

Pharmacovigilance

« Pharmacovigilance active »

Les médecins, pharmaciens, dentistes, infirmiers et accoucheurs peuvent notifier à l'afmps des effets indésirables de médicaments par le biais du système en ligne www.fichejaune.be ou au moyen de la fiche jaune papier disponible dans le Répertoire commenté des médicaments ou dans les Folia Pharmacotherapeutica du Centre belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP, asbl).

Depuis septembre 2012, les patients peuvent également notifier directement à l'afmps des effets indésirables présumés de médicaments au moyen d'une fiche de notification disponible [sur notre site web](#). 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, nous vous conseillons de consulter les « news » de l'afmps, accessible sur la page d'accueil du site internet de l'afmps (<http://www.fagg-afmps.be/fr/>) et de vous abonner à la lettre d'information.

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

Pharmacovigilance

« Pharmacovigilance active »

Sélection de communiqués récents de pharmacovigilance

Système cardio-vasculaire

- Association fixe de **pravastatine** et de **fénofibrate** (BE : PRAVAFENIX®) : nouvelle spécialité.

Sang et coagulation

- Nouveaux anticoagulants oraux **apixaban** (BE : ELIQUIS®▼), **dabigatran** (BE : PRADAXA®), et **rivaroxaban** (BE : XARELTO®▼) : risque d'hémorragies et contre-indications.
- Les agonistes de la vitamine K **warfarine** (BE : MAREVAN®) et **phenprocoumone** (BE : MARCOUMAR®) : signal d'interaction avec les baies de goji (*Lycium barbarum*).

Système gastro-intestinal

- Préparation à base d'huile
- menthe poivrée (**menthe poivrée = *Mentha x piperita***) sous forme de capsules gastro-résistantes (BE : TEMPOCOL®) : enregistrement comme médicament à base de plantes.
- **Dompéridone** (BE : MOTILIUM® et « génériques ») : mise à jour.
- Médicaments à l'origine d'affections buccales.
- **Fosaprépitant** (BE : IVEMEND®▼) : nouvelle spécialité.

Système respiratoire

- Médicaments utilisés chez les enfants contre la [toux et le rhume](#) : recommandations de l'afmps.

Système hormonal

- Incrétinomimétiques/analogues du GLP-1 [exénatide](#), [liraglutide](#) et inhibiteurs de la DPP-4/gliptines [linagliptine](#), [saxagliptine](#), [sitagliptine](#), [vildagliptine](#) et *pancréatite et cancer du pancréas*.
- Médicaments à base de [cyprotérone](#) et d'[éthinyloestradiol](#) (BE : DIANE-35® et « génériques ») : le CMDh et la Commission Européenne confirment la recommandation du PRAC.
- [Lévothyroxine](#) (BE : ELTHYRONE®) : arrêt définitif de la commercialisation à partir du 01.11.2013.
- [Diéthylstilbestrol \(DES\)](#) et effet sur trois générations – lancement d'une étude du réseau DES en France
- [Corticostéroïdes](#) et *effets indésirables neuropsychiatriques*.
- [Corticostéroïdes inhalés](#) et *effet sur la taille finale à l'âge adulte*.
- [Acétonide de triamcinolone](#) pour injection (BE : ALBICORT®, KENACORT A®) et *hémorragie post-ménopausale*.

Gynéco-obstétrique

- Anneau vaginal [NUVARING®](#) : risque de *thrombose veineuse ou artérielle*.

Système uro-génital

- [Tamsulosine](#) (BE : OMIC® et « génériques », COMBODART® en association avec dutastéride) et *sécheresse buccale*.

Douleur et fièvre

- [Codéine](#) (BE : ALGOCOD®, DAFALGAN CODEINE®, PANADOL CODEINE®, PARACOD MYLAN®, NEVRINE CODEINE®) dans le traitement de la douleur chez les enfants : le PRAC recommande d'en restreindre l'utilisation.
- [Trazodone](#) (BE : TRAZOLAN® et « génériques ») : signal d'*hypotension orthostatique et de somnolence en cas de dose initiale élevée*.
- [Anti-inflammatoires non stéroïdiens](#) [Anti-inflammatoires non stéroïdiens \(AINS\)](#) et *complications cutanées chez les patients atteints de la varicelle ou du zona*.

