

Pharmacovigilance

Pharmacovigilance active

Les médecins, pharmaciens, dentistes, infirmiers et accoucheurs 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 [sur notre site web](#).

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.

Afin d'être tenu au courant des dernières actualités, vous pouvez consulter la rubrique Actualité de l'AFMPS, accessible sur [la page d'accueil du site internet de l'AFMPS](#).

Afin d'attirer l'attention des professionnels de la santé sur certaines particularités de groupes de médicaments et réduire ainsi le risque d'erreurs médicamenteuses et d'effets indésirables, **le Centre belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP, asbl) a mis à jour le Répertoire commenté des médicaments en y ajoutant un symbole "⚠" accompagné d'une courte explication** (risques d'erreur de prescription liée aux différentes formes ou différents dispositifs d'administration existant pour ce médicament, marge thérapeutique toxique étroite, etc.).

Dans le cadre de la prescription en dénomination commune internationale (DCI), plusieurs groupes de médicaments ont été désignés comme médicaments "no switch". Pour ceux-ci, il n'est pas recommandé de passer d'une spécialité à l'autre ("switcher") pendant le traitement, que ce soit entre médicaments originaux, d'un générique à un original, d'un original à un générique ou entre médicaments génériques. Cette approche est proposée pour les médicaments ayant une marge thérapeutique-toxique étroite et pour quelques autres groupes de médicaments. Si un "switch" doit malgré tout avoir lieu en cours de traitement pour les médicaments de ces groupes, ce switch doit être réalisé avec prudence et en accord avec le médecin.

Dans le vig-news, le symbole "⚠" sera dès à présent repris à droite des médicaments « no switch ».

Pour toutes vos questions et suggestions, n'hésitez pas à nous contacter : adversedrugreactions@afmps.be.

Pharmacovigilance

Pharmacovigilance active

Sélection de communiqués récents de pharmacovigilance

Système cardio-vasculaire

- **Sacubitril/valsartan** (BE : ▼ENTRESTO®) : nouvelle spécialité
- **Vernakalant** (BE : ▼BRINAVESS®▼) : nouvelle spécialité
- **Acide acétylsalicylique/atorvastatine/ramipril** (BE : ▼TRINOMIA®) : nouvelle spécialité
- Statines et *rupture musculaire*
- **Lévosimendan** (BE : ▼SIMDAX®) : nouvelle spécialité
- **Alirocumab** (BE : ▼PRALUENT®) et **évolocumab** (▼REPATHA®) : nouvelles spécialités
- **Riociguat** (BE : ADEMPAS®) : nouvelle contre-indication en cas d'hypertension pulmonaire associée à une pneumonie interstitielle idiopathique (HTP-PII)
- **Clévidipine** (BE : CLEVIPREX®) : nouvelle spécialité

Sang et coagulation

- **Efmoroctocog alfa** (BE : ▼ELOCTA®) : nouvelle spécialité
- **Edoxaban** (BE : ▼LIXIANA®▼) : nouvelle spécialité
- **Eltrombopag** (BE : REVOLADE®▼) et risque d'*hépatotoxicité sévère*

Système gastro-intestinal

- **Lopéramide** (BE : IMODIUM®, IMODIUM DUO®, TRANSITYL® et génériques) : signal de *troubles cardiaques sévères* en cas d'abus ou de mésusage
- **Nétupitant + Palonosétron** (BE : ▼AKYNZEO®) : nouvelle spécialité

Système respiratoire

- Médicaments vasoconstricteurs par voie nasale, utilisés en cas de rhume : recommandations de l'AFMPS
- **Mépolizumab** (BE : ▼NUCALA®) : nouvelle spécialité

Système hormonal

- **Albiglutide** (BE : ▼EPERZAN®) et signal d'*insuffisance rénale aigue*
- Corticostéroïdes nasaux : passage au statut OTC
- inhibiteurs du SGLT2 utilisés dans le traitement du diabète et risque d'*amputation des orteils*

Gynéco-obstétrique

- **Lévonorgestrel**, système de diffusion intra-utérin (BE : ▼JAYDESS®, KYLEENA®▼, LEVONORTIS®▼, LEVOSERT®▼, MIRENA®) : signal d'*anxiété, de crise de panique, de changement d'humeur, de troubles du sommeil et d'agitation*
- **Acétate d'ulipristal** (BE : ELLAONE®) : registre des grossesses et surveillance post commercialisation
- Contraceptifs hormonaux et risque de *dépression*
- **Lévonorgestrel**, système de diffusion intra-utérin (BE : ▼JAYDESS®, KYLEENA®▼, LEVONORTIS®▼, LEVOSERT®▼, MIRENA®) : mise à jour sur le risque de *perforation utérine* avec les contraceptifs intra-utérins

- **Lévonorgestrel**, **contraception hormonale d'urgence** (BE : NORLEVO®, POSTINOR®, LEVODONNA®) : nouvelle recommandation pour les utilisatrices d'inducteurs enzymatiques hépatiques

Système uro-génital

- **Tolvaptan** (BE: ▼JINARC®▼) : nouvelle spécialité

Douleur et fièvre

- **Tramadol** en gouttes pour usage oral (BE : CONTRAMAL®, DOLZAM®, TRADONAL®) et erreurs médicamenteuses

Pathologies ostéo-articulaires

- **Leflunomide**, (BE : ARAVA®▼ et génériques), **Teriflunomide** (BE : ▼AUBAGIO®▼) : signal de *niveau de calcium ionisé faussement diminué*
- **Colchicine**▲ et risque de surdosage grave

Système nerveux

- **Méthylphénidate** (BE : RILATINE®▼, MEDIKINET®▼, EQUASYM®▼, CONCERTA®▼ et génériques) et *retard de croissance*
- **Lévétiracetam**▲ 100mg/ml en solution buvable (BE : KEPRA®▼ et génériques) et risque d'erreurs médicamenteuses associées à un surdosage
- **Gabapentine**▲ (BE : NEURONTIN®) et risque de *problèmes respiratoires graves*
- **Antipsychotiques atypiques** et évaluation du risque potentiel de *rétention urinaire*
- **Antipsychotiques atypiques** et risque potentiel d'*apnée du sommeil*
- **Antidépresseurs** et risque potentiel de *trouble oculaire grave*

Infections

- **Amoxicilline** (BE : CLAMOXYL®, FLEMOXIN® et génériques) : rectification de la posologie chez les patients hémodialysés
- **Quinolones et fluoroquinolones** : démarrage d'une réévaluation européenne
- **Association elbasvir + grazoprévir** (BE : ▼ZEPATIER®) et **association sofosbuvir + velpatasvir** (BE : ▼EPCLUSA®) : nouvelles spécialités
- **Médicaments antiviraux à action directe utilisés dans le traitement de l'hépatite C** : risque de réactivation de l'hépatite B
- **Association fixe d'emtricitabine + ténofovir** (BE : ▼DESCOVY®) : nouvelle spécialité
- **Cobicistat** (BE : ▼REZOLSTA®, ▼GENVOYA®, ▼STRIBILD®▼) **et ritonavir** (BE : NORVIR®, KALETRA®, ▼VIEKIRAX®) **en association avec un stéroïde** : risque d'effets indésirables systémiques du stéroïde

Immunité

- **Leflunomide** (BE : ARAVA®▼ et génériques) et **Teriflunomide** (BE : AUBAGIO®) : signal de niveau de calcium ionisé faussement diminué
- **Interféron bêta** (BE : AVONEX®, BETAFERON®, REBIF®) : évaluation du risque potentiel d'*hypertension artérielle pulmonaire*
- **Loratadine** (BE : CLARITINE®, RUPTON® et génériques ; et dans l'association CLARINASE®) : absence d'*anomalie du rythme cardiaque* et d'*allongement de l'intervalle QT*
- **Aprémilast** (BE : ▼OTEZLA®) : nouvelles recommandations importantes concernant les idées et comportements suicidaires

- **Etanercept** (BE : ENBREL®▼) : évaluation du risque d'effets néfastes pour l'enfant à naître associés au traitement de la mère par ENBREL®

Médicaments antitumoraux

- **Docétaxel**⚠ (BE : TAXOTERE® et génériques): cas d'*entérocolites d'issue fatale*
- **Cobimetinib**⚠ (BE : COTELLIC®) : importantes mises en garde additionnelles sur l'*hémorragie* et la *rhabdomyolyse*
- **Témazolomide**⚠ (BE : TEMODAL® et génériques) : signal de *méningoencéphalite herpétique*
- **Trastuzumab** (BE : HERCEPTIN®) : Rappel de l'importance des conseils sur la surveillance cardiaque
- **Nivolumab** (BE : ▼OPDIVO®▼) et **pembrolizumab** (BE : ▼KEYTRUDA®▼): signal de *rejet de transplantation cardiaque*
- **Tramétinib**⚠ (BE : ▼MEKINIST®) : nouvelle spécialité
- **Pazopanib**⚠ (BE : VOTRIENT®) : risque de *tératogénèse* médiée par l'homme
- Chimiothérapie pendant l'*enfance/adolescence* et effets indésirables à long terme
- **Osimertinib**⚠ (BE : ▼TAGRISSO®) : nouvelle spécialité
- **Céritinib**⚠ (BE : ▼ZYKADIA®) : nouvelle spécialité
- **Panobinostat**⚠ (BE : ▼FARYDAK®▼) : nouvelle spécialité
- Cytostatiques oraux : révision des informations dans le RCP et la notice patients concernant la sécurité d'utilisation
- **Vismodegib**⚠ (BE : ▼ERIVEDGE®▼) : risque de *fusion prématurée irréversible des épiphyses* chez les enfants
- **Carfilzomib**⚠ (BE : ▼KYPROLIS®) : nouvelle spécialité
- **Vémurafénib**⚠ (BE : ZELBORAF®) : évaluation du risque potentiel d'effets indésirables sur la moelle osseuse
- **Méthotrexate**⚠ par voie orale (BE : LEDERTREXATE®) : *décès* liés à des erreurs de prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire
- **Blinatumomab** (BE : ▼BLINCYTO®) : risque de *pancréatite*
- **Lénalidomide**⚠ (BE : ▼REVLIMID®▼) : nouvelles recommandations importantes concernant la *réactivation virale*
- **Lévétiracétam**⚠ (BE : KEPPRA®▼ et génériques) et **méthotrexate**⚠ (BE : EMTHEXATE®, LEDERTREXATE®, METOJECT® et génériques) : évaluation du risque possible d'*interaction médicamenteuse*
- **Fulvestrant**⚠ (BE : FASLODEX®) : risque de modification inutile du traitement en raison d'un taux faussement élevé d'œstradiol
- **Idelalisib**⚠ (BE : ▼ZYDELIG®) : recommandations actualisées sur la base des conclusions d'une réévaluation des données de sécurité

Vitamines, Minéraux et Toniques

- Spécialités à base de fluor (BE : FLUOR® et Z-FLUOR®) : restriction des indications aux enfants de plus de six mois
- Vitamine B6 et neuropathie

Dermatologie

- **Chlorhexidine gluconate**: *réactions allergiques graves*
- **Rétinoïdes oraux** (BE : isotrétinoïne ROACCUTANE®▼ et génériques ; trétinoïne: VESANOID®, et acitrétine: NEOTIGASON®) : *dysfonction érectile*

Anesthésie

- **Kétamine** (BE : KETALAR®) : inscription sur la liste des stupéfiants en France des préparations injectables à base de kétamine à compter du 24 avril 2017
- **Anesthésiques généraux et sédatifs** : possibles effets négatifs sur les jeunes enfants et les fœtus

Agents de diagnostic

- **Agents de contraste à base de gadolinium** (BE : ARTIREM® (acide gadotérique), DOTAREM® (gadotérate de méglumine), GADOVIST® (gadobutrol), MAGNEVIST® (gadopentétate de diméglumine), MULTIHANCE® (gadobénate de diméglumine), OMNISCAN® (gadodiamide), PRIMOVIST® (gadodexate disodique), PROHANCE® (gadotéridol)) : *résidus dans le cerveau*

Médicaments divers

- Association d'**ivacaftor** et de **lumacaftor** (BE : ▼ORKAMBI®) : nouvelle association
- **Liraglutide** (BE : ▼SAXENDA®) : nouvelle spécialité
- **Éliglustat** (BE : ▼CERDELGA®▼) : nouvelle spécialité

Matériorigilance

- Circulaire « lits d'hôpitaux »

Abréviations

AFMPS : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
ADHD : Attention-Deficit Hyperactivity Disorder
ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase
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)
ALT : Alanine Aminotransférase
ARN : Acide Ribonucléique
AST : Aspartate Aminotransférase
BE : commercialisé en Belgique
BfArM : Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (autorité compétente en matière de médicaments en Allemagne)
BRAF : proto-oncogene protéine B-raf
CBIP : Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique, ASBL
CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator
CMH : Commission pour les Médicaments à usage Humain
CYP : Cytochrome P450
DCI : Dénomination Commune Internationale
DHPC : Direct Healthcare Professional Communication
DOAC : Direct Oral Anticoagulant
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
EMA : European Medicines Agency
EP : Embolie Pulmonaire
FDA : Food and Drug Administration des Etats-Unis
FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
HAS : Haute Autorité de Santé en France
HTP-PII : Hypertension Pulmonaire associée à Pneumonie Interstitielle Idiopathique
IECA : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine
IMC : Indice de Masse Corporelle
Lareb : Centre de Pharmacovigilance des Pays-Bas
LDL : Low Density Lipoprotein
LSN : Limite Supérieure de la Normale
MEK : Mitogen-activated Extracellular-signal-regulated Kinase (appelée également MAP2K, MAPKK)
MHRA : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (autorité compétente en matière de médicaments au Royaume-Uni)
MTA : Multimodal Treatment Study
NK1 : Neurokinin 1
NOAC : Novel (non-vitamin K) Oral Anticoagulants
OTC : Over the counter
PTI : Purpura Thrombopénique Immunologique
P-gp : Glycoprotéine P
PCSK9 : Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9
PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RMA : Additional Risk Minimisation Activities
RMP : Risk Management Plan
SGLT2 : Sodium-Glucose cotransporter 2
SIU : Systèmes Intra-Utérins
TAF : Ténofovir Alafénamide
TVP : Thrombose Veineuse Profonde
UE : Union Européenne
VEMS : Volume Expiratoire Maximal Seconde
VHC : Virus de l'Hépatite C
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
5HT3 : 5-hydroxytryptamine type 3

▼ : "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 trois premières années qui suivent la commercialisation.)

Pour toutes vos questions et suggestions : adversedrugreactions@afmps.be
Si vous ne souhaitez plus recevoir ce bulletin d'information, il vous suffit d'envoyer un courriel à cette adresse.

A propos du Vig-news

Le Vig-news est une newsletter électronique 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 1^{er} 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.

www.afmps.be - Copyright © AFMPS

Editeur responsable : Xavier De Cuyper, Administrateur général de l' AFMPS

Pharmacovigilance

Pharmacovigilance active

Sélection de communiqués récents de pharmacovigilance

Système cardio-vasculaire

- **Sacubitril/valsartan** (en Belgique : ▼ENTRESTO®) : nouvelle spécialité
Le complexe sodique sacubitril/valsartan est une association de sacubitril et de valsartan, qui a pour indication le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique avec diminution de la Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche (FEVG < 35%). Le sacubitril est un inhibiteur de la néprilysine, une enzyme qui dégrade les peptides natriurétiques. L'inhibition de la néprilysine entraîne une inhibition de la libération de la rénine et de l'aldostérone, une diminution de la pression artérielle, une vasodilatation et une augmentation de la diurèse. Sous cette forme de complexe, le valsartan a une biodisponibilité supérieure à celle du valsartan en préparation monocomposée, ce qui explique la plus faible dose. Les effets indésirables et les précautions d'utilisation du complexe sacubitril/valsartan sont ceux des sartans (entre autres hypotension, troubles gastro-intestinaux, dysgueusie, hyperkaliémie, rash, angioedème, insuffisance rénale); le sacubitril expose en outre à un risque supplémentaire d'hypotension et d'angioedème. Les contre-indications sont celles des sartans (grossesse, hyperkaliémie, sténose bilatérale des artères rénales ou sténose sur rein unique) ainsi que les antécédents d'angioedème et l'utilisation concomitante d'un Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine (IECA). L'utilisation concomitante d'aliskirène est déconseillée et est contre-indiquée en cas de diabète ou d'insuffisance rénale. En raison du risque élevé d'angioedème, il est recommandé d'attendre au moins 36 heures après l'arrêt d'un IECA avant de débiter la prise du sacubitril/valsartan ([17.11.2016 – CBIP](#)).
- **Vernakalant** (en Belgique : ▼BRINAVESS®▼) : nouvelle spécialité
Le vernakalant est un antiarythmique à usage intraveineux qui a pour indication la conversion rapide de la fibrillation auriculaire d'installation récente (< 7 jours) en rythme sinusal (*rhythm control*) et qui agit en prolongeant la période réfractaire auriculaire. Les principaux effets indésirables du vernakalant consistent en des paresthésies, des hypotensions et des effets arythmogènes (entre autres bradycardie, allongement de l'intervalle QT). Le vernakalant doit dès lors être administré sous monitoring cardiaque continu. On ne dispose pas de données quant à un impact du vernakalant sur la mortalité et les complications de la fibrillation auriculaire ([17.11.2016 – CBIP](#)).
- **Acide acétylsalicylique/atorvastatine/ramipril** (en Belgique : ▼TRINOMIA®) : nouvelle spécialité
L'indication reprise dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de Trinomia® est la prévention secondaire des accidents cardio-vasculaires chez les patients contrôlés de façon adéquate avec chacun des composants individuels ([17.10.2016 – CBIP](#)).
- **Statines et rupture musculaire**
Dix à quinze pourcent des utilisateurs de statines développent des effets indésirables musculo-squelettiques liés aux statines, ces effets variant de crampes musculaires temporaires ou de myalgie à une rhabdomyolyse grave et potentiellement mortelle. Jusqu'à présent, l'association entre le traitement par les statines et la rupture musculaire n'avait pas été décrite dans la littérature mais les données du centre néerlandais de pharmacovigilance (Lareb) suggèrent une association possible entre la rupture musculaire et l'utilisation de statines. Quinze cas de rupture musculaire associés à l'utilisation de statine ont été identifiés dans la base de données. La rupture musculaire s'est produite après des mois d'utilisation de statines, chez les hommes aussi bien que chez les femmes. Bien qu'il ne soit pas toujours possible d'exclure que des médicaments ou une activité concomitants aient contribué à l'apparition d'une rupture musculaire, pour plusieurs patients, l'effet indésirable avait été observé lors de tâches quotidiennes. Les données du Lareb ont servi de base à une publication dans le British

Journal of Clinical Pharmacology¹. Les médecins et les patients doivent être conscients que l'utilisation de statines peut conduire non seulement aux effets indésirables musculo-squelettiques connus mais aussi à la rupture musculaire ([03.10.2016 – Lareb](#)).

- **Lévosimendan** (en Belgique : ▼SIMDAX®) : nouvelle spécialité
Le lévosimendan exerce un effet inotrope positif et possède des propriétés vasodilatatrices, tout comme la milrinone. Le lévosimendan a pour indication « le traitement de courte durée de l'insuffisance cardiaque aiguë décompensée sévère chronique ne répondant pas aux traitements conventionnels » ([15.09.2016 – CBIP](#)).
- **Alirocumab** (en Belgique : ▼PRALUENT®) et **évolocumab** (▼REPATHA®) : nouvelles spécialités
Premiers représentants d'une nouvelle classe d'hypolipémiants, les inhibiteurs de la PCSK9, l'alirocumab et l'évolocumab sont des anticorps monoclonaux dirigés contre la PCSK9, une enzyme impliquée dans la régulation des récepteurs hépatiques du LDL-cholestérol. Ces médicaments ont pour indication « l'hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire: en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres hypolipémiants chez les patients ne pouvant atteindre leur objectif de LDL-cholestérol, sous statine à dose maximale tolérée ou seul ou en association à d'autres hypolipémiants chez les patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées. ». L'évolocumab a aussi pour indication « le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote ». Les inhibiteurs de la PCSK9 sont administrés par voie sous-cutanée à raison d'une injection toutes les deux semaines (parfois 1x par mois pour l'évolocumab). Les principaux effets indésirables rapportés consistent en des réactions au site d'injection et des infections des voies respiratoires ([15.09.2016 – CBIP](#)).
- **Riociguat** (en Belgique : ADEMPAS®) : nouvelle contre-indication en cas d'hypertension pulmonaire associée à une pneumonie interstitielle idiopathique (HTP-PII)
Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) a été distribuée ([04.07.2016 – DHPC](#)).
- **Clévidipine** (en Belgique : CLEVIPREX®) : nouvelle spécialité
La clévidipine est un antagoniste du calcium de la classe des dihydropyridines à usage intraveineux qui a pour indication la diminution de la tension artérielle dans un contexte péri-opératoire. Les effets indésirables de la clévidipine sont ceux des autres dihydropyridines (surtout vasodilatation périphérique, hypotension et tachycardie réflexe) ([16.06.2016 – CBIP](#)).

Sang et coagulation

- **Efmoroctocog alfa** (en Belgique : ▼ELOCTA®) : nouvelle spécialité
L'efmoroctocog alfa est un analogue biosynthétique du facteur de coagulation VIII à demi-vie prolongée pour la prophylaxie et le traitement des hémorragies dans l'hémophilie A ([17.11.2016 – CBIP](#)).
- **Edoxaban** (en Belgique : ▼LIXIANA®▼) : nouvelle spécialité
L'édoxaban est un anticoagulant oral direct (DOAC, Direct Oral Anticoagulant), auparavant appelé Novel (non-vitamine K) Oral Anticoagulants (NOAC). Il s'agit d'un inhibiteur du facteur Xa, tout comme le rivaroxaban et l'apixaban. L'édoxaban a pour indication la prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire non valvulaire chez des patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque ainsi que le traitement et la prévention secondaire de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP).
La posologie recommandée est de 60 mg par jour en une seule prise (en cas de TVP ou d'EP, après administration pendant au moins 5 jours d'une héparine). Comme pour les autres inhibiteurs du facteur Xa, les principaux effets indésirables de l'édoxaban consistent en des hémorragies, une anémie,

¹ Ekhardt C, de Jong L, Gross-Martirosyan L, van Hunsel F. Muscle rupture associated with statin use. Br J Clin Pharmacol. 2016 Aug;82(2):473-7.

des troubles digestifs et une élévation des enzymes hépatiques. L'insuffisance hépatique est une contre-indication et la prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale. L'édoxaban est un substrat de la P-gp ([17.10.2016 – CBIP](#)).

▪ **Eltrombopag** (en Belgique : REVOLADE®▼) et risque d'hépatotoxicité sévère

Une analyse systématique de la base de données cliniques tirées des différentes études et de la base de données d'innocuité post-commercialisation menée par Novartis Pharma Canada inc. a mis en évidence 2 cas répondant aux critères de la loi de Hy (lésion hépatique médicamenteuse sévère) chez des patients adultes atteints de purpura thrombopénique immunologique (PTI) chronique et 3 autres cas ont été identifiés chez des patients traités pour d'autres indications non approuvées. L'élévation des valeurs de laboratoire s'est produite au cours des 3 mois suivant le début du traitement et dans les 5 cas, l'événement s'est résolu après l'arrêt de REVOLADE®. En outre, au cours des essais cliniques menés chez des patients souffrant d'une infection chronique par le VHC (Virus de l'Hépatite C), 11 patients traités par REVOLADE® (1 %) ont présenté une lésion hépatique d'origine médicamenteuse. La monographie canadienne du produit de REVOLADE® a été mise à jour afin de refléter le risque d'hépatotoxicité sévère (c'est-à-dire de l'hépatotoxicité sévère et, potentiellement, des lésions hépatiques mortelles) dans la section existante d'Hépatotoxicité sous « Mises en gardes et précautions » ainsi que dans la section des effets indésirables. De plus, une limite supérieure de l'élévation d'ALT (Alanine Aminotransférase) chez les patients présentant un taux élevé d'ALT au départ a été ajoutée de sorte à interdire la poursuite du traitement chez les patients souffrant d'une maladie hépatique préexistante, conformément aux critères d'arrêts des essais pivots menés dans les indications approuvées. Il est recommandé de doser l'ALT, l'AST (Aspartate Aminotransférase) et la bilirubine sériques avant d'entreprendre le traitement par REVOLADE®, toutes les 2 semaines durant la phase d'ajustement posologique, puis 1 fois par mois lorsque la dose stable est établie. Le traitement devrait être interrompu si les concentrations d'ALT :

- augmentent jusqu'à représenter 3 fois ou plus la limite supérieure de la normale (LSN) chez des patients affichant une fonction hépatique normale
- ou
- augmentent jusqu'à représenter 3 fois ou plus les concentrations initiales, ou plus de 5 fois la LSN, en prenant en compte le chiffre le plus bas, chez des patients affichant une hausse des transaminases avant le traitement et si elles :
 - o grimpent progressivement,
 - ou
 - o demeurent élevées pendant 4 semaines ou plus,
 - ou
 - o sont accompagnées de hausses des concentrations de bilirubine conjuguée,
 - ou
 - o s'accompagnent de symptômes cliniques évoquant une lésion hépatique ou de signes de décompensation hépatique.

Ces informations sont reprises dans le RCP belge de REVOLADE® ([25.08.2016 – Santé Canada](#)).

Système gastro-intestinal

▪ **Lopéramide** (en Belgique : IMODIUM®, IMODIUM DUO®, TRANSITYL® et génériques) : signal de *troubles cardiaques sévères en cas d'abus ou de mésusage*

A la suite d'une publication de la Food and Drug Administration des États-Unis (FDA) concernant des troubles cardiaques sévères associés à la lopéramide, principalement lié à un abus ou un mésusage, un signal d'un syndrome de QT long et de torsades de pointes a été identifié par Chypre. Le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) a examiné les éléments de preuve disponibles dans la littérature et les rapports de cas dans EudraVigilance. Compte tenu des 54 cas signalés depuis janvier 2016, dont 12 pour lesquels la causalité n'a pas pu être exclue, le PRAC a demandé au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du produit de référence de la lopéramide (IMODIUM®) de fournir un bilan cumulatif de tous Les cas de torsade de pointes / QT long associés à un dosage élevé du produit, y compris les cas d'abus et de mésusage, ainsi que toutes les données pertinentes provenant de rapports spontanés, d'essais cliniques et de publications. En outre, le titulaire de l'AMM a dû fournir une évaluation de la plausibilité biologique d'une éventuelle association et une évaluation comparative de l'incidence des cas signalés dans l'UE et aux États-Unis ([04-08.07.2016 – PRAC](#)). Lors

de sa réunion de mars, le PRAC a conclu que les titulaires de l'AMM des médicaments contenant du lopéramide devraient proposer, dans les 2 mois, une mise à jour des informations sur le produit, si nécessaire. Compte tenu du libellé déjà existant dans certains produits autorisés à l'échelle nationale, les titulaires de l'AMM devront proposer d'inclure un avertissement sur les événements cardiaques, y compris le prolongement de l'intervalle QT et les Torsades de Pointes rapportés en association avec un surdosage, ainsi que des informations sur les événements cardiaques suite à un surdosage de lopéramide et sur les données de sécurité précliniques ([06-09.03.2017 – PRAC](#)).

- **Nétupitant + Palonosétron** (en Belgique : ▼AKYNZEO®) : nouvelle spécialité
L'association nétupitant + palonosétron est une association d'antiémétiques, à usage oral, qui a pour indication la prévention des nausées et vomissements induits par certaines chimiothérapies hautement ou modérément émétisantes. Le nétupitant est un antagoniste NK1, tout comme l'aprépitant et le palonosétron est un antagoniste 5HT3 qui est aussi disponible en solution intraveineuse. Les effets indésirables sont ceux des antagonistes 5HT3 et des antagonistes NK1 (surtout céphalées, constipation). Le nétupitant est un substrat et un inhibiteur du CYP3A4. En cas de traitement concomitant par la dexaméthasone orale utilisée comme antiémétique, la dose de dexaméthasone doit être diminuée de 50% ([15.09.2016 – CBIP](#)).

Système respiratoire

- **Médicaments vasoconstricteurs par voie nasale, utilisés en cas de rhume : recommandations de l'AFMPS**
L'AFMPS souhaite attirer l'attention des patients et des professionnels de la santé sur le bon usage des médicaments vasoconstricteurs par voie nasale, utilisés en cas de rhume, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. En raison d'un risque de dépendance provoquant une congestion chronique (rhinite médicamenteuse) et une diminution rapide de la durée d'action (tachyphylaxie), après la prise de quelques doses seulement, il est important de ne pas utiliser ces médicaments fréquemment et de limiter leur utilisation à une courte durée (5 jours). Par ailleurs, les vasoconstricteurs nasaux peuvent être à l'origine d'effets indésirables graves au niveau cardiovasculaire ou neurologique. D'autres problèmes tels qu'un surdosage peuvent également survenir, surtout en cas d'utilisation chronique. Lors de l'utilisation d'un vasoconstricteur, il est donc important de ne pas dépasser la dose journalière indiquée dans la notice et d'en respecter les contre-indications. Plusieurs vasoconstricteurs nasaux sont contre-indiqués chez les enfants en-dessous de 7 ans. Quelques vasoconstricteurs nasaux disposent d'une forme pédiatrique. La prudence s'impose de manière générale chez les personnes âgées, les personnes souffrant de problèmes cardiovasculaires et en période de grossesse et d'allaitement. Il est déconseillé d'associer entre eux plusieurs médicaments à base de vasoconstricteurs, par exemple une forme nasale et une forme orale, cette association étant inutile et potentiellement dangereuse ([08.03.2017 – AFMPS](#)).
- **Mépolizumab** (en Belgique: ▼NUCALA®) : nouvelle spécialité
Le mépolizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-interleukine-5, ayant pour indication le traitement de l'asthme sévère persistant avec un taux élevé d'éosinophiles chez l'adulte. Si la plupart des patients asthmatiques répondent bien au traitement d'entretien de l'asthme, une minorité (< 5%) présentent des symptômes persistants malgré des doses élevées de corticostéroïdes inhalés. L'administration de corticostéroïdes par voie orale s'avère dans ce cas nécessaire. Chez bon nombre de ces patients, une inflammation persistante avec un taux élevé d'éosinophiles est constatée. Le mépolizumab, à raison d'une injection sous-cutanée toutes les 4 semaines, peut être utilisé dans ce cas comme traitement d'entretien en association à d'autres médicaments ([17.10.2016 – CBIP](#)).

Système hormonal

- **Albiglutide** (en Belgique : ▼EPERZAN®) et signal d'insuffisance rénale aiguë
Le PRAC a examiné les éléments de preuve, fournis par le titulaire de l'AMM, associant l'aggravation de la fonction rénale et les cas d'insuffisance rénale (aiguë) à l'initiation d'un traitement à l'albiglutide: rapports de cas provenant d'EudraVigilance, examen cumulatif des informations provenant des essais cliniques terminés ou en cours, cas observés après la commercialisation, et documentation disponible concernant le mécanisme potentiel. Suite à cet examen, il a conclu que le titulaire de l'AMM devait

présenter une mise à jour du RCP et de la notice du produit afin d'y ajouter un avertissement sur le risque de déshydratation pouvant entraîner, dans certains cas, une insuffisance rénale (aiguë) ([03-06.04.2017 – PRAC](#)).

- **Corticostéroïdes nasaux : passage au statut OTC**
Suite à la demande d'avis de la ministre belge des Affaires sociales et de la Santé publique, adressée à la Commission pour les médicaments à usage humain (CMH), relative à l'usage abusif de décongestionnants nasaux, l'AFMPS veut encourager les titulaires d'AMM de corticostéroïdes nasaux à passer au statut OTC pour ces médicaments. En effet, sur base des données et avis collectés, la CMH est partisane de la disponibilité en OTC de corticostéroïdes nasaux, avec une préférence pour ceux présentant l'absorption systémique la plus faible (mométasone et fluticasone), avec plusieurs restrictions, et à condition que le pharmacien attire l'attention du patient sur le fait qu'il n'y a pas de soulagement immédiat et donne des recommandations pour un bon usage. L'une des conditions d'obtention du statut OTC pour les corticostéroïdes nasaux est donc que les titulaires d'AMM développent du matériel national de minimisation des risques (additional risk minimisation activities ou RMA's), notamment du matériel éducatif écrit destiné au pharmacien. Il s'agit d'une carte, un guide ou une brochure reprenant les messages essentiels en matière de sécurité que le pharmacien peut expliquer au patient lors de la délivrance du médicament sans prescription médicale (pour plus d'information, voir [site de l'AFMPS](#)) ([06.03.2017 – AFMPS](#)).
- **inhibiteurs du SGLT2 utilisés dans le traitement du diabète et risque d'amputation des orteils**
Lors de sa réunion de février 2017, suite à sa réévaluation de ce risque ayant mis en évidence une augmentation des cas d'amputation des membres inférieurs (touchant principalement les orteils) chez des patients prenant le médicament canagliflozine dans deux essais cliniques, toujours en cours à cette période, impliquant des patients à haut risque de problèmes cardiaques et bien que le mécanisme par lequel la canagliflozine peut augmenter le risque d'amputation ne soit pas encore élucidé, le PRAC a recommandé d'inclure une mise en garde sur ce risque dans le RCP de ces médicaments inhibiteurs du SGLT2, en soulignant l'importance des soins préventifs systématiques des pieds. Les patients atteints de diabète, en particulier ceux présentant un diabète mal contrôlé et des antécédents d'affections cardio-vasculaires sont exposés à un risque accru d'infection et d'ulcérations qui peuvent mener à des amputations. Un risque accru n'a pas été observé dans les essais cliniques menés avec d'autres médicaments inhibiteurs du SGLT2 utilisés dans le traitement du diabète, la dapagliflozine et l'empagliflozine. Cependant, les données disponibles à ce jour sont limitées, et le risque peut également exister pour ces médicaments. Des données complémentaires sont attendues des essais cliniques en cours avec la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine. Il est recommandé aux prescripteurs d'envisager l'arrêt du traitement par la canagliflozine en cas de complications importantes au niveau du pied, telles que des infections ou des ulcérations. En Belgique, les médicaments inhibiteurs du SGLT2 utilisés dans le traitement du diabète sont commercialisés sous les noms suivants : INVOKANA® (canagliflozine) et JARDIANCE® (empagliflozine) ([28.02.2017 – AFMPS](#)). En juin 2017, les résultats des deux études du programme CANVAS ont été publiés dans le New England Journal of Medicine² et montrent avec la canagliflozine un risque deux fois plus élevé d'amputation au niveau des membres inférieurs ([27.06.2017 – CBIP](#)).

Gynéco-obstétrique

- **Lévonorgestrel**, système de diffusion intra-utérin (en Belgique : ▼JAYDESS®, KYLEENA®▼, LEVONORTIS®▼, LEVOSERT®▼, MIRENA®) : *signal d'anxiété, de crises de panique, de changements d'humeur, de troubles du sommeil et d'agitation*
Un signal d'anxiété, de crises de panique, de changements d'humeur, de troubles du sommeil et d'agitation associé aux systèmes intra-utérins (SIU) contenant du lévonorgestrel a été identifié et confirmé par l'Allemagne suite à la publication d'une pétition d'une organisation allemande de patients demandant l'ajout de ces effets indésirables dans les informations des produits concernés. Prenant en

² B. Neal, V. Perkovic, K.W. Mahaffey et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. New Engl J Med June 12, 2017.

considération les résultats de la recherche dans la banque de données nationale allemande, de l'information disponible dans la littérature, et étant donné que les changements d'humeur font partie du spectre des troubles dépressifs et de la dépression (réactions déjà incluses dans les RCP et notices des SIU contenant du lévonorgestrel autorisés nationalement), le PRAC a estimé qu'une évaluation supplémentaire de l'association entre les SIU contenant du lévonorgestrel et les troubles psychiatriques tels que les crises de panique, les changements d'humeur, les troubles du sommeil et l'agitation est justifiée ([06-09.02.2017 – PRAC](#)). Lors de sa réunion de juin 2017, le PRAC, ayant analysé les données fournies par les titulaires d'AMM, a estimé qu'une analyse des banques de données européennes par l'EMA était nécessaire et que les titulaires d'AMM devraient fournir des informations supplémentaires ([06-09.06.2017 – PRAC](#)).

- **Acétate d'ulipristal** (en Belgique : ELLAONE®) : **Registre des grossesses et Surveillance post commercialisation**
Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) a été distribuée ([04.2017 – DHPC](#)).
- **Contraceptifs hormonaux et risque de *dépression***
Les médias attirent l'attention sur un risque possible de tendance dépressive chez les femmes sous contraception hormonale. Le risque de dépression associé aux contraceptifs oraux est connu et serait dû essentiellement à la composante progestative des associations oestroprogestatives. L'étude de cohorte prospective à l'origine de cette médiatisation récente s'est penchée sur le lien possible entre l'utilisation de contraceptifs hormonaux et la survenue d'une dépression. Les femmes avec des antécédents de dépression ou d'autres troubles psychiatriques majeurs étaient exclues de l'étude. Les résultats de cette étude montrent une augmentation statistiquement significative de l'utilisation d'un antidépresseur ou du diagnostic de dépression dans un hôpital psychiatrique, chez les femmes sous contraceptif hormonal, comparé aux femmes qui n'en prennent pas. Le risque relatif variait selon les formes de contraception hormonales et était d'autant plus élevé chez les jeunes femmes âgées de 15 à 19 ans et ce durant les 6 premiers mois de traitement. Les résultats de cette étude ne permettent pas de savoir si ce risque de dépression est plus élevé avec certains progestatifs. Vu les limites d'une telle étude observationnelle, ces résultats ne permettent pas d'apporter la preuve d'un lien de causalité, mais ils s'ajoutent aux suspicions qui existent déjà à ce sujet et incitent à la vigilance, notamment chez les adolescentes à risque de dépression (avec des antécédents de dépression ou de troubles psychiatriques par exemple) ([13.10.2016 – CBIP](#)).
- **Lévonorgestrel**, système de diffusion intra-utérin (en Belgique : ▼JAYDESS®, KYLEENA®▼, LEVONORTIS®▼, LEVOSERT®▼, MIRENA®) : mise à jour sur le risque de *perforation utérine* avec les contraceptifs intra-utérins
Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) a été distribuée ([10.2016 – DHPC](#)).
- **Lévonorgestrel**, contraception hormonale d'urgence (en Belgique : NORLEVO®, POSTINOR®, LEVODONNA®) : nouvelle recommandation pour les utilisatrices d'inducteurs enzymatiques hépatiques
Deux communications directes aux professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) ont été distribuées ([29.07.2016 – DHPC](#), [12.07.2016 - DHPC](#)).

Système uro-génital

- **Tolvaptan** (en Belgique : ▼JINARC®▼) : nouvelle spécialité
Antagoniste de la vasopressine au niveau rénal, le tolvaptan est le premier médicament proposé pour la prise en charge de la polykystose rénale autosomique dominante. L'indication reprise dans le RCP est la suivante: «ralentir la progression du développement des kystes et de l'insuffisance rénale dans la polykystose rénale autosomique dominante chez l'adulte atteint d'une maladie rénale chronique avec des signes d'évolution rapide de la maladie». Les principaux effets indésirables consistent en une hépatotoxicité et des risques de déshydratation. Le tolvaptan est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique, et il convient de contrôler la fonction hépatique avant et pendant le traitement ([17.10.2016 – CBIP](#)).

Douleur et fièvre

- **Tramadol** en gouttes pour usage oral (en Belgique : CONTRAMAL®, DOLZAM®, TRADONAL®) et erreurs médicamenteuses

La Division Vigilance de l'AFMPS a reçu une notification d'erreur médicamenteuse survenue chez un enfant de 9 ans, pris en charge dans un service de soins intensifs suite à l'administration d'une dose de tramadol sous forme de gouttes pour usage oral 10 fois supérieure à la dose prescrite. Des erreurs médicamenteuses similaires ont également été rapportées dans d'autres pays et sont principalement liées à un manque de connaissance de la posologie adéquate ou à un étiquetage peu clair. A la demande de l'AFMPS, les firmes responsables vont améliorer l'étiquetage des spécialités de tramadol en gouttes pour usage oral. Il est recommandé aux professionnels de la santé, en particulier lors de la prescription pour un enfant, de s'assurer que la posologie prescrite est exprimée sans ambiguïté, d'informer les patients/parents de la nécessité de respecter strictement la posologie prescrite, de rappeler aux parents la nécessité de tenir le médicament hors de la vue et de la portée des enfants et d'informer les patients/parents des signes de surdosage (vomissements, myosis, troubles de la conscience, convulsions, difficultés respiratoires pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire) et de la nécessité de consulter immédiatement un médecin ou de contacter le service d'urgences (112) en cas d'erreur de dosage ou lors d'apparition de symptômes de surdosage. Une surveillance étroite est surtout importante après la première administration chez l'enfant ([04.2017 – CBIP](#)).

Pathologies ostéo-articulaires

- **Leflunomide**, (en Belgique : ARAVA® et génériques), **Teriflunomide** (en Belgique : ▼AUBAGIO®▼) : signal de *niveau de calcium ionisé faussement diminué*

Après avoir examiné les éléments de preuve disponibles dans EudraVigilance et dans la littérature concernant l'interférence sur les tests de niveaux de calcium ionisé chez les patients traités par le leflunomide ou le teriflunomide, le PRAC a convenu que le titulaire de l'AMM des produits concernés devrait mettre à jour les informations de ces produits afin d'y rajouter une mise en garde. La mesure des niveaux de calcium ionisé peut en effet présenter des valeurs faussement diminuées sous traitement avec le leflunomide et / ou le teriflunomide (le métabolite actif du leflunomide) en fonction du type d'analyseur de calcium ionisé utilisé (par exemple, analyseur de gaz sanguin). En cas de mesures douteuses, il est recommandé de déterminer la concentration totale de calcium sérique ajustée par l'albumine ([21.04.2017 – PRAC](#)).




- **Colchicine**▲ et risque de surdosage grave

De nouveaux cas d'effets indésirables graves, certains d'issue fatale, liés à un surdosage en colchicine, ont été signalés à l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé en France). Dans ce contexte, le RCP et la notice des produits français ont été mis à jour et un nouveau schéma posologique a été élaboré visant à réduire la dose de charge lors d'une initiation de traitement. La dose maximale de colchicine par prise est de 1 mg et les prises doivent être réparties dans la journée. Les posologies quotidiennes doivent être dégressives: 3 mg au maximum le premier jour, 2 mg les deux jours suivants, puis 1 mg à partir du quatrième jour. L'ANSM recommande aux professionnels de santé de respecter impérativement ce nouveau schéma posologique ainsi que les indications de l'AMM, pour lesquelles la balance bénéfice/risque a été évaluée et rappelle également l'importance de respecter les contre-indications, en particulier chez le sujet insuffisant rénal sévère ou insuffisant hépatique sévère, et les interactions médicamenteuses de ce médicament (pristinamycine et macrolides notamment). Par ailleurs, les patients doivent être informés des risques liés à la prise de colchicine ainsi que des signes et symptômes précoces d'une intoxication devant amener à consulter un médecin immédiatement: douleurs abdominales, diarrhée profuse, nausées et vomissements. Une diminution de la posologie ou un arrêt de traitement devra alors être envisagé ([21.09.2016 – ANSM](#)).

Système nerveux

- **Méthylphénidate** (en Belgique : RILATINE®▼, MEDIKINET®▼, EQUASYM®▼, CONCERTA®▼ et génériques) et *retard de croissance*

Le ralentissement de la croissance est un effet indésirable connu du méthylphénidate. Cependant si des retards de croissance ont déjà été rapportés lors d'un traitement à long terme par le méthylphénidate, il n'y avait pas encore de données quant à l'influence sur la taille adulte. Hors, des articles parus récemment dans la presse attirent l'attention sur le retard de croissance chez les enfants atteints d'ADHD (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder) traités par le méthylphénidate, avec diminution de la taille à l'âge adulte. Ils reposent sur les résultats de l'étude de suivi de la *Multimodal Treatment Study (MTA)*³, une étude randomisée contrôlée d'une durée de 14 mois, initiée en 1994, ayant évalué différentes stratégies thérapeutiques (médicamenteuses ou non) chez des enfants atteints d'ADHD, âgés entre 7 et 10 ans. Au terme de la phase randomisée, l'étude MTA a ensuite été poursuivie sous forme d'une étude observationnelle de suivi à long terme. Cette étude de suivi a permis d'évaluer les conséquences chez l'adulte d'un traitement à long terme (pendant 10 ans ou jusqu'à l'âge de 18 ans) par des stimulants centraux. Le méthylphénidate était le stimulant central le plus utilisé. Les résultats indiquent une légère diminution de la taille adulte dans les groupes ayant été traités par des stimulants centraux, et celle-ci était d'autant plus marquée que la dose totale cumulée de méthylphénidate était élevée. Aucune diminution de la sévérité des symptômes à l'âge adulte n'a été constatée chez les patients ayant été traités par le méthylphénidate par rapport aux patients non traités. Ces résultats ne s'appliquent cependant qu'aux patients ayant été traités pendant près de 10 ans par des stimulants centraux, ce qui représente moins de 10% des patients atteints d'ADHD. Ces résultats ne peuvent pas être extrapolés aux patients atteints d'ADHD traités pendant des périodes plus courtes par des stimulants centraux. En outre, cette étude de suivi est une étude observationnelle, avec les limites méthodologiques (entre autres biais de sélection, facteurs confondants) que cela comporte, et elle ne permet pas de tirer de conclusion définitive. Ces données ne modifient donc pas la balance bénéfique/risque et le positionnement du méthylphénidate dans la prise en charge des enfants atteints d'ADHD. Chez les patients avec une indication correcte (diagnostic formel d'ADHD par une équipe spécialisée), le méthylphénidate est efficace à court terme. Des études supplémentaires s'avèrent toutefois nécessaires pour évaluer son efficacité et son innocuité à long terme ([21.04.2017 – CBIP](#)).

- **Lévétiracetam**  100mg/ml en solution buvable (en Belgique : KEPPRA®  et génériques) et risque d'erreurs médicamenteuses associées à un surdosage
Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) a été distribuée ([11.2016 – DHPC](#)).
- **Gabapentine**  (en Belgique : NEURONTIN®) et risque de *problèmes respiratoires graves*
En 2014, le RCP et la notice des produits contenant de la gabapentine ont fait l'objet d'une mise à jour visant à signaler le risque de problèmes respiratoires graves (dépression respiratoire) lorsqu'elles sont utilisées avec un opioïde. En examinant les renseignements sur l'innocuité fournis par le titulaire de l'AMM à la suite de ces changements, Santé Canada a découvert des cas de dépression respiratoire chez des patients traités uniquement par la gabapentine et a donc effectué une analyse afin de déterminer si les patients utilisant la gabapentine seule (et non avec des opioïdes) étaient exposés aux mêmes risques, et si d'autres mesures de sécurité devaient être prises. Au moment de l'examen, Santé Canada avait reçu une déclaration canadienne d'un cas où un lien entre l'utilisation de la gabapentine et la dépression respiratoire avait été établi. L'examen des documents scientifiques et médicaux, ainsi que de l'information provenant des titulaires de l'AMM de médicaments, ont révélé l'existence de 20 autres rapports faisant état de problèmes respiratoires graves liés à l'utilisation de la gabapentine. Dans ces rapports, la gabapentine était utilisée pour le traitement de l'épilepsie chez certains patients, ainsi que, entre autres, pour le traitement de la douleur chez d'autres patients. La gabapentine est en effet approuvée, pour des utilisations autres que le traitement de l'épilepsie, dans d'autres pays dont la Belgique. Certains rapports indiquaient un déchallenge positif (arrêt ou amélioration de l'effet indésirable après l'arrêt de l'utilisation du médicament), et un rechallenge positif (récidive de l'effet indésirable lors de la réadministration du médicament après un dechallenge positif). Ces constatations appuient l'hypothèse selon laquelle l'utilisation de la gabapentine aurait contribué à la survenue des effets indésirables. L'analyse a également révélé que le risque de problèmes respiratoires graves est

³ JM Swanson, LE Arnold, BSG Molina et al. Young adult outcomes in the follow-up of the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder: symptom persistence, source discrepancy, and height suppression. *J Child Psychol Psychiatry*. 2017 Mar 10.

plus élevé chez les patients souffrant de maladies pulmonaires, de maladies rénales ou de maladies du système nerveux ayant des effets sur la respiration, de même que chez les patients âgés ou chez ceux utilisant d'autres médicaments pouvant avoir des effets sur la respiration. L'examen ayant mis en évidence un lien de causalité entre la gabapentine et le risque de problèmes respiratoires graves, Santé Canada collaborera avec les fabricants afin de mettre à jour l'information du produit afin d'y ajouter une mise en garde à propos du risque de problèmes respiratoires graves ([16.09.2016 – Santé Canada](#)).

▪ **Antipsychotiques atypiques et évaluation du risque potentiel de rétention urinaire**

Après la présentation de nouveaux renseignements en matière d'innocuité par le titulaire de l'AMM de SEROQUEL® (quétiapine), qui comprenaient des notifications de cas de rétention urinaire chez des patients traités par la quétiapine, Santé Canada a mené un examen de l'innocuité pour étudier le lien possible entre l'utilisation d'antipsychotiques atypiques et la difficulté à uriner ou incapacité à vider la vessie (rétention urinaire), qui peut constituer une urgence médicale. En date de l'examen, Santé Canada avait reçu 38 notifications d'effets secondaires liés à une rétention d'urine découlant de l'utilisation d'antipsychotiques atypiques et 1 254 cas de rétention d'urine associés à l'utilisation d'un médicament antipsychotique avaient été déclarés à l'étranger. Aucun cas canadien de rétention d'urine n'a été associé à l'utilisation de lurasidone. Dans les notifications citées ci-avant et dans d'autres notifications publiées, un déchallenge positif (amélioration ou arrêt des effets indésirables suite à l'arrêt du traitement) a été observé chez la plupart des patients. Certains patients ont présenté une récurrence de rétention d'urine après avoir recommencé à prendre le médicament (rechallenge positif), ce qui appuie l'existence d'un lien possible entre les médicaments antipsychotiques et la rétention d'urine. Le risque de rétention d'urine est mentionné dans l'information sur le produit pour la majorité des antipsychotiques atypiques. Cependant, la description employée pour expliquer le risque de rétention d'urine pour l'olanzapine n'était pas consistante avec les données revues. Santé Canada mettra donc à jour les renseignements concernant l'olanzapine de manière à souligner le risque connu de rétention d'urine associé à la prise du médicament. Cette mise à jour concordera avec les renseignements en matière d'innocuité fournis au sujet des autres produits, qui sont jugés à ce jour suffisants pour justifier un rappel du risque de rétention urinaire ([21.10.2016 – Santé Canada](#)).

▪ **Antipsychotiques atypiques et risque potentiel d'apnée du sommeil**

Suite à la réception de nouveaux renseignements sur l'innocuité transmis par le fabricant de la quétiapine (SEROQUEL®) concernant des cas d'apnée du sommeil chez des patients, Santé Canada a réalisé un examen de l'innocuité afin d'évaluer le risque d'apnée du sommeil associé à l'utilisation des antipsychotiques atypiques. L'analyse de la littérature scientifique a révélé que les antipsychotiques atypiques sont associés à l'apnée du sommeil. Les résultats de trois études étayaient un lien entre les antipsychotiques atypiques et l'apnée du sommeil, même si certains patients avaient d'autres problèmes de santé (obésité) et prenaient d'autres médicaments qui pourraient jouer un rôle dans l'apparition de l'apnée du sommeil. Au moment de l'examen, Santé Canada avait reçu au total 80 déclarations de cas canadiens d'apnée du sommeil liée à l'utilisation d'antipsychotiques atypiques. Il a été impossible d'établir que ces médicaments causaient l'apnée du sommeil compte tenu d'autres facteurs mentionnés dans les rapports, comme l'obésité ou l'utilisation d'autres médicaments. Toutefois, le lien entre l'utilisation d'antipsychotiques atypiques et le risque d'apnée du sommeil n'a pas pu être exclu. De plus, au moment de l'examen, 490 cas d'apnée du sommeil liés aux antipsychotiques atypiques avaient été recensés à l'échelle internationale. Les données tirées de ces cas laissent croire qu'il existe un lien entre l'apnée du sommeil et la quétiapine, l'olanzapine, la ziprasidone, la clozapine, l'aripiprazole et la rispéridone. Santé Canada recommande donc la mise à jour de l'information actuelle de l'aripiprazole, l'asénapine, la clozapine, la lurasidone, l'olanzapine, la palipéridone, la quétiapine, la rispéridone et la ziprasidone pour souligner le risque d'apnée du sommeil ([16.08.2016 – Santé Canada](#)).

▪ **Antidépresseurs et risque potentiel de trouble oculaire grave**

Santé Canada a réalisé un examen de l'innocuité lorsqu'il a pris connaissance de l'enquête menée par la FDA sur le risque de glaucome à angle fermé associé à l'utilisation d'antidépresseurs. Le glaucome à angle fermé est un trouble oculaire grave dans lequel l'écoulement du liquide oculaire se trouve bloqué, ce qui entraîne une augmentation subite de la pression dans l'œil et cause de la douleur et une vision floue. S'il n'est pas traité immédiatement, le glaucome à angle fermé peut entraîner une perte de la vision permanente. L'examen de l'innocuité a été réalisé pour déterminer si les renseignements

disponibles sur le glaucome à angle fermé compris dans l'information canadienne sur les antidépresseurs étaient exacts et correspondaient aux données scientifiques actuelles. Au moment de l'analyse, il y avait 163 déclarations de cas de glaucome à angle fermé associés à l'utilisation d'antidépresseurs recensées dans différentes sources. Et 2 226 déclarations de cas de dilatation des pupilles associés à l'utilisation d'antidépresseurs recensées dans différentes sources. La dilatation des pupilles est un facteur de risque connu qui peut conduire au glaucome à angle fermé chez certains patients (patients dont les canaux de liquide oculaires sont étroits). Le niveau de risque de glaucome à angle fermé ne différant pas entre les différents antidépresseurs examinés, il a été recommandé que le risque potentiel de glaucome à angle fermé soit mentionné dans l'information sur le produit pour tous les antidépresseurs. Les titulaires de l'AMM d'antidépresseurs mettront donc à jour l'information canadienne sur les produits afin d'inclure un énoncé avertissant du risque potentiel de glaucome à angle fermé associé à l'utilisation d'antidépresseurs ([12.08.2016 – Santé Canada](#)).

Infections

- **Amoxicilline** (en Belgique : CLAMOXYL®, FLEMOXIN® et génériques) : rectification de la posologie chez les patients hémodialysés
Lors d'une révision des RCP des formes orales d'amoxicilline, une erreur s'est glissée dans la posologie chez les patients hémodialysés. Il s'agit des RCP des formes orales des spécialités AMOXICILLINE EG®, AMOXICILLINE SANDOZ®, CLAMOXYL® et FLEMOXIN®. La correction se fait actuellement, et les RCP seront disponibles dès que possible ([04.04.2017 – CBIP](#)).
- **Quinolones et fluoroquinolones** : démarrage d'une réévaluation
Suite à des notifications d'effets indésirables persistants dans la banque de données allemande de pharmacovigilance et dans la littérature scientifique publiée, à la demande de l'autorité allemande compétente en matière de médicaments (BfArM), l'EMA (European Medicines Agency) a démarré la réévaluation des médicaments antibiotiques systémiques et inhalés du groupe des quinolones et fluoroquinolones, afin d'examiner la persistance d'effets indésirables graves affectant principalement les muscles, les articulations et le système nerveux. La considération de la possibilité d'apparition de ces effets indésirables est d'une importance capitale lorsque ces médicaments sont utilisés dans le traitement d'infections moins graves. Le PRAC va réévaluer toutes les données disponibles, et déterminer s'il est nécessaire d'introduire de nouvelles mesures pour minimiser le risque d'effets indésirables persistants, ou modifier la façon dont ces médicaments sont utilisés ([28.02.2017 – AFMPS](#)).
- **Association elbasvir + grazoprévir** (en Belgique : ▼ZEPATIER®) **et association sofosbuvir + velpatasvir** (en Belgique : ▼EPCLUSA®) : nouvelles spécialités
Nouvelles spécialités à base d'antiviraux à action directe qui ont pour indication le traitement de l'hépatite C chronique. Le sofosbuvir est un inhibiteur de l'ARN polymérase qui était déjà disponible en monothérapie et en association avec le lédirasvir. L'elbasvir, le grazoprévir et le velpatasvir sont des inhibiteurs de protéines spécifiques du virus de l'hépatite C. Les principaux effets indésirables des antiviraux à action directe consistent généralement en de la fatigue, des céphalées, de l'insomnie et des troubles gastro-intestinaux, et ces médicaments exposent à de nombreuses interactions médicamenteuses.
Avec l'association elbasvir + grazoprévir, une augmentation majeure et tardive des transaminases a été constatée dans de rares cas, et celle-ci est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique. L'elbasvir et le grazoprévir sont des substrats du CYP3A4 et de la P-gp.
Avec l'association sofosbuvir + velpatasvir, des bradycardies et des troubles de la conduction cardiaque ont été rapportés en cas de traitement concomitant avec l'amiodarone. Le sofosbuvir et le velpatasvir sont des substrats de la P-gp ; le velpatasvir est de plus un substrat du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gp.
Comme avec les autres antiviraux à action directe contre le VHC, des résultats encourageants au niveau de la réponse virale ont été rapportés dans le cadre d'essais cliniques (taux d'éradication > 90%). Leur efficacité sur les complications de l'hépatite C et leur innocuité à long terme ne sont cependant pas établies. Vu leur coût très élevé, l'utilisation de ces médicaments est actuellement restreinte ([15.01.2017 - CBIP](#)).

- **Médicaments antiviraux à action directe utilisés dans le traitement de l'hépatite C: risque de réactivation de l'hépatite B**

Le PRAC confirme que les patients traités par des médicaments antiviraux à action directe contre l'hépatite C peuvent être à risque de réactivation de l'hépatite B. Suite à cette réévaluation, le PRAC recommande que tous les patients soient soumis à un dépistage du virus de l'hépatite B avant le début du traitement ; les patients infectés simultanément par les virus des hépatites B et C doivent ensuite être surveillés et pris en charge conformément aux directives cliniques actuelles ([16.12.2016 - EMA](#) ; [16.12.2016 – AFMPS](#)).
- **Association fixe d'emtricitabine + ténofovir (en Belgique : ▼DESCOVY®): nouvelle spécialité**

Association de deux inhibiteurs de la transcriptase réverse déjà disponibles en monothérapie et en association pour le traitement de l'infection au VIH. Dans cette nouvelle association, le ténofovir est présent sous forme d'une nouvelle formulation (ténofovir alafénamide, TAF) utilisée à plus faible dose, avec un risque moindre d'effets indésirables notamment au niveau rénal et osseux ([15.12.2016 – CBIP](#)).
- **Cobicistat (en Belgique : ▼REZOLSTA®, ▼GENVOYA®, ▼STRIBILD®▼) et ritonavir (en Belgique : NORVIR®, KALETRA®▼, ▼VIEKIRAX®) en association avec un stéroïde: risque d'effets indésirables systémiques du stéroïde**

L'agence des médicaments et des produits de santé du Royaume Uni (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) a publié sur son site internet un communiqué concernant l'utilisation concomitante d'un corticostéroïde métabolisé par le CYP3A et certains antirétroviraux (cobicistat et ritonavir) et le risque d'augmentation des effets indésirables systémiques des corticostéroïdes. Bien que ces réactions soient rarement signalées, il est possible que cette interaction se produise même avec des formulations de stéroïdes administrées de manière non systémique, y compris les voies intranasale, inhalée et intra-articulaire. La coadministration d'antirétroviraux à base de cobicistat ou de ritonavir avec un corticostéroïde métabolisé par le CYP3A n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice potentiel du patient ne soit supérieur aux risques, auquel cas les patients doivent être surveillés étroitement ([14.12.2016 - MHRA](#)).

Immunité

- **Leflunomide, (en Belgique : ARAVA®▼ et génériques), Teriflunomide (en Belgique : AUBAGIO®▼): signal de niveau de calcium ionisé faussement diminué**

Après avoir examiné les éléments de preuve disponibles dans EudraVigilance et dans la littérature concernant l'interférence sur les tests de niveaux de calcium ionisé chez les patients traités par le leflunomide ou le teriflunomide, le PRAC a convenu que le titulaire de l'AMM des produits concernés devrait mettre à jour les informations de ces produits afin d'y rajouter une mise en garde. La mesure des niveaux de calcium ionisé peut en effet présenter des valeurs faussement diminuées sous traitement avec le leflunomide et / ou le teriflunomide (le métabolite actif du leflunomide) en fonction du type d'analyseur de calcium ionisé utilisé (par exemple, analyseur de gaz sanguin). En cas de mesures douteuses, il est recommandé de déterminer la concentration totale de calcium sérique ajustée par l'albumine ([21.04.2017 – PRAC](#)).
- **Interféron bêta (en Belgique : AVONEX®, BETAFERON®, REBIF®): évaluation du risque potentiel d'hypertension artérielle pulmonaire**

Santé Canada a évalué le risque d'hypertension artérielle pulmonaire associée aux produits à base d'interféron bêta (interféron bêta-1a et interféron bêta-1b). Santé Canada a conclu que l'hypertension artérielle pulmonaire est un effet indésirable très rare de l'utilisation de l'interféron bêta ([30.11.2016 - Santé Canada](#)).
- **Loratadine (en Belgique : CLARITINE®, LORATADINE EG®, LORATADINE SANDOZ®, LORATADINE TEVA®, RUPTON®, et dans l'association CLARINASE®) : absence d'anomalie du rythme cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT**

La loratadine est utilisée pour le soulagement des symptômes d'allergie. Santé Canada a réalisé un examen de l'innocuité à la suite de déclarations à l'étranger de cas d'anomalie du rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QT) soupçonnés d'être associés à l'utilisation de la loratadine. Après

l'examen des données disponibles, aucun lien n'a pu être établi entre l'utilisation de la loratadine et l'anomalie du rythme cardiaque ([9.11.2016 - Santé Canada](#)).

- **Aprémilast** (en Belgique : ▼OTEZLA®): nouvelles recommandations importantes concernant les idées et comportements suicidaires
Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) a été distribuée ([28.10.2016 – DHPC](#)).
- **Etanercept** (en Belgique : ENBREL®▼) : évaluation du risque d'effets néfastes pour l'enfant à naître associés au traitement de la mère par ENBREL®
L'éтанercept est utilisé pour traiter l'inflammation articulaire et cutanée qui se produit lorsque le système de défense de l'organisme attaque les articulations ou la peau, notamment dans certaines formes d'arthrite et de psoriasis. Selon le RCP, l'utilisation d'ENBREL® n'est pas recommandée chez les femmes enceintes. Santé Canada a mené un examen de l'innocuité après avoir reçu les renseignements issus d'une étude réalisée à partir d'un registre de grossesses à long terme. Dans cette étude, l'utilisation d'ENBREL® pendant la grossesse a été associée à une diminution du nombre de cas déclarés d'avortement spontané, mais aussi à une légère hausse de la probabilité que l'enfant présente une anomalie congénitale, en comparaison avec des femmes qui n'avaient pas pris ENBREL® pendant la grossesse ([4.08.2016 - Santé Canada](#)).

Médicaments antitumoraux

- **Docétaxel**▲ (en Belgique: TAXOTERE® et génériques): cas d'entérocolites d'issue fatale
Six cas d'entérocolites sur terrain neutropénique sont survenus en France entre août 2016 et février 2017, dont 5 ayant conduit au décès, chez des patientes traitées par docétaxel. Dans l'attente des résultats des enquêtes de pharmacovigilance, en cours de finalisation en France, l'ANSM avait recommandé d'éviter temporairement l'utilisation du docétaxel dans les cancers du sein localisés, opérables ([15.02.2017 - ANSM](#) et [17.02.2017 – ANSM](#)). Lors de sa réunion de juin 2017, le PRAC, ayant examiné les données disponibles sur le docétaxel, a conclu que cette récente augmentation de notifications observée en France pourrait être due à une prise de conscience accrue parmi les professionnels de la santé. Les taux de notifications dans l'ensemble de l'UE ne mettent en évidence aucune augmentation de l'incidence de l'entérocolite neutropénique. L'entérocolite neutropénique reste une réaction indésirable rare associée au docétaxel et continue à être surveillée et évaluée périodiquement ([09.06.2017 – EMA](#)). Suite à l'ensemble des investigations menées au niveau européen, l'ANSM a par ailleurs décidé de lever la recommandation prise en février 2017 à titre de précaution ([05.07.2017 – ANSM](#)).
- **Cobimetinib**▲ (en Belgique : COTELLIC®) : importantes mises en garde additionnelles sur l'hémorragie et la rhabdomyolyse
Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) a été distribuée ([21.04.2017 – DHPC](#)).
- **Témozolomide**▲ (en Belgique : TEMODAL® et génériques) : signal de méningoencéphalite herpétique
Après avoir examiné les éléments de preuve disponibles à partir de l'évaluation des données soumises par les titulaires d'AMM ainsi que dans EudraVigilance et dans la littérature, le PRAC a conclu lors de sa réunion d'avril 2017 que les titulaires d'AMM des produits contenant de la témozolomide devraient présenter une mise à jour des RCP et notices de produits afin d'y inclure un avertissement sur la méningo-encéphalite herpétique et cet effet indésirable (dont certains cas ont été fatals) avec une fréquence inconnue ([03-06.04.2017 – PRAC](#)).
- **Trastuzumab**▲ (en Belgique : HERCEPTIN®) : rappel de l'importance des conseils sur la surveillance cardiaque
Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) a été distribuée ([22.03.2017 – DHPC](#)).

- **Nivolumab**▲ (en Belgique : ▼OPDIVO®▼) et **pembrolizumab** (en Belgique : ▼KEYTRUDA®▼): signal de rejet de transplantation cardiaque

Durant les activités de détection de signal de routine, un signal a été identifié par l'EMA sur base de 5 cas de rejet de transplantation cardiaque associé à OPDIVO® et 4 cas associés au KEYTRUDA® (pembrolizumab). Se basant sur les cas mis en évidence dans EudraVigilance, sur la littérature ainsi que sur la plausibilité biologique, le PRAC a estimé qu'il n'était pas possible d'exclure un lien de causalité entre le traitement par ces produits et le rejet et a demandé aux titulaires d'AMM des produits concernés de lui fournir une revue détaillée des cas ainsi qu'une proposition de mise à jour des informations des produits et des RMP (RMP, Risk Management Plan) si nécessaire ([24-27.10.2016 – PRAC](#)). Lors de sa réunion de mars 2017, le PRAC a conclu que les titulaires d'AMM des deux produits devraient, respectivement pour leur produit, proposer des mises à jour des RCP et notice afin d'ajouter un avertissement sur le risque de rejet de transplantation d'organe solide notifié après la commercialisation chez des patients. En outre, l'effet indésirable devrait être inclus dans le RCP et la notice avec une fréquence inconnue pour la monothérapie de nivolumab ainsi que combinée à l'ipilimumab et au pembrolizumab, et les RMP de l'UE pour ces médicaments devraient être modifiés pour inclure « Rejet d'organe solide » comme un risque important identifié ([06-09.03.2017 – PRAC](#)).
- **Tramétinib**▲ (en Belgique : ▼MEKINIST®): nouvelle spécialité.

Le tramétinib est un inhibiteur des protéines kinases qui a pour indication le traitement de certains mélanomes métastasés ou non résecables. Il s'agit de mélanomes chez des patients porteurs de la mutation BRAFV600 (environ 50% de ces patients). Le tramétinib inhibe les protéines MEK activées par la protéine BRAF anormale ; il est utilisé en monothérapie ou en association au dabrafénib (un inhibiteur de la protéine kinase BRAF). Les principaux effets indésirables du tramétinib consistent en rash, diarrhée, lymphoedème, troubles cardio-vasculaires et thrombo-emboliques, pneumopathie interstitielle, hémorragies, troubles rétiens. Le tramétinib est un substrat de la P-gp. Le tramétinib en monothérapie n'a pas été comparé aux inhibiteurs de la protéine kinase BRAF (dabrafénib, vémurafénib). Chez les patients n'ayant pas encore reçu de traitement par un inhibiteur de la protéine kinase BRAF, l'association tramétinib + dabrafénib a entraîné une augmentation de la survie de 6 à 8 mois par rapport à un inhibiteur de la protéine kinase BRAF seul. Ce bénéfice en termes de survie doit toutefois être mis en balance avec le risque élevé d'effets indésirables parfois très graves et le surcoût important de ce traitement combiné. Il s'agit d'un médicament à usage hospitalier dont le coût est d'environ €7.200 par mois ([14.02.2017- CBIP](#)).
- **Pazopanib**▲ (en Belgique : Votrient®): risque de tératogénèse médiée par l'homme



Le risque de tératogénèse médiée par l'homme a été inclus dans la section des Mises en garde et précautions de la monographie de produit canadienne pour le pazopanib ([02.2017 – Santé Canada](#)).
- **Chimiothérapie pendant l'enfance/adolescence et effets indésirables à long terme**

Les adultes qui ont été traités pour un cancer pendant leur enfance ou leur adolescence sont susceptibles de présenter des effets indésirables à long terme consécutifs à la chimiothérapie et/ou la radiothérapie. Ces effets varient surtout selon le type de cancer, l'âge d'exposition, le type de chimiothérapie, les organes irradiés et la dose d'irradiation. Plusieurs publications intéressantes sont parues à ce sujet (voir « Quelques références »). Quelques effets indésirables tardifs de la chimiothérapie sont brièvement discutés dans cet article ([02.2017 – CBIP](#)).
- **Osimertinib**▲ (en Belgique : ▼TAGRISSO®) : nouvelle spécialité

L'osimertinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase EGFR (epidermal growth factor receptor), a pour indication le traitement de certaines formes de cancer avancé du poumon non à petites cellules. Les principaux effets indésirables de l'osimertinib sont : allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes, atteinte pulmonaire interstitielle, rash, prurit, stomatite. L'osimertinib est un substrat de la P-gp ([15.12.2016 – CBIP](#)).
- **Céritinib**▲ (en Belgique : ▼ZYKADIA®) : nouvelle spécialité

Le céritinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase ALK (anaplastic lymphoma kinase) ; il a pour indication le traitement de certaines formes de cancer avancé du poumon non à petites cellules. Les principaux effets indésirables du céritinib sont : allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes, hépatotoxicité, atteinte pulmonaire interstitielle, troubles visuels, rash, hyperglycémie, pancréatite. Le

céritinib est un substrat de la P-gp et un inhibiteur du CYP2C9, du CYP3A4 et de la P-gp ([15.12.2016 – CBIP](#)).

- **Panobinostat**  (en Belgique : ▼FARYDAK®▼) : nouvelle spécialité
Le panobinostat est un inhibiteur des histones déacétylases ; il a pour indication le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire à d'autres traitements. Il n'est pas prouvé que ce traitement de 3e ligne prolonge la survie et il est associé à de nombreux effets indésirables graves au niveau hématologique, digestif, cardiaque, rénal et hépatique. Le panobinostat est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp, et un inhibiteur du CYP2D6. Il s'agit d'un médicament orphelin ([15.12.2016 – CBIP](#)).
- **Cytostatiques oraux : révision des informations dans le RCP et la notice patients concernant la sécurité d'utilisation**
Les notices patients des médicaments cytostatiques peuvent varier de l'une à l'autre en ce qui concerne la sécurité d'utilisation et la coupe de comprimés. Dans le cadre d'un traitement à domicile, il est particulièrement important qu'aussi bien les patients que les prestataires de soins disposent de suffisamment d'informations adéquates concernant l'utilisation sûre de cytostatiques. Il peut s'agir de mesures de précaution pendant la grossesse, de savoir si un comprimé peut être coupé ou non et s'il faut éviter un contact avec la peau et utiliser des gants et/ou un masque antiseptique lorsque l'on coupe des comprimés. Les informations qui doivent être reprises dans le RCP et la notice diffèrent d'un médicament à l'autre. L'AFMPS invite tous les titulaires d'AMM concernés à vérifier si le RCP et la notice contiennent toutes les informations nécessaires concernant la coupe et l'utilisation ([13.12.2016 - AFMPS](#)).
- **Vismodegib**  (en Belgique : ▼ERIVEDGE®▼) : risque de fusion prématurée irréversible des épiphyses chez les enfants
Une fusion prématurée irréversible des épiphyses a été signalée chez les enfants exposés à ERIVEDGE®. La fusion prématurée peut évoluer après l'arrêt du traitement ([12.2016 – Santé Canada](#)).
- **Carfilzomib** (en Belgique : ▼KYPROLIS®) : nouvelle spécialité
Le carfilzomib est un inhibiteur du protéasome, qui a pour indication le traitement du myélome multiple réfractaire. Les principaux effets indésirables du carfilzomib consistent en une neuropathie périphérique, des effets indésirables cardio-vasculaires (entre autres insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, thrombo-embolie veineuse) et des réactions liées à la perfusion ([17.11.2016 - CBIP](#)).
- **Vémurafénib**  (en Belgique ZELBORAF®) : évaluation du risque potentiel d'effets indésirables sur la moelle osseuse
Santé Canada a mené un examen de l'innocuité après avoir reçu un rapport du fabricant au sujet de l'innocuité de ZELBORAF®. Santé Canada a conclu que les données n'appuyaient pas l'existence d'un lien entre l'utilisation de ZELBORAF® et les effets indésirables sur la moelle osseuse ([14.11.2016 - Santé Canada](#)).
- **Méthotrexate**  par voie orale (en Belgique : LEDERTREXATE®) : décès liés à des erreurs de prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire
L'ANSM a reçu plusieurs signalements d'erreurs médicamenteuses liées à des prises quotidiennes chez des patients ayant une prescription hebdomadaire de méthotrexate par voie orale. Ces erreurs ont pu avoir des conséquences graves, voire fatales, pour le patient. Pour éviter tout risque, le prescripteur peut spécifier le jour de prise sur la prescription. Les pharmaciens et personnel soignant doivent être vigilants lors de toute délivrance ou administration de méthotrexate par voie orale ([14.11.2016 - ANSM](#)).
- **Blinatumomab** (en Belgique : ▼BLINCYTO®) : risque de *pancréatite*
Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) a été distribuée ([28.10.2016 - DHPC](#)).
- **Lénalidomide**  (en Belgique : ▼REVLIMID®▼) : nouvelles recommandations importantes concernant la *réactivation virale*

Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) a été distribuée ([28.10.2016 - DHPC](#)).

- **Lévétiracétam**▲ (en Belgique : KEPPRA®▼ et génériques) et **méthotrexate**▲ (en Belgique : EMTHEXATE®, LEDERTREXATE®, METOJECT® et génériques): évaluation du risque possible d'*interaction médicamenteuse*
Un examen de l'innocuité a été réalisé après qu'un article scientifique⁴a été publié au sujet de l'interaction possible entre le lévétiracétam et le méthotrexate. L'examen mené par Santé Canada a conclu qu'il existe un risque d'effets indésirables graves lorsque ces deux médicaments sont pris ensemble ([24.10.2016 - Santé Canada](#)).
- **Fulvestrant**▲ (en Belgique : FASLODEX®) : risque de modification inutile du traitement en raison d'un taux faussement élevé d'œstradiol
Le fulvestrant peut fausser la mesure des concentrations de l'œstradiol à base d'anticorps par immunodosage en raison de la ressemblance structurale entre le fulvestrant et l'œstradiol. Il peut s'ensuivre une mesure faussement élevée des concentrations d'œstradiol. Des résultats d'analyses de l'œstradiol faussement positifs peuvent donner lieu à des interprétations erronées du statut ménopausique, ce qui pourrait entraîner un risque inutile d'intervention chirurgicale ou de modification d'une hormonothérapie. Les professionnels de la santé devraient envisager de réévaluer le statut ménopausique des patientes traitées par FASLODEX® en utilisant une autre méthode, au besoin ([18.10.2016 - Santé Canada](#)).
- **Idelalisib**▲ (en Belgique : ▼ZYDELIG®) : recommandations actualisées pour les patients présentant une leucémie lymphoïde chronique sur la base des conclusions d'une réévaluation des données de sécurité
Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) a été distribuée ([22.08.2016 - DHPC](#)).

Vitamines, Minéraux et Toniques

- **Spécialités à base de fluor** (en Belgique : FLUOR® et Z-FLUOR®) : restriction des indications aux enfants de plus de six mois.
Les recommandations de la Haute Autorité de Santé en France (HAS) en matière de prévention des caries dentaires ne prévoient pas la supplémentation en fluor par voie orale (comprimés, gouttes) chez les enfants de moins de 6 mois, âge habituel de la poussée dentaire ([13.02.2017 - ANSM](#)). En Belgique, l'administration de fluorure sous forme de comprimés ou de gouttes n'est également plus recommandée de manière systématique: son efficacité par rapport à celle du dentifrice fluoré n'est certainement pas plus grande, voire même plus faible, et elle comporte de plus un risque accru de fluorose ([06.2009 – CBIP](#)).
- **Ergocalciférol UVESTÉROL D®** (non autorisé en Belgique): suspension de l'autorisation de mise sur le marché en France
Fin 2016, le décès d'un nouveau-né est survenu après la prise d'UVESTÉROL D®. Les investigations disponibles à ce jour mettent en évidence un lien probable entre le décès et l'administration d'Uvestérol D. Dans ce contexte, par mesure de précaution, l'ANSM suspend la commercialisation de l'Uvestérol D. L'intérêt de la supplémentation en vitamine D n'est pas remis en cause ([06.01.2017 - ANSM](#)). Ce médicament n'est pas autorisé en Belgique.
- **Vitamine B6 et neuropathie**
La neuropathie, se manifestant par des engourdissements, picotements, et /ou une douleur, peut être causée par des doses élevées de vitamine B6. Le Lareb a reçu 53 rapports de ces symptômes après

4 Bain E, Birhiray RE, Reeves DJ. Drug-drug interaction between methotrexate and levetiracetam resulting in delayed methotrexate elimination. Ann Pharmacother. 2014;48(2):292-6.

l'utilisation de vitamine B6 ou de complexe multivitaminée contenant de la vitamine B6 ([12.10.2016 – Lareb](#)).

Dermatologie

- **Chlorhexidine gluconate:** *réactions allergiques graves*

La FDA avertit que des réactions allergiques rares mais graves ont été rapportées avec les produits antiseptiques contenant du gluconate de chlorhexidine. Bien que rares, le nombre de rapports de réactions allergiques graves à ces produits a augmenté au cours des dernières années. Vu l'usage très courant de la chlorhexidine, disponible en vente libre, il est important d'informer les patients de ce risque potentiellement grave. Ces réactions allergiques consistent notamment en des difficultés respiratoires ou du wheezing, un gonflement du visage, de l'urticaire pouvant être grave, une éruption cutanée grave, voire un choc anaphylactique. Elles surviennent généralement dans les minutes qui suivent l'application de l'antiseptique. De telles réactions ont été décrites avec les solutions et savons à usage cutané, mais également avec d'autres formes pharmaceutiques (crèmes, bains de bouche, sprays à usage oropharyngé, comprimés à sucer) et d'autres sels de chlorhexidine (chlorhydrate et acétate de chlorhexidine). La FDA recommande d'arrêter immédiatement l'utilisation de l'antiseptique et de consulter un médecin en urgence lorsque ces symptômes surviennent ([2.2.2017 – FDA](#), [06.2017 – CBIP](#)).

- **Rétinoïdes oraux** (en Belgique : isotrétinoïne ROACCUTANE®▼ et génériques ; trétinoïne: VESANOID®, et acitrétine: NEOTIGASON®) : *dysfonction érectile*

L'examen de l'innocuité a évalué le risque de dysfonction érectile associée aux rétinoïdes oraux (isotrétinoïne, trétinoïne, alitrétinoïne et acitrétine). L'examen complété par Santé Canada a conclu qu'il pouvait y avoir un lien entre la prise d'isotrétinoïne par voie orale et le risque de dysfonction érectile, mais n'a pu tirer la même conclusion pour les autres médicaments de cette classe ([10.01.2017 – Santé Canada](#)).

Anesthésie

- **Kétamine** (en Belgique : KETALAR®): *inscription sur la liste des stupéfiants en France des préparations injectables à base de kétamine à compter du 24 avril 2017*

L'ANSM a décidé d'inscrire à dater du 24 avril 2017 les préparations injectables de kétamine sur la liste des stupéfiants. Ceci fait suite à une augmentation de son usage à des fins récréatives et du nombre de cas d'abus. Les signalements de trafic de kétamine sont également en hausse ([26.01.2017 – ANSM](#)). En Belgique, KETALAR® est assimilé aux stupéfiants et est uniquement disponible en usage hospitalier.

- **Anesthésiques généraux et sédatifs:** *possibles effets négatifs sur les jeunes enfants et les fœtus*

Santé Canada examine l'innocuité de certains médicaments utilisés pour l'anesthésie générale et la sédation d'enfants de moins de 3 ans ou de femmes enceintes qui en sont à leur troisième trimestre de grossesse. Ces mesures font suite à une récente communication dans laquelle la FDA avertit le public que l'utilisation répétée ou prolongée d'anesthésiques généraux ou de sédatifs chez les personnes appartenant à ces groupes pourrait avoir de possibles effets négatifs sur le développement du cerveau des enfants ([14.12.2016 – FDA](#) et [22.12.2016 - Santé Canada](#)).

Agents de diagnostic

- **Agents de contraste à base de gadolinium** (en Belgique : ARTIREM® (acide gadotérique), DOTAREM® (gadotérate de méglumine), GADOVIST® (gadobutrol), MAGNEVIST® (gadopentétate de diméglumine), MULTIHANCE® (gadobénate de diméglumine), OMNISCAN® (gadodiamide), PRIMOVIST® (gadodexate disodique), PROHANCE® (gadotéridol)) : *résidus dans le cerveau*

Au niveau européen, la réévaluation du PRAC ayant mis en évidence des éléments de preuve convaincants de l'accumulation de gadolinium dans le cerveau, le PRAC a recommandé de restreindre l'utilisation de certains agents de contraste à base de gadolinium bien qu'aucun symptôme ni maladie

liés à la présence de gadolinium dans le cerveau n'ait été signalé. Il s'agit d'une mesure de précaution, les données sur les effets à long terme sur le cerveau étant limitées et des études non cliniques en laboratoire ayant montré que le gadolinium peut être nocif pour les tissus. L'accumulation de gadolinium dans d'autres organes et tissus a en outre été associée à des effets indésirables rares (plaques cutanées et fibrose systémique néphrogénique). Les agents concernés par la recommandation sont des agents linéaires dont la structure est plus susceptible de libérer du gadolinium, lequel peut alors s'accumuler dans les tissus du corps. D'autres agents, dits macrocycliques (gadobutrol, gadotéridol, acide gadotérique), sont plus stables et ont une propension beaucoup plus faible à libérer du gadolinium. Certains agents linéaires resteront disponibles: l'acide gadoxétique et l'acide gadobénique qui devraient être utilisés uniquement pour les examens du foie lorsqu'ils répondent à un besoin diagnostique important chez des patients ayant peu d'alternatives, ainsi qu'une formulation d'acide gadopentétique injectée directement dans les articulations, dont la concentration en gadolinium est très faible. Le PRAC recommande donc d'utiliser ces agents linéaires ou les agents macrocycliques à la dose la plus faible permettant d'améliorer suffisamment les images de diagnostic, et ce, uniquement lorsque les imageries corporelles sans agent de contraste ne conviennent pas. Pour les AMM concernées par la recommandation de suspension, celle-ci peut être levée si les titulaires d'AMM fournissent de nouveaux éléments de preuve démontrant que les bénéfices l'emportent sur les risques pour un groupe identifié de patients, ou que l'agent concerné (modifié ou non) ne libère pas de quantité significative de gadolinium ou ne se fixe pas dans les tissus ([25.03.2017 – AFMPS](#)) ([21.07.2017 – EMA](#)).

Médicaments divers

- **Association d'ivacaftor et de lumacaftor** (en Belgique : ▼**ORKAMBI®**) : nouvelle association
Association fixe d'ivacaftor (déjà disponible en monothérapie sous le nom KALYDECO®) et de lumacaftor pour le traitement de la mucoviscidose causée par certaines mutations du gène codant pour la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*) impliquée dans la production du mucus. Les principaux effets indésirables consistent en de la dyspnée, de la diarrhée, des nausées et une hépatotoxicité. Dans les essais cliniques, l'association ivacaftor + lumacaftor a entraîné par rapport au placebo une amélioration de la fonction respiratoire (évaluée par le VEMS, Volume Expiratoire Maximal Seconde) et une diminution d'environ 30 à 40% des exacerbations bronchiques nécessitant une hospitalisation ou une antibiothérapie intraveineuse. Il n'est toutefois pas clair dans quelle mesure cette association apporte une plus-value par rapport à l'ivacaftor seul ([17.10.2016 – CBIP](#)).
- **Liraglutide** (en Belgique : ▼**SAXENDA®**): nouvelle spécialité
Ce médicament a pour indication le traitement de la surcharge pondérale chez les personnes obèses (IMC > 30 kg/m²), ou en surpoids (IMC > 27 kg/m²) associé à au moins un facteur de comorbidité. Le liraglutide est un analogue du GLP-1 qui est aussi utilisé dans le diabète de type 2 (VICTOZA®). La dose recommandée dans la prise en charge de l'obésité est plus élevée (3 mg p.j.) que celle utilisée dans le diabète (0,6 à 1,8 mg p.j.). Les effets indésirables les plus fréquents du liraglutide à dose élevée consistent en des troubles gastro-intestinaux et des lithiases biliaires; des pancréatites et des troubles thyroïdiens ont également été rapportés. Dans les essais cliniques, le liraglutide a entraîné une légère perte de poids (en moyenne 5% après un an) ; son effet sur les complications de l'obésité n'est pas connu. Comme avec les autres médicaments utilisés dans l'obésité, la reprise du poids est progressive à l'arrêt du traitement. En l'absence de preuves quant à une efficacité à long terme et vu le risque d'effets indésirables potentiellement graves lors d'une utilisation prolongée de doses élevées, la place du liraglutide dans la prise en charge de l'obésité paraît limitée ([16.06.2016 – CBIP](#)).
- **Élignustat** (en Belgique : ▼**CERDELGA®**): nouvelle spécialité
L'éliglustat est un inhibiteur de la glucosylcéramide synthétase qui est utilisé par voie orale dans le traitement de la maladie de Gaucher de type 1. L'éliglustat est un médicament orphelin ([16.06.2016 – CBIP](#)).

- [Circulaire « lits d'hôpitaux »](#)

Plusieurs cas de matériovigilance impliquant des lits utilisés en milieu hospitalier ayant été rapporté à l'AFMPS, un état des lieux du « parc des lits d'hôpitaux » a, dès lors, été réalisé par notre DG INSPECTION. Suite à cela, une circulaire a été réalisée en collaboration entre la DG INSPECTION et la Cellule Matériovigilance de la DG POST autorisation et a été envoyée fin mars 2017 à tous les hôpitaux belges. Cette action a permis de rappeler les normes en vigueur pour ces types de dispositifs médicaux mais également d'insister sur les exigences relatives à la hauteur résiduelle des barres de lit afin de prévenir les risques de chute des patients. L'AFMPS a, en outre, profité de cette circulaire pour énumérer les différents gestes permettant de diminuer la gravité des accidents potentiels. La circulaire peut être obtenue sur demande via: meddev@afmps.be.