l'innocuité a également porté sur 13 cas à l'étranger de toxicité de la méthadone, chez des enfants exposés à travers le lait maternel, dont 10 cas ayant mené à un décès. Un lien possible a été établi entre la méthadone et le risque de préjudice grave (dont le décès) chez des enfants exposés à travers le lait maternel dans 12 de ces cas. Il est possible que des facteurs génétiques expliquent pourquoi certains enfants sont plus sensibles aux effets de la méthadone que d'autres. Cependant, ces facteurs génétiques ne sont pas bien compris. Des tests génétiques effectués dans 2 de ces cas de décès ont suggéré que les enfants pourraient avoir été particulièrement sensibles aux effets de la méthadone.

Santé Canada demande que les notices des médicaments contenant de la méthadone incluent spécifiquement le risque de préjudice grave, notamment le décès, chez des enfants exposés à la méthadone à travers le lait maternel ([03.08.2018 – Santé Canada](#)).

- **Fentanyl** (en Belgique : BREAKYL®, DUROGESIC®, FENTANYL-JANSSEN®, FENTANYL MATRIX EG®, FENTANYL MATRIX SANDOZ®, MATRIFEN®) : rappel du bon usage
L'AFMPS a publié un Flash VIG-news rappelant le bon usage des médicaments à base de fentanyl afin de minimiser le risque d'abus, de dépendance ou d'intoxication accidentelle ([19.06.2018 – AFMPS](#)).

Pathologies ostéo-articulaires

- **Lésinurad** (en Belgique : ▼ ZURAMPIC®) : nouvelle spécialité
ZURAMPIC® est un uricosurique utilisé en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase lorsque celui-ci n'est pas assez efficace pour prévenir les crises de goutte. Le lésinurad est contre-indiqué notamment en cas d'insuffisance rénale sévère. Un risque cardiovasculaire n'est pas exclu, raison pour laquelle il est également contre-indiqué en cas de troubles cardiovasculaires instables et récents. La prudence est recommandée chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires. Ses principaux effets indésirables sont une augmentation réversible de la créatinine sérique, une néphrolithiase, une insuffisance rénale aiguë, des céphalées, un syndrome grippal et un reflux gastro-œsophagien. Le lésinurad est impliqué dans de nombreuses interactions médicamenteuses ; il est substrat du CYP2C9 et inducteur du CYP3A4. Son efficacité est diminuée par l'acide acétylsalicylique (si ≥ 325 mg/j) et il inhibe la sécrétion tubulaire de nombreux médicaments (p.ex. méthotrexate), ce qui peut augmenter leur toxicité ([20.11.2018 – CBIP](#)).
- **Emplâtres médicamenteux à base de diclofénac** (en Belgique : VOLTAREN PATCH 140mg®) : ne pas confondre avec l'ancienne présentation (VOLTAPATCH TISSUGEL 1%), retirée du marché
L'AFMPS a envoyé une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) ([01.10.2018 – DHPC](#)).

- **Nabumétone** (en Belgique : GAMBARAN®) : réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)
Après avoir examiné les éléments de preuve disponibles dans EudraVigilance (c'est-à-dire des cas bien documentés, spontanés, survenus après la mise sur le marché) concernant le risque de DRESS avec la nabumétone, le PRAC a décidé que le RCP et la notice des médicaments contenant de la nabumétone devraient être modifiés.
L'avertissement concernant les réactions cutanées graves doit désormais inclure le DRESS et les réactions indésirables cutanées graves (SCAR) doivent être ajoutées à la liste des effets indésirables de fréquence « très rare » ([11-14.06.2018 – PRAC](#)).

Système nerveux

- **Antipsychotiques** : rappel des mesures de suivi cardio-métabolique
En France, les résultats d'une enquête ont mis en évidence un respect insuffisant de la surveillance biologique des patients traités par antipsychotiques. Un traitement par antipsychotiques peut être à l'origine d'une prise de poids et de troubles métaboliques tels que diabète et/ou dyslipidémie. Aussi, sa mise en place et son adaptation exigent une collaboration étroite entre le psychiatre et le médecin généraliste afin d'assurer une prise en charge optimale du patient. L'ANSM a publié un rappel des recommandations de suivi cardio-métabolique émises en 2010 ([29.10.2018 – ANSM](#)).
- **Lamotrigine** ⚠ (en Belgique : LAMBIPOL®, LAMICTAL®, LAMOTRIGINE EG® et LAMOTRIGINE SANDOZ®) : syndrome hémophagocytaire
Sur base de cas japonais et d'ailleurs, l'agence sanitaire japonaise a décidé d'ajouter le syndrome hémophagocytaire à la liste des effets indésirables ([23.10.2018 – PMDA](#)). Le syndrome hémophagocytaire se manifeste par des signes biologiques et cliniques divers parmi lesquels se retrouvent une altération de l'état général, un état fébrile, une atteinte hépatique, multiviscérale ou neurologique (par exemple convulsions, hémorragies rétinienne, ataxie, conscience altérée ou coma). Une atteinte cutanée est également fréquente.
- **Brivaracétam** (en Belgique : ▼ BRIVIACT®) : nouvelle spécialité
Le brivaracétam est un nouvel antiépileptique, indiqué comme traitement adjuvant dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans. Il est conseillé de surveiller l'apparition d'idées ou de comportements suicidaires, ce risque ayant été mis en évidence dans une méta-analyse portant entre autres sur le brivaracétam. Dans les études portant sur le brivaracétam uniquement, la survenue d'idées suicidaires était plus fréquente chez les adolescents, comparés aux adultes, et les troubles du comportement plus fréquents chez les enfants. L'hyperactivité psychomotrice en particulier peut être observée chez les enfants. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la somnolence et les vertiges, ensuite fatigue, nausées et vomissements. Le brivaracétam est un substrat du CYP2C9, mais le risque d'interactions médicamenteuses semble limité et concerne surtout l'usage concomitant de rifampicine, carbamazépine, phénobarbital ou phénytoïne ([09.10.2018 – CBIP](#)).
- **Benzodiazépines (et apparentés) et opioïdes** : risques graves associés à leur usage concomitant
L'AFMPS a publié un Flash VIG-news rappelant les risques d'effets indésirables graves (sédation, dépression respiratoire, coma voire décès) associés à l'usage concomitant

des benzodiazépines et substances apparentées et des opioïdes ([06.09.2018 – AFMPS](#), [01.2019 – CBIP](#)).

- **Duloxétine** (en Belgique : CYMBALTA®), ses génériques et YENTREVE®) : maladie pulmonaire interstitielle
Après avoir examiné les preuves disponibles dans EudraVigilance et dans la littérature concernant une association entre la duloxétine et une maladie pulmonaire interstitielle, le PRAC a décidé que les titulaires des médicaments contenant de la duloxétine doivent modifier leur RCP et leur notice afin d'y inclure la pneumopathie interstitielle diffuse et la pneumopathie à éosinophiles comme effets indésirables, avec une fréquence « rare » ([03-06.09.2018 – PRAC](#)).
- **Varénicline** (en Belgique : CHAMPIX®) : perte de connaissance
Après avoir examiné les éléments de preuve disponibles dans EudraVigilance et dans la littérature concernant le risque de perte de connaissance, le PRAC a conclu que le RCP et la notice du CHAMPIX® devaient être mis à jour afin d'y inclure les informations sur la possibilité de perte transitoire de conscience dans la section relative aux effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ; la perte de connaissance transitoire doit également être ajoutée à la liste des effets indésirables avec une fréquence « inconnue » ([11-14.06.2018 – PRAC](#)).

Infections

- **Ceftazidime + avibactam** (en Belgique : ▼ZAVICEFTA®) : nouvelle spécialité
ZAVICEFTA® est une association fixe de ceftazidime (une céphalosporine de troisième génération) et d'avibactam (un nouvel inhibiteur des β-lactamases) à usage intraveineux. Elle est indiquée dans le traitement, chez l'adulte, des infections intra-abdominales compliquées, des infections urinaires compliquées et des pneumonies nosocomiales, ainsi que des infections dues à des bactéries Gram négatif chez des patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées. Les principaux effets indésirables sont ceux de la ceftazidime, entre autres troubles digestifs et anxiété. La prudence est conseillée concernant le risque de réactions d'hypersensibilité, diarrhées à Clostridium difficile, insuffisances rénales, anémies hémolytiques, convulsions en cas d'insuffisance rénale. Le risque d'interactions médicamenteuses est faible. Le CBIP conseille de limiter l'usage de cette association afin de diminuer le développement des résistances. Cette association pourrait être utile chez les patients présentant une infection résistante aux céphalosporines, afin de limiter l'utilisation des carbapénèmes ([10.12.2018 – CBIP](#)).
- **Quinolones et fluoroquinolones** : restriction des indications
Le PRAC a recommandé une restriction des indications des quinolones et fluoroquinolones (administrés par voie orale, par injection ou par inhalation) à la suite d'un examen des effets indésirables handicapants et potentiellement durables provoqués par ces médicaments. Cet examen a pris en compte les avis de patients, de professionnels de la santé et de chercheurs présentés lors d'une audition publique sur les fluoroquinolones et quinolones organisée par l'Agence européenne des médicaments (EMA) en juin 2018. De très rares cas d'effets indésirables handicapants et durables touchant principalement les muscles, les tendons, les os et le système nerveux ont été signalés chez des patients traités par des antibiotiques fluoroquinolones et quinolones ([09.11.2018 – AFMPS](#)).

Les recommandations du PRAC, approuvées par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA, ainsi que par la Commission européenne sont reflétées dans la communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) distribuée par l'AFMPS.

Les restrictions d'indication entérinées par la Commission européenne sont indépendantes des mesures de [changements apportées par l'INAMI aux conditions de remboursement des \(fluoro\)quinolones en mai 2018](#) et ne les remplacent pas mais viennent s'y ajouter.

- **Dolutégravir** (en Belgique : ▼ TIVICAY®, dans l'association avec abacavir+lamivudine : ▼ TRIUMEQ® et dans l'association avec rilpivirine : ▼ JULUCA®) : évaluation des données préliminaires d'une étude observationnelle sur les naissances chez des femmes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
Le PRAC a examiné les éléments de preuve disponibles provenant des données préliminaires d'une étude observationnelle, l'étude Tsepamo menée au Botswana, sur l'issue de grossesses de femmes infectées par le VIH, ainsi que des données supplémentaires fournies par le titulaire des AMM des produits contenant du dolutégravir (ViiV Healthcare), en ce qui concerne la sécurité de l'utilisation du dolutégravir pendant la grossesse (études cliniques, expérience post-commercialisation et littérature). Le PRAC a confirmé son avis de précaution, publié début 2018, selon lequel les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace lorsqu'elles prennent du dolutégravir. En outre, les femmes devraient subir un test de grossesse avant de commencer le traitement et le médicament ne devrait pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse, sauf en l'absence d'alternative. Le PRAC a également approuvé des mises à jour relatives aux recommandations concernant l'utilisation pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse. ViiV Healthcare doit soumettre une variation afin de mettre à jour le RCP et la notice en conséquence. ([01-04.10.2018 - PRAC](#)).
- **Antiviraux à action directe indiqués dans le traitement de l'hépatite C : dysglycémie**
Après avoir examiné les données disponibles dans la littérature, dans la base de données de pharmacovigilance EudraVigilance, ainsi que les réponses des titulaires des AMM des médicaments concernés, le PRAC a décidé que les RCP et les notices des antiviraux à action directe indiqués dans le traitement de l'hépatite C devaient être mis à jour afin d'inclure un avertissement spécial et une précaution d'emploi pour les patients diabétiques, particulièrement lors des trois premiers mois du traitement. Il est également recommandé que le médecin assurant la prise en charge du diabète du patient soit informé lorsqu'un traitement par antiviral à action directe est instauré ([01-04.10.2018 - PRAC](#)).
- **Fluoroquinolones systémiques et inhalées : anévrisme aortique et dissection aortique**
L'AFMPS a envoyé une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) ([09.2018 -DHPC](#) et [03-06.09.2018 - PRAC](#)).
- **Antibiotiques β -lactames : réactions indésirables cutanées graves (serious cutaneous adverse reactions, SCAR)**
Les SCAR sont des réactions médicamenteuses graves mais rares, incluant les réactions suivantes : syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), nécrolyse épidermique toxique (NET), pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP, Acute generalized exanthematous

pustulosis) et syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse systémique avec éosinophilie (DRESS). Santé Canada a examiné le risque de SCAR associé à l'administration d'antibiotiques bêta-lactames en raison de renseignements soumis par un fabricant suggérant le risque potentiel de SCAR associé à l'amoxicilline - acide clavulanique. Puisque le risque de SCAR est inclus dans les renseignements sur le produit pour certains antibiotiques bêta-lactames, Santé Canada a décidé de revoir tous les antibiotiques bêta-lactames en se concentrant sur les produits pour lesquels les renseignements sur le produit ne mentionnent pas le risque de SCAR. L'examen des renseignements disponibles, réalisé par Santé Canada, a révélé l'existence d'un lien entre l'utilisation d'antibiotiques bêta-lactames et le risque de SCAR. Santé Canada travaillera avec les fabricants afin de mettre à jour les renseignements sur l'innocuité des antibiotiques bêta-lactames qui ne mentionnent pas le risque de SCAR, afin d'informer les professionnels de la santé et les patients de ce risque potentiel ([10.09.2018 – Santé Canada](#)).

- **Céfépime** (en Belgique : MAXIPIME® et CEFEPIM FRESENIUS KABI®) : rappel des risques d'effets indésirables neurologiques graves lors du non-respect des posologies recommandées notamment en cas d'insuffisance rénale
L'AFMPS a envoyé une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) ([07.2018 – DHPC](#)).
- **Antirétroviraux indiqués dans le traitement du VIH : hépatite autoimmune**
Après avoir examiné les éléments de preuve issus d'EudraVigilance, la base de données de pharmacovigilance de l'EMA, et de la littérature, ainsi que les réponses des titulaires d'AMM concernés, le PRAC a conclu que les RCP des antirétroviraux indiqués dans le traitement du VIH devaient être mis à jour afin d'ajouter l'hépatite autoimmune dans la description du syndrome de restauration immunitaire, dans la section Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et parmi les effets indésirables ([09-12.07.2018 – PRAC](#)).
- **Fluoroquinolones systémiques : hypoglycémies et effets indésirables psychiatriques**
L'agence sanitaire étatsunienne a décidé de renforcer l'information de sécurité concernant le risque d'hypoglycémie et de troubles psychiatriques des fluoroquinolones. Selon la FDA, les professionnels de la santé doivent être conscients du risque potentiel d'hypoglycémie entraînant parfois un coma, qui survient plus fréquemment chez les personnes âgées et les diabétiques prenant un hypoglycémiant oral ou de l'insuline. Les professionnels de la santé doivent informer les patients des symptômes de l'hypoglycémie et surveiller attentivement la glycémie de ces patients et discuter avec eux de la façon de se traiter s'ils présentent des symptômes d'hypoglycémie. La FDA recommande également d'informer les patients du risque d'effets indésirables psychiatriques pouvant survenir après une seule dose. Le traitement par fluoroquinolone doit être immédiatement arrêté si un patient signale des effets indésirables du système nerveux central, y compris des effets indésirables d'ordre psychiatrique ou des troubles de la glycémie, et si possible, un antibiotique autre que la fluoroquinolone doit être utilisé ([10.07.2018 – FDA](#)).
- **Darunavir+cobicistat** (en Belgique : darunavir : ▼ PREZISTA®, darunavir+cobicistat : REZOLSTA®, darunavir+cobicistat+emtricitabine+ténofovir : ▼ SYMTUZA®) : risque accru d'échec thérapeutique et risque accru de transmission de l'infection par le VIH de la mère à l'enfant en raison de faibles taux d'exposition au darunavir et au cobicistat au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse
L'AFMPS a envoyé une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) ([21.06.2018 – DHPC](#)).

- **Fumarate de diméthyle** (en Belgique : SKILARENCE®▼) : nouvelle spécialité
SKILARENCE® est une nouvelle spécialité indiquée dans le psoriasis en plaques modéré à sévère nécessitant un traitement systémique. Le fumarate de diméthyle existe déjà sous un autre nom de spécialité pour le traitement de la sclérose en plaques. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les bouffées de chaleur et les troubles digestifs en début de traitement, ainsi que les lymphopénies. Les effets indésirables graves sont rares et sont ceux des immunomodulateurs : risque infectieux, cancers, leuco-encéphalopathies multifocales progressives, syndrome de Fanconi. Le fumarate de diméthyle n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale sévère et est contre-indiqué dans ces situations, ainsi que pendant la grossesse et l'allaitement, ou chez les patients présentant des troubles gastro-intestinaux graves. Il est conseillé de suivre la formule sanguine ainsi que les fonctions hépatiques et rénales pendant la durée du traitement. La prudence est conseillée en cas de prise concomitante d'autres traitements du psoriasis, de substances néphrotoxiques, d'alcool, ou de médicaments à marge thérapeutique étroite (si le patient présente des diarrhées induites par le fumarate de diméthyle) ([20.11.2018 – CBIP](#)).
- **Fumarate de diméthyle indiqué dans le traitement de la sclérose en plaques** (en Belgique : TECFIDERA®) : purpura thrombopénique immunologique et thrombopénie
Après examen des données disponibles dans EudraVigilance et dans la littérature concernant une association entre la thrombocytopénie et le fumarate de diméthyle, le PRAC a convenu que le RCP et la notice de TECFIDERA® devaient être mis à jour afin d'ajouter la thrombopénie en tant qu'effet indésirable avec une fréquence «peu fréquente». En outre, le PRAC a reconnu que la probabilité d'une relation de cause à effet entre le purpura thrombopénique immunologique et le fumarate de diméthyle n'était, à ce jour, pas suffisamment évidente que pour justifier des modifications du RCP et de la notice à ce stade. Toutefois, le titulaire de l'AMM doit continuer à surveiller ces événements dans le cadre des activités de routine de pharmacovigilance ([03-06.09.2018 – PRAC](#)).
- **Tacrolimus** (en Belgique : ADOPORT®▼, ADVAGRAF®, PROGRAFT®) : infection par hépatites virales
Après examen des données disponibles dans EudraVigilance et dans la littérature, ainsi que de la revue cumulative soumise par Astellas (titulaire de l'AMM du médicament original), le PRAC a décidé que les RCP des formulations systémiques de tacrolimus devaient être modifiés afin d'y inclure des mises en garde spéciales et des précautions d'emploi sur le risque accru d'infections par hépatites virales (par exemple, réactivation de l'hépatite B et C et infection de novo, ainsi que l'hépatite E, qui peuvent devenir chroniques) chez les patients sous tacrolimus ; la prévention et la gestion doivent être conformes aux orientations cliniques appropriées. Aucune modification de la notice pour le patient n'est jugée nécessaire compte tenu de l'avertissement sur les infections déjà mentionné ([29-31.10.2018 – PRAC](#)).
- **Teriflunomide** (en Belgique : AUBAGIO®▼) : dyslipidémie
Après avoir examiné les preuves disponibles dans EudraVigilance, la littérature, les essais cliniques et le bilan cumulatif fourni par Sanofi, le PRAC a décidé que le RCP et la notice d'AUBAGIO® devaient être mis à jour afin d'y inclure la dyslipidémie en tant qu'effet indésirable avec une fréquence «inconnue» ([01-04.10.2018 – PRAC](#)).

- **Alemtuzumab** (en Belgique : LEMTRADA®▼) : infection à cytomégalovirus (CMV)
Après examen des preuves disponibles dans EudraVigilance, la littérature, les essais cliniques et la revue cumulative effectuée par Sanofi, le PRAC a convenu que le RCP et la notice de LEMTRADA® devaient être mis à jour afin d'inclure l'infection à cytomégalovirus comme effet indésirable avec une fréquence « peu fréquente ». Le RCP doit aussi mentionner que la plupart des cas d'infection à CMV, y compris des réactivations de CMV sont survenus dans les deux mois suivant l'administration d'alemtuzumab. Avant le début du traitement, l'évaluation du statut immunitaire sérologique peut être envisagée conformément aux lignes directrices locales ([03-06.09.2018 – PRAC](#)).
- **Daclizumab** (en Belgique : ZYNBRITA®, plus disponible en Belgique : AMM retirée en mars 2018) : cas d'encéphalites auto immunes, y compris d'encéphalite à anticorps anti-récepteurs NMDA, rapportés plusieurs mois après l'arrêt du traitement
Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a été distribuée ([08.2018 – DHPC](#)).
- **Immunoglobulines humaines normales administrées par voie intraveineuse** : syndrome lupoïde et termes associés
Ayant examiné les éléments de preuve disponibles, y compris les points de vue du groupe de travail pour les produits sanguins du CHMP sur le signal de syndrome de type lupus et termes apparentés (lupus érythémateux cutané), le PRAC a convenu que le RCP des immunoglobulines humaines normales administrées par voie intraveineuse devait être mis à jour pour inclure le lupus érythémateux cutané parmi les effets indésirables avec une fréquence « indéterminée » ([09-12.07.2018 – PRAC](#)).
- **Brodalumab** (en Belgique : ▼KYNTHEUM®) : nouvelle spécialité
Le brodalumab est anticorps monoclonal dirigé contre les récepteurs de l'interleukine-17A, a pour indication le traitement des formes modérées à sévères de psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire). Ses principaux effets indésirables sont les mêmes que ceux de l'ustékinumab : arthralgie, myalgie, céphalées, fatigue, douleurs oropharyngées, nausées, diarrhées, sensibilité accrue aux infections et réactions au site d'injection. La maladie de Crohn active, une infection active ou la vaccination simultanée avec des vaccins vivants sont des contre-indications, tandis que pour l'ustékinumab, la maladie de Crohn est son indication principale. Des cas d'idées ou de comportements suicidaires ont été rapportés lors des études mais un lien causal n'a pas été établi. Des mesures additionnelles de minimisation des risques sont mises en place pour ce médicament ([09.07.2018 – CBIP](#)).

Médicaments antitumoraux

- **5-Fluorouracil** ▲ (en Belgique : FLURACEDYL® et FLUOROURACIL ACCORD HEALTHCARE®) et **capécitabine** ▲ (en Belgique : XELODA®, CAPECITABINE ACCORD, CAPECITABINE EG): recommandations en cas de déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD)
L'Institut national du cancer (INCa) et la Haute Autorité de Santé (HAS) ont publié en décembre 2018 des recommandations sur les modalités de recherche du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD) dans le cadre de chimiothérapies comportant des fluoropyrimidines. Pour détecter en pratique ce déficit, l'INCa et la HAS

recommandent une mesure de l'uracilémie. L'agence sanitaire française, ANSM, invite désormais les professionnels de la santé à appliquer ces recommandations nationales émises par l'INCa et la HAS ([18.12.2018 – ANSM](#) et [décembre 2018 – INCa](#)). L'attention des professionnels de la santé est attirée sur le fait que ces tests sont disponibles en Belgique, validés dans les laboratoires et pris en charge financièrement par l'INAMI. L'utilisation de ces tests avant l'instauration du traitement pourrait contribuer à réduire la toxicité des fluoropyrimidines.

- **Cladribine** Δ (en Belgique : MAVENCLAD $\text{\textcircled{R}}$ \blacktriangledown) : nouvelle spécialité
MAVENCLAD $\text{\textcircled{R}}$ comprimés est indiqué dans les formes très actives de sclérose en plaques récurrente (la cladribine était déjà disponible en usage parentéral comme antitumoral). Les contre-indications sont certaines infections (VIH, tuberculose, hépatite), l'immunodépression, une affection maligne évolutive, une insuffisance rénale modérée ou sévère, la grossesse et l'allaitement. Il est conseillé de surveiller le taux de lymphocytes, le risque infectieux, le risque d'affections malignes, et d'instaurer une contraception efficace jusqu'à au moins 6 mois après la dernière prise, aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont l'herpès buccal, le zona, la lymphopénie, les éruptions cutanées, l'alopecie. Le risque de formation de complexes avec d'autres médicaments justifie d'espacer la prise d'au moins 3 heures entre la cladribine et un autre médicament ([20.11.2018 – CBIP](#)).
- **Midostaurine** Δ (en Belgique : \blacktriangledown RYDAPT $\text{\textcircled{R}}$) : nouvelle spécialité
La midostaurine est un nouvel inhibiteur de récepteurs des tyrosines kinases, avec de multiples cibles dont la mutation FLT3 et KIT. Elle est indiquée dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée de l'adulte, avec mutation du gène FLT3, en association avec une chimiothérapie standard pour les phases d'induction et de consolidation, et ensuite en monothérapie en traitement d'entretien, pour les patients en rémission complète. La midostaurine est aussi indiquée en monothérapie dans le traitement de la mastocytose systémique agressive, de la mastocytose systémique associée à une hémopathie maligne, et de la leucémie à mastocytes. Les effets indésirables principaux sont ceux des anti-tumoraux. Dans les études, ce sont principalement des neutropénies fébriles, troubles digestifs et mucite qui ont été rapportés. D'autres effets indésirables mentionnés sont la dermatite exfoliatrice, des céphalées, pétéchies, des pneumopathies interstitielles ou inflammatoires, des modifications des tests biologiques (augmentation de la glycémie, de la bilirubine totale, des lipases, des ASAT et ALAT). La prudence est conseillée en cas de facteurs de risque d'allongement du QT, d'insuffisance cardiaque congestive ou de diminution de la fraction d'éjection ([09.10.2018 – CBIP](#)).
- **Ipilimumab** Δ (en Belgique : YERVOY $\text{\textcircled{R}}$ \blacktriangledown) : infection gastro-intestinale à cytomégalovirus
Après avoir examiné les éléments de preuve disponibles dans EudraVigilance et dans la littérature, le PRAC a conclu que le RCP du YERVOY $\text{\textcircled{R}}$ devait être mis à jour afin d'ajouter une mise en garde spéciale et précaution d'emploi. Il est désormais mentionné que des cas d'infection à cytomégalovirus/réactivation du cytomégalovirus ont été signalés, après la commercialisation du produit, chez des patients atteints de colite d'origine immunologique réfractaire aux corticostéroïdes. Un bilan infectieux des selles doit être effectué en cas de survenue d'une diarrhée ou d'une colite pour exclure une étiologie infectieuse ou autre. Le RCP de YERVOY $\text{\textcircled{R}}$ mentionne également que l'expérience issue des essais cliniques sur la prise en charge des diarrhées ou colites réfractaires aux corticostéroïdes est limitée. L'ajout d'un

autre agent immunosuppresseur aux corticostéroïdes doit être envisagé dans les cas de colite d'origine immunologique réfractaire aux corticoïdes, si d'autres causes sont exclues (y compris l'infection à cytomégalovirus/la réactivation du cytomégalovirus évaluée par PCR virale lors d'une biopsie, et toute autre étiologie virale, bactérienne et parasitaire). Au cours des essais cliniques, une dose unique d'infliximab 5 mg/kg était ajoutée sauf contre-indication. L'infliximab ne doit pas être utilisé en cas de suspicion de perforation gastro-intestinale ou de sepsis (voir le RCP de l'infliximab) ([03-06.09.2018 – PRAC](#)).

- **Avélumab** Δ (en Belgique : \blacktriangledown BAVENCIO $\text{\textcircled{R}}$ \blacktriangledown) : nouvelle spécialité
L'avélumab est un anticorps monoclonal humain qui a pour indication le traitement du carcinome à cellules de Merkel (carcinome cutané rare) métastasé chez l'adulte. Ses principaux effets indésirables sont de la fatigue, des douleurs articulaires, perte d'appétit, perte de poids, troubles gastro-intestinaux, rash, troubles hématologiques, dyspnée, toux, céphalées, vertiges, fièvre, œdème périphérique et réactions liées à la perfusion. La survenue de réactions immunologiques (pneumopathie, colite, hépatite, néphrite, pancréatite, endocrinopathies, neuropathies) a entraîné la mise en place de mesures de minimisation des risques ([21.08.2018 – CBIP](#)).
- **Ribociclib** Δ (en Belgique : \blacktriangledown KISQALI $\text{\textcircled{R}}$) : nouvelle spécialité
Le ribociclib est un nouvel inhibiteur des protéines kinases, qui a pour indication le cancer du sein localement avancé ou métastasé, chez la femme ménopausée, avec récepteurs hormonaux positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) négatifs. Il est utilisé en association avec un inhibiteur de l'aromatase. Le ribociclib est contre-indiqué en cas de risque d'allongement de l'intervalle QT ou de prise concomitante de médicaments augmentant ce risque. Ses effets indésirables principaux sont la dépression médullaire, céphalées, dorsalgies, fatigue, nausées, vomissements, diarrhées, constipation, alopecie, rashes, troubles de la fonction hépatique et hypophosphatémie. Le ribociclib est substrat et inhibiteur du CYP3A4 et inhibiteur de la P-gp ([21.08.2018 – CBIP](#)).
- **Dichlorure de radium-223** Δ (en Belgique : XOFIGO $\text{\textcircled{R}}$) : nouvelles restrictions d'utilisation dues à un risque accru de fracture et une tendance à une augmentation de la mortalité
L'AFMPS a envoyé une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) ([31.07.2018 – DHPC](#) et [18.07.2018 – AFMPS](#)).
- **Pembrolizumab** Δ (en Belgique : KEYTRUDA $\text{\textcircled{R}}$ \blacktriangledown) : restriction d'indication dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à la chimiothérapie à base de cisplatine
L'AFMPS a envoyé une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) ([09.07.2018 – DHPC](#)).
- **Atezolizumab** Δ (en Belgique : \blacktriangledown TECENTRIQ $\text{\textcircled{R}}$ \blacktriangledown) : restriction d'indication pour le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique chez les adultes considérés inéligibles à la chimiothérapie contenant du cisplatine
L'AFMPS a envoyé une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) ([09.07.2018 – DHPC](#)).
- **Céritinib** Δ (en Belgique : \blacktriangledown ZYKADIA $\text{\textcircled{R}}$) : nouvelle posologie recommandée d'initiation de traitement
La posologie recommandée d'initiation du traitement passe de 750 mg une fois par jour à jeun à 450 mg une fois par jour avec de la nourriture.

Ce changement de posologie est basé sur les résultats d'une étude d'optimisation de la dose pour la tolérance gastro-intestinale (étude ASCEND-8). Le profil de tolérance global de ZYKADIA® à la dose recommandée de 450 mg avec de la nourriture était cohérent avec celui de ZYKADIA® à la dose de 750 mg à jeun, excepté pour les effets indésirables gastro-intestinaux qui ont été réduits, tout en atteignant, à l'état d'équilibre, une exposition comparable. L'efficacité était similaire avec les deux posologies.

En accord avec l'agence sanitaire française (ANSM), Novartis, le titulaire de l'AMM de ZYKADIA®, a informé les professionnels de la santé de ce changement afin de prévenir un risque d'erreur médicamenteuse, dans l'attente de l'actualisation de la notice présente dans les boîtes de ZYKADIA® ([04.07.2018 – ANSM](#)).

En Belgique, la nouvelle posologie d'initiation de ZYKADIA® est présente dans le RCP et la notice publiés sur le site de l'AFMPS mais il ne peut pas être exclu que certaines boîtes contiennent encore une notice antérieure à la recommandation.

Dermatologie

- **Solutions kératolytiques contenant de l'acide salicylique et du collodion** (en Belgique : APORIL® et DUOFILM®) : ingestion accidentelle par des enfants
L'AFMPS a publié un Flash VIG-news afin d'alerter sur le risque d'ingestion accidentelle et de rappeler qu'en cas d'ingestion de tels produits, une prise en charge médicale est urgente ([28.11.2018 – AFMPS](#)).

Ophthalmologie

- **Fluorométholone** ⚠ (en Belgique : FLUACORT®, FML LIQUIFILM®, FLUCON®) : effets indésirables systémiques liés aux corticostéroïdes
Des effets indésirables systémiques liés aux corticostéroïdes peuvent survenir après un traitement ophtalmologique intensif ou prolongé avec des corticostéroïdes, chez les patients prédisposés, y compris les enfants et les patients traités par des inhibiteurs CYP3A4 (par exemple, le ritonavir et le cobicistat). Santé Canada a dès lors demandé que la notice du collyre canadien à base de fluorométholone mentionne que sa combinaison avec un inhibiteur du CYP3A4 (y compris le ritonavir et le cobicistat) doit être évitée, sauf si le bénéfice l'emporte sur le risque, auquel cas il convient de surveiller les patients pour des effets indésirables systémiques ([09.2018 – Santé Canada](#)).
- **Dexaméthasone, implant intravitréen** ⚠ (en Belgique : OZURDEX®▼) : particule de silicone détectée sur l'implant lors de contrôles
L'AFMPS a envoyé une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) ([28.09.2018 – DHPC](#)).
- **Ocriplasmine** ⚠ (en Belgique : JETREA®▼) : Pas de dilution avant l'injection de la nouvelle formulation Jetrea 0,375 mg/0,3 ml solution injectable
L'AFMPS a envoyé une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) ([22.08.2018 – DHPC](#)).
- **Cellules épithéliales cornéennes autologues** ⚠ (en Belgique : ▼ HOLOCLAR®▼) : nouvelle spécialité

▼Holoclar® est un médicament orphelin à base de cellules épithéliales cornéennes autologues amplifiées ex vivo et contenant des cellules souches. Il a pour indication le traitement des formes modérées à sévères de la déficience en cellules souches limbiques (responsables de la régénération de l'épithélium cornéen), causées par des brûlures oculaires chimiques ou thermiques. Son usage est réservé au milieu hospitalier ([09.07.2018 – CBIP](#)).

- **Tropicamide** ⚠ (en Belgique : MONOFREE TROPICAMIDE®, MYDRIACYL® et TROPICOL®) : usage détourné des gouttes oculaires
L'usage détourné des gouttes oculaires à base de tropicamide est un problème récent et en croissance ; il concerne surtout les toxicomanes, en particulier les héroïnomanes. L'abus de tropicamide par voie intraveineuse mène à de graves problèmes de santé. Face à une demande d'une prescription de tropicamide, il est donc conseillé de s'assurer qu'il ne s'agisse pas d'un usage détourné, et, en cas de délivrance, de vérifier l'authenticité de la prescription ([09.07.2018 – CBIP](#)).

Oto-rhino-laryngologie

- **Ibuprofène+pseudoéphédrine** (en Belgique : SINUPHENE®) : nouvelle spécialité
Selon son RCP, SINUPHENE® est indiqué dans le traitement symptomatique de la rhinosinusite aiguë, associée à des céphalées et/ou de la fièvre, chez les adultes et adolescents à partir de 15 ans. L'ibuprofène et la pseudoéphédrine exposent, même à doses thérapeutiques, aux effets indésirables connus des AINS (anti-inflammatoire non stéroïdiens) et vasoconstricteurs: saignements gastro-intestinaux, risque cardiovasculaire (infarctus et AVC), insuffisance rénale pour l'ibuprofène, et hypertension, arythmies, pustulose exanthématique aiguë généralisée, convulsions, psychose et hallucinations pour la pseudoéphédrine. Comme pour toute association fixe, il n'est pas possible d'adapter séparément la dose d'un des composés, ce qui pose problème vu les variabilités individuelles de tolérance. Le patient peut aussi ne pas être conscient que cette association contient un AINS et en prendre par ailleurs, avec un risque de surdosage. Les contre-indications et interactions médicamenteuses sont celles des deux molécules et sont nombreuses ([10.12.2018 – CBIP](#)).
- **Xylométazoline** (en Belgique : NASA RHINATHIOL®, NASASINUTAB®, OTRIVINE®, RHINIVEX®, XYLOMARIS®, XYLOMETAZOLINE EG® et dans l'association avec l'ipratropium OTRIVINE DUO®) : arythmie ventriculaire grave chez des patients atteints du syndrome QT long
Après examen des données disponibles dans EudraVigilance et dans la littérature, le PRAC a convenu que le RCP et la notice des médicaments à base de xylométazoline devaient être mis à jour, en tenant compte du texte déjà existant, afin d'y inclure des mises en garde spéciales et des précautions d'emploi pour les patients atteints du syndrome du QT long qui peuvent présenter un risque accru d'arythmie ventriculaire grave ([29-31.10.2018 – PRAC](#)).

Anesthésie

- **Kétamine** (en Belgique : KETALAR®) : risque d'atteintes uro-néphrologiques, endocriniennes et hépatiques graves lors d'utilisations prolongées et/ou à doses élevées

Dans des contextes d'utilisation prolongée et/ou répétée de kétamine (dont utilisation dans des indications hors-AMM) et en cas d'abus ou de mésusage les effets suivants ont été rapportés :

- Atteintes uro-néphrologiques telles que hématurie, insuffisance rénale aiguë, cystite non infectieuse, cystite interstitielle (syndrome de la vessie douloureuse) et atteinte rénale liée à une obstruction haute (hydronéphrose).
- Atteintes endocriniennes telles que des augmentations de la cortisolémie ou de la prolactinémie. Un suivi biologique peut être nécessaire.
- Atteintes hépatiques, notamment cholestatiques de type cholangite, pouvant être sévères. Dans certains cas ces atteintes ont conduit à des transplantations hépatiques.

L'arrêt du traitement devra être envisagé en cas de perturbation du bilan hépatique ([07.11.2018 – ANSM](#)).

- **Propofol** (en Belgique : DIPRIVAN®, PROPOFOL B.BRAUN® et PROPOLIPID®) : [rappel sur le syndrome de perfusion](#)

L'agence française ANSM a été informée de deux cas de syndrome de perfusion du propofol, tous les deux d'issue fatale, survenus à 1 mois d'intervalle dans un service de réanimation. Le syndrome de perfusion du propofol est un effet rare et connu lors de son utilisation pour la sédation en Unités de soins intensifs. Cependant, la survenue rapprochée de ces deux cas d'issue fatale, conduit l'ANSM, en lien avec la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) et le Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques (GFRUP) à sensibiliser les anesthésistes-réanimateurs et médecins intensivistes-réanimateurs sur ce syndrome, ses facteurs de risques et sa prise en charge. Ces informations sont publiées sur le site de l'ANSM ([26.09.2018 – ANSM](#)).

Médicaments divers

- **Nuzinersen** (en Belgique : ▼ SPINRAZA®) : [nouvelle spécialité](#)
SPINRAZA® est un médicament orphelin indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q', une maladie génétique neuromusculaire, congénitale et souvent mortelle. Jusqu'à présent, le traitement visait à soulager les symptômes et soutenir les fonctions vitales (p.ex. assistance respiratoire) ([09.09.2018 - CBIP](#)).
- **Solutions pour perfusion à base d'hydroéthylamidon** : [nouvelles mesures visant à renforcer les restrictions existantes en raison d'un risque accru d'atteinte rénale et de mortalité chez les patients présentant un état critique ou un sepsis](#)
L'AFMPS a envoyé une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) ([03.08.2018 – DHPC](#)).
- **Nusinersen** (en Belgique : ▼ SPINRAZA®) : [hydrocéphalie communicante non liée à une méningite ou à une hémorragie](#)
L'AFMPS a envoyé une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) ([07.2018 – DHPC](#)).

Matériovigilance

- **Implant oculaire Raindrop Near Vision Inlay** du fabricant Revision Optics : [opacification de la cornée](#)

L'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) a été informée d'un taux très élevé d'opacification de la cornée (corneal haze) associée à l'utilisation du dispositif Raindrop Near Vision Inlay fabriqué par Revision Optics. Ce dispositif peut également avoir été commercialisé par les fabricants RVO 2.0 et Optics Medical. Cet implant est destiné aux patients souffrant de presbytie.

L'autorité américaine, la Food and Drug Administration (FDA), a publié un [message de sécurité](#) conseillant de ne plus implanter ce produit et recommande un suivi régulier des patients implantés. Le fabricant de ce produit a cessé ses activités. Ce produit a été distribué en Europe au moins dans les pays suivants : France, Irlande, Pays-Bas, République tchèque, Royaume-Uni, Slovaquie. Nous n'avons aucune information confirmant que ce produit ait été distribué en Belgique, mais, étant donné la libre circulation des dispositifs médicaux sur le territoire européen, il est possible que ce produit ait été vendu et implanté en Belgique.

Les incidents avec des dispositifs médicaux doivent être notifiés par les médecins à l'AFMPS. La notification d'incidents peut se faire via https://www.afmps.be/fr/professionnel_de_la_sante.

VIG-news

Pour toutes vos questions et suggestions :

adversedrugreactions@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.

ADR: Adverse Drug Reaction
AGEP: Acute generalized exanthematous pustulosis (pustulose exanthématique aiguë généralisée)
AFMPS: agence fédérale des médicaments et des produits de santé
AINS: anti-inflammatoire non stéroïdiens
AMM: Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (autorité compétente en matière de médicaments en France)
ASS: analogue de la somatostatine
BE: commercialisé en Belgique
BPCO: Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
CBIP: Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique, asbl
CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité pour les Médicaments à usage Humain)
CMV: Cytomégalo Virus
CSI: Corticostéroïde à inhaler
CYP: Cytochrome P450
DHPC: Direct Healthcare Professional Communication (communication directe aux professionnels de la santé)
DPD: Dihydropyrimidinedehydrogénase
DRESS: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EDQM: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé
EMA: European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)
FDA: Food and Drug Administration des Etats-Unis
GFRUP: Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques
HAS: Haute Autorité de Santé
HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
INAMI:
INCa: Institut national du cancer
LABA: β_2 -mimétique à longue durée d'action
LAMA: anticholinergique à longue durée d'action
Lareb: Centre de Pharmacovigilance des Pays-Bas
NDMA: N-nitrosodiméthylamine
MAH: Marketing Authorisation Holder, titulaire d'autorisation de mise sur le marché
NET: nécrolyse épidermique toxique
PEG: polyéthylène glycol
P-gp: Glycoprotéine P
PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
RCP: Résumé des Caractéristiques du Produit
SCAR: Serious Cutaneous Adverse Reaction
SFAR: Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
SIST: Safe Implementation of treatments in stroke
SRLF: Société de Réanimation de Langue Française
SSJ: Syndrome de Stevens-Johnson
VIH: virus de l'immunodéficience humaine
▼: « black triangle drug » (= médicament à base d'un nouveau principe actif ou nouveau médicament biologique, pour lequel une

Vos médicaments et produits de santé, notre préoccupation

Editeur responsable : Xavier De Cuyper, Administrateur général de l'AFMPS
www.afmps.be - Copyright©2019-AFMPS