Pathologies ostéo-articulaires

- [Diclofénac](#) (BE : CATAFLAM®, MOTIFENE®, POLYFLAM®, VOLTAREN® et « génériques ») : mesures pour minimiser le risque *cardiovasculaire*.
- [Ranélate de strontium](#) (BE : PROTELOS®) : recommandations du PRAC de restreindre son utilisation.

Système nerveux

- [Tétrazépam](#) (BE : EPSIPAM®, MYOLASTAN® et TETRAZEPAM EG®) : suspension de l'autorisation de mise sur le marché et retrait du marché.
- [Dérivés de l'ergot de seigle](#) (BE : HYDERGINE®, IBEXONE®, STOFILAN®, DIERGO®, DIHYDERGOT®, DYSTONAL®) : restrictions d'utilisation.
- [▼Rétigabine](#) (BE : TROBALT®) : restriction d'utilisation.
- [Duloxétine](#) (BE : CYMBALTA® et YENTREVE®) : signal d'*interaction avec le linézolide* (BE : ZYVOXID®).
- [Agomélatine](#) (BE : VALDOXAN®) : signal d'*allongement de l'intervalle QT*.
- [Mirtazapine](#) (BE : REMERGON® et « génériques ») : signal de *pancréatite*.
- [Quétiapine](#) (BE : SEROQUEL® et « génériques ») et *syndrome d'apnée du sommeil*.
- [Antidépresseurs tricycliques](#) et *froidure périphérique*.

- **Méthylphénidate** (BE : CONCERTA®, RILATINE® et RILATINE MODIFIED RELEASE®) et **dexamphétamine** : *trismus*.
- **Méthylphénidate** (BE : CONCERTA®, RILATINE® et RILATINE MODIFIED RELEASE®) et *épistaxis*.

Infections

- **Efavirenz** (BE : STOCRIN®, ATRIPLA®) : signal d'*interaction avec le Ginkgo biloba*.
- **Télaprévir** (en BE : INCIVO®) : suivi et traitement d'*effets indésirables graves cutanés (SCAR – Severe Cutaneous Adverse Reactions)*.
- **Terbinafine** (BE : LAMISIL® et « génériques ») et *troubles de l'odorat*.
- **Clarithromycine** (en BE : BICLAR®, HELICLAR®, MACLAR®, MONOCLARIUM® et « génériques ») et *angio-œdème*.
- **Ceftriaxone** (BE : ROCEPHINE® et « génériques ») et *hépatite*.
- **Clindamycine** (BE : DALACIN®, DALACIN C®, ZINDACLIN® et « génériques ») et *pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)*.

Immunité

- **Adalimumab** (BE : HUMIRA®) et signal de *dermatomyosite*.
- **Fingolimod** (BE : GILENYA®) et signal de *syndrome hémophagocytaire*.
- Avis du Conseil Supérieur de la Santé en matière de [vaccination](#).
- PANDEMRIX® et *narcolepsie*.
- ▼**Pirfénidone** (BE : ESBRIET®) : nouvelle spécialité.
- **Natalizumab** (BE : TYSABRI®) et *dysplasie cervicale*.

Médicaments antitumoraux

- **Bévacizumab** (BE : AVASTIN®) et *fasciite nécrosante*.
- ▼**Vandétanib** (BE : CAPRELSA®) : nouvelle spécialité.
- ▼**Tégafur, giméracil et otéracil** (BE : TEYSUNO®) : nouvelle association fixe.
- **Bévacizumab** (BE : AVASTIN®) et signal de *choc anaphylactique*.
- **Rituximab** (BE : MABTHERA®) et *nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson*.
- **Thalidomide** (BE : THALIDOMIDE CELGENE®) et risque de *seconds cancers primitifs hématologiques*.
- **Docétaxel** (BE : TAXOTERE® et « génériques ») et signal d'*interaction grave et fatale avec des inhibiteurs du CYP3A4 (jus de pamplemousse et dronédarone)*.
- **Pazopanib** (BE : VOTRIENT®) et *hépatotoxicité*.
- ▼**Vémurafénib** (BE : ZELBORAF®) : nouvelle spécialité.

Minéraux, vitamines et toniques

- **Sulfate de magnésium** et usage prolongé en cas de travail prématuré.

Dermatologie

- ▼**Ciclopirox** (BE : MYCOSTEN®) : nouvelle spécialité.

Anesthésie

- ▼**Chlorprocaïne** (BE : AMPRES®) : nouvelle spécialité.
- **Bromhydrate de scopolamine** (BE : SCOPOLAMINE STEROP®) : enregistré comme médicament.
- **Esketamine** (BE : seul le mélange racémique kétamine est autorisé : KETALAR®) et *hépatotoxicité*.

Médicaments divers

- Solutions contenant de l'**hydroxyéthyl amidon** pour perfusion (BE : HAES-STERIL®, PLASMAVOLUME®, TETRASPAN®, VENOHEX®, VOLUVYTE®, VOLUVEN®) : recommandation de suspension.

- crème aqueuse BP/ crème à base d'eau et irritation cutanée principalement chez les enfants atteints d'eczéma.
- Nouvelle campagne de sensibilisation de l'afmps : médicaments et enfants.

Matérovigilance

- Avis préliminaire du 'Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks' (SCENIHR) à propos des implants mammaires « Poly Implant Prothèse » (PIP).
-

Abréviations

afmps : agence fédérale des médicaments et des produits de santé
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
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)
ATC : Antidépresseurs Tricycliques
BE : commercialisé en Belgique
BfArM : Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (autorité compétente en matière de médicaments en Allemagne)
BMJ : British Medical Journal
CBIP : Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique, ASBL
CHMP : Comité pour les Médicaments à usage Humain (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CMDh : Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human
COC : Contraceptifs Oraux Combinés
CSS : Conseil Supérieur de la Santé
CYP : Cytochrome P450
DCI : Dénomination Commune Internationale
DES : Diéthylstilbestrol
DHPC : Direct Healthcare Professional Communication
DRESS : Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
EMA : European Medicines Agency
FDA : Food and Drug Administration des Etats-Unis
HEA : Hydroxyethyl Amidon
HES : Hydroxyethyl Starch
GLP-1 : Glucagon-like peptide
HDL : High Density Lipoprotein
HPV : Human Papilloma Virus
IgE : Immunoglobuline E
Lareb : Centre de Pharmacovigilance des Pays-Bas
LDL : Low Density Lipoprotein
MAO : Monoamine Oxydase
MHRA : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (autorité compétente en matière de médicaments au Royaume-Uni)
NET : Nécrolyse Epidermique Toxique
NK1 : Neurokinine 1
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PEAG : Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée
PIP : "Poly Implant Prothèse"
PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR : Periodic Safety Update Report
RCC : Renal Cell Carcinoma
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RET : REarranged during transfection
SCAR : Severe Cutaneous Adverse Reactions
SSJ : Syndrome de Stevens-Johnson
TSH : Thyroid-Stimulating Hormone
VEGFR : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
5-HT : 5-Hydroxytryptamine

▼ : "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@fagg-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 trimestrielle 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.

Pharmacovigilance

« Pharmacovigilance active »

Sélection de communiqués récents de pharmacovigilance

Système cardio-vasculaire

- Association fixe de **pravastatine** et de **fénofibrate** (en Belgique : PRAVAFENIX®) : nouvelle spécialité
Une spécialité associant 40 mg de pravastatine et 160 mg de fénofibrate a été mise sur le marché. Elle est proposée aux patients présentant un risque cardiovasculaire accru et souffrant de dyslipidémie mixte avec un taux élevé de triglycérides et un faible taux de HDL-cholestérol, chez lesquels le LDL-cholestérol est suffisamment contrôlé sous pravastatine 40 mg. Les effets indésirables de cette association sont ceux des différents principes actifs ; il y a toutefois une augmentation du risque de toxicité musculaire ([07.06.2013 – CBIP](#)).

Sang et coagulation

- Nouveaux anticoagulants oraux **apixaban** (en Belgique : ELIQUIS®▼), **dabigatran** (en Belgique : PRADAXA®), et **rivaroxaban** (en Belgique : XARELTO®▼) : risque d'hémorragie et contre-indications
Le risque d'hémorragie est un effet indésirable connu pour les anticoagulants. En 2012, l'Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency, EMA) recommandait que soient données des directives plus précises quant aux contre-indications du dabigatran ainsi que des recommandations sur la surveillance des patients ([Vig-news janvier 2013](#)). Bien que ces deux nouveaux anticoagulants (apixaban et rivaroxaban) aient des contre-indications différentes dues à leurs propriétés différentes, les contre-indications chez les patients présentant un risque important d'hémorragie grave ainsi que celles concernant l'utilisation concomitante d'autres anticoagulants s'appliquent à présent aux trois médicaments ([10.2013 – MHRA](#)).
- Antagonistes de la vitamine K **warfarine** (en Belgique : MAREVAN®) et **phenprocoumone** (en Belgique : MARCOUMAR®) : signal d'interaction avec les baies de Goji (*Lycium barbarum*)
En 2012, un signal d'interaction entre les antagonistes de la vitamine K phenprocoumone / warfarine et les baies de Goji, entraînant des hémorragies, a été identifié. En tout, quatre cas ont été identifiés, dont trois provenant de la littérature. Selon certaines hypothèses, il s'agirait d'une interaction pharmacocinétique, basée sur une possible inhibition des CYP2C9 et CYP3A4. Les substances flavonoïdes des baies de Goji (p.ex. quercétine, lutéoline, apigénine) ont des propriétés antithrombotiques in vitro et in vivo. D'autres hypothèses suggèrent que l'effet anticoagulant de la warfarine pourrait être renforcé par le chitosan ou par l'inhibition de l'absorption de la vitamine K. Malgré le fait qu'une possible interaction ne puisse être exclue, le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) a conclu que les notices de ces médicaments ne doivent pour le moment pas être adaptées, vu que les données qui décrivent cette interaction sont limitées. Ce signal reste cependant sous surveillance étroite ([13-16.05.2013 – Minutes PRAC](#)).

Système gastro-intestinal

- Préparation à base d'huile de menthe poivrée (**menthe poivrée = *Mentha x piperita***) sous forme de capsules gastro-résistantes (en Belgique: TEMPOCOL®) : enregistrement comme médicament à base de plantes
Déjà disponible en Belgique comme complément alimentaire et à présent enregistré comme médicament à base de plantes selon la procédure *well established use*, le TEMPOCOL® est proposé pour le « traitement symptomatique de spasmes mineurs du tractus gastro-intestinal, des flatulences et des douleurs abdominales » (indication telle que mentionnée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit, RCP) à partir de l'âge de 8 ans. Il a été décrit dans les Folia Pharmacotherapeutica du Centre belge d'Information pharmacothérapeutique (CBIP, asbl) de novembre 2009 et septembre 2010

que l'huile de menthe (sous forme de capsules pour administration orale) était capable de soulager les symptômes du syndrome de l'intestin irritable. Ces études présentaient cependant un niveau de preuve assez faible. Les effets indésirables sont principalement des céphalées, des brûlures d'estomac, une sensation de brûlure dans la région périanale et une sécheresse buccale; des réactions allergiques allant jusqu'au choc anaphylactique ont également été rapportées ([07.06.2013 - CBIP](#)).

- **Dompéridone** (en Belgique : MOTILIUM® et « génériques ») : mise à jour

Début 2013, l'afmps a initié une procédure visant une éventuelle mise sur prescription des médicaments contenant de la dompéridone ([Vig-news mai 2013](#)). Sur la base de l'évaluation des données fournies par les firmes pharmaceutiques concernées et des différentes audiences, la Commission pour les Médicaments à usage humain de l'afmps considère que les médicaments contenant de la dompéridone devront à l'avenir être délivrés uniquement sur prescription médicale en Belgique, comme cela était déjà le cas dans la majorité des pays européens. Ces médicaments peuvent en effet comporter un risque direct ou indirect, même dans les conditions normales d'utilisation, s'ils sont utilisés sans la supervision d'un médecin : certaines études épidémiologiques ont montré que la dompéridone peut être associée à un risque accru d'arythmies ventriculaires graves ou de mort subite par arrêt cardiaque, ce risque pouvant être plus élevé chez les patients âgés de plus de 60 ans ou à des doses quotidiennes supérieures à 30 mg. Des nausées et des vomissements étant potentiellement des symptômes de certains troubles tels que le reflux oesophagien, des maladies sous-jacentes peuvent être masquées par l'utilisation de la dompéridone, et cela peut ralentir la pose d'un diagnostic correct. Il y a, de plus, un risque d'interactions avec d'autres médicaments couramment utilisés, notamment ceux qui allongent également l'intervalle QT. Enfin, l'utilisation off-label, entre autres pour stimuler la lactation, se fait souvent à de fortes doses ce qui peut s'avérer dangereux chez les mères allaitantes et qui présentent un risque potentiel d'allongement de l'intervalle QT ou qui présentent un risque d'interaction pharmacodynamique et/ou pharmacocinétique avec d'autres médicaments. L'afmps suit l'avis de la Commission des Médicaments à usage humain et a informé les titulaires d'AMM (autorisation de mise sur le marché) qui ont du, pour le 1er septembre 2013, introduire une demande de modification de leurs AMM auprès de l'afmps pour les médicaments concernés. Cette mesure sera applicable à partir du 30 novembre 2013.

Egalement à l'initiative de l'afmps, l'EMA a commencé la réévaluation de la balance bénéfique/ risque des médicaments contenant de la dompéridone et analyse toutes les données disponibles relatives aux effets indésirables cardiaques de la dompéridone afin de pouvoir formuler un avis sur les mesures éventuelles à prendre. Cet avis est attendu pour fin 2013. Dans l'attente de l'avis de l'EMA, il est recommandé de ne pas utiliser la dompéridone sans limite pour tout désagrément, de prendre en compte les mesures de précaution visant à limiter au maximum le risque d'allongement du QT ([Vig-news, Folia Pharmacotherapeutica de novembre 2012](#)), d'utiliser la dompéridone avec prudence chez les enfants et les adolescents (il est préférable d'éviter les doses supérieures à 30 mg par jour) ([07.05.2013- afmps](#) ; [06.2013 - CBIP](#)).

- **Médicaments à l'origine d'affections buccales**

Le CBIP asbl, en accord avec Farmaka asbl, a publié dans son Folia Pharmacotherapeutica « édition dentistes » de juin 2013 une partie de l'article « Soins de bouche » publié par Farmaka asbl en novembre 2012. Le CBIP asbl reprend une liste des médicaments à l'origine d'affections buccales telles que la gingivite, la stomatite, la candidose orale ([06.2013 - CBIP](#)).

- **Fosaprépitant** (en Belgique : IVEMEND®▼) : nouvelle spécialité

Le fosaprépitant est une prodrogue de l'aprépitant qui est rapidement transformée en aprépitant après administration par voie intraveineuse. Le fosaprépitant (à usage intraveineux) et l'aprépitant (EMEND®, par voie orale) sont des antiémétiques de la classe des antagonistes des récepteurs de la neurokinine NK1. Ils sont indiqués, en association à un antagoniste de la sérotonine (5-HT₃) et à un corticostéroïde, dans la prévention des nausées et des vomissements induits par certaines chimiothérapies moyennement à hautement émétisantes. Les effets indésirables et les interactions du fosaprépitant sont comparables à ceux de l'aprépitant (entre autres hoquet, constipation, élévation des enzymes hépatiques, interactions au niveau du CYP3A4 et du CYP2C9); le fosaprépitant expose de plus à des réactions au site d'injection et à des réactions d'hypersensibilité liées à la présence d'un excipient (polysorbate 80) dans la préparation injectable. Le fosaprépitant est incompatible avec les solutions de Hartmann et de Ringer Lactate. Le fosaprépitant est réservé à l'usage hospitalier ([04.2013 - CBIP](#)).

Système respiratoire

- **Médicaments utilisés chez les enfants contre la toux et le rhume : recommandations de l'afmps**
Les recommandations émises au sujet des médicaments contre la toux et le rhume chez les enfants ont été d'application jusque juillet 2013. Ces recommandations étaient les suivantes : contre-indication des antitussifs et des expectorants chez les enfants de moins de 6 ans ; mise sur prescription des antitussifs contenant de la codéine et ses dérivés (dihydrocodéine, éthylmorphine, thébacone), y compris ceux destinés aux adultes ; contre-indication de certains décongestionnants topiques nasaux (phényléphrine, éphédrine, naphazoline et tramazoline) chez les enfants de moins de 7 ans ; recommandation d'utilisation en première intention de solutions salines avant l'utilisation d'un décongestionnant topique nasal, quel qu'il soit, et durée d'utilisation de maximum 5 jours. D'autre part, une période transitoire était prévue pour les recommandations suivantes, mais elle peut bien entendu déjà être mises en pratiques : bouchon de sécurité pour les formes liquides ; en ce qui concerne les préparations composées, les AMM doivent soumettre pour le 1er janvier 2015, un dossier avec une nouvelle composition, ou démontrer que les exigences de la directive de l'EMA sont bien remplies ([25.04.2013 – afmps](#)). Sur base d'une violation du droit d'être entendu et d'une violation du principe d'égalité, le Conseil d'État a annulé les décisions du 21 décembre 2011 de l'afmps entraînant la modification des AMM de certains médicaments antitussifs et décongestionnants ([22.07.2013 – afmps](#)). Ceci a pour conséquence que l'afmps annule les variations qui ont été soumises pour les AMM concernées. Néanmoins, les médicaments dont l'AMM aurait déjà été modifiée conformément à la décision entretemps annulée et qui seraient sur le marché ne doivent pas être rappelés et peuvent donc y rester. L'objectif restant de réévaluer régulièrement la balance bénéfices-risques des médicaments pour en garantir leur sécurité, l'afmps recommencera donc bien entendu la procédure pour les médicaments précités afin de prendre les mesures qui s'imposent sur base des conclusions de cette réévaluation ([22.07.2013 – afmps](#)). Il est important de noter que cette annulation n'a aucun impact sur l'exigence de prescription médicale pour les médicaments contenant de la codéine ou des dérivés de la codéine ([26.07.2013 – afmps](#)).

Système hormonal

- **Incrétinomimétiques/analogues du GLP-1 **exénatide, liraglutide** et inhibiteurs de la DPP-4/gliptines **linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine** : *pancréatite et cancer du pancréas***
La presse a récemment fait écho à un possible risque accru de pancréatite et de cancer du pancréas dû à des médicaments antidiabétiques qui renforcent l'effet incrétine. L'attention portée à la possibilité d'un tel risque n'est pas nouvelle ([05.2013 – Folia Pharmacotherapeutica](#), [04.2013 – Health Canada](#), [01.2012 – CBIP](#)). La récente attention dans la presse est liée à [un article publié dans le British Medical Journal \(Deborah Cohen. BMJ 2013;346:f3680\) du 10 juin 2013](#), à la suite de quelques publications récentes qui renforcent le signal de pancréatite et d'un possible risque de cancer du pancréas. Selon le BMJ, cela fait plusieurs années que le signal était suffisamment fort pour entreprendre des études de sécurité précliniques ou cliniques supplémentaires. La FDA et le CHMP de l'EMA (Committee for Medicinal Products for Human use, comité pour des médicaments à usage humain) ont toutefois entrepris des analyses approfondies du signal dans le courant de cette année. Le 26 juillet 2013, le CHMP a terminé son analyse du signal. Il considère que les notices et RCP de ces produits, qui contiennent déjà un avertissement concernant les risques de pancréatite devraient être harmonisés pour tous les traitements à base de GLP-1. En ce qui concerne le cancer du pancréas, le CHMP a conclu qu'aucun lien causal n'a pour le moment été prouvé entre les antidiabétiques concernés et le cancer du pancréas. Le signal est toutefois maintenu. L'EMA attend les résultats d'études en cours pour faire d'autres déclarations. En attendant de celles-ci, en cas de signes de pancréatite (par ex. maux de ventre aigus), la prise des médicaments doit être arrêtée. Par mesure de précaution, il est recommandé de ne pas utiliser ces médicaments chez les patients ayant des antécédents de pancréatite ou chez les patients ayant des problèmes d'abus d'alcool ([14.06.2013 – CBIP](#) et [26.07.2013 - EMA](#)).
- **Médicaments à base de **cyprotérone** et d'**éthinyloestradiol** (en Belgique : DIANE-35® et « génériques ») : le CMDh et la Commission Européenne confirment la recommandation du PRAC**
Dans la [communication du 18 février 2013](#), l'afmps a annoncé la réévaluation de ces médicaments au niveau européen. Le CMDh (Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised Procedures –

Human) confirme les recommandations du PRAC, à savoir que les bénéfices de Diane-35 et « génériques » l'emportent sur les risques, à condition que plusieurs mesures soient prises pour limiter le risque de thromboembolie. La Commission Européenne a approuvé ces recommandations et a adopté une décision juridiquement contraignante le 25 juillet 2013, à savoir que le rapport bénéfice/risque reste favorable mais que sa prescription doit être restreinte. Ces médicaments peuvent uniquement être utilisés pour le traitement d'acné androgéno-dépendante modérée à sévère avec ou sans séborrhée **si une thérapie locale ou un traitement systémique de l'acné au moyen d'antibiotiques a échoué** et/ou pour le traitement de l'hirsutisme chez les femmes en âge de procréer. Ces femmes ne peuvent pas non plus prendre ces médicaments en association avec d'autres contraceptifs hormonaux vu le risque plus élevé de thromboembolie. Cela est essentiellement en ligne avec ce qui est déjà mentionné dans la notice et le RCP en Belgique. Le médecin prescripteur doit également discuter du risque de thromboembolie avec ses patientes et leur indiquer les facteurs de risque (p.ex. âge, tabagisme, surpoids et immobilité prolongée). ([24.05.2013 – afmps](#), [14.06.2013 – afmps](#) et [25.07.2013 – Décision de la Commission Européenne](#)).

- **Lévothyroxine** (en Belgique : ELTHYRONE®) : arrêt définitif de la commercialisation à partir du 01.11.2013

Il est recommandé de ne plus instaurer de nouveau traitement avec ELTHYRONE®. Les patients sous ELTHYRONE® peuvent passer à EUTHYROX® ou L-THYROXINE® à un même dosage, lesquels restent disponibles. Vu la marge thérapeutique toxique étroite de l'hormone thyroïdienne, la lévothyroxine appartient au groupe de médicaments « no switch » dans le cadre de la prescription sous DCI (Dénomination Commune Internationale) et, dans ce cas, ne peut donc pas être simplement substituée. Lors du changement de traitement, un suivi supplémentaire s'avère nécessaire ([04.2012 – CBIP](#)). Après le changement de traitement, il faut être attentif à la réapparition de symptômes, et il s'avère nécessaire d'effectuer un contrôle des concentrations TSH (Thyroid Stimulating Hormone) ou, en cas d'hypothyroïdie secondaire d'origine hypophysaire ou hypothalamique, de T4 libre ([11.06.2013 - CBIP](#)).

- **Diéthylstilbestrol (DES) et effet sur trois générations** – lancement d'une étude du réseau DES en France

Le Réseau DES France a lancé une étude sur l'exposition in utero au diéthylstilbestrol (DES) et les effets indésirables qui peuvent en découler sur trois générations, en particulier un lien éventuel avec un risque accru de cancer du sein. Les résultats de cette étude devraient permettre d'évaluer le risque de cancer du sein chez les filles exposées au DES in utero, ainsi que l'ensemble des complications sur trois générations en France ([17.04.2013 – ANSM](#)).

- **Corticostéroïdes et effets indésirables neuropsychiatriques**

L'euphorie, l'agitation, l'insomnie et les réactions psychotiques sont des effets indésirables connus des corticostéroïdes. Dans une étude récente, l'incidence d'un certain nombre d'effets indésirables neuropsychiatriques survenus lors du traitement par des corticostéroïdes par voie orale a été évaluée à partir d'une base de données électronique anonyme de patients suivis en pratique générale, au Royaume-Uni, de 1990 à 2008. L'incidence des effets neuropsychiatriques graves chez ces patients était de 22,2 cas pour 100 personnes par année de traitement. Par rapport à des personnes qui n'ont pas été traitées au moyen de corticostéroïdes, les patients traités par des corticostéroïdes présentaient un risque 7 fois plus élevé de suicide ou de tentative de suicide, et un risque 4 à 5 fois plus élevé de manie, de délire, de confusion ou de désorientation ; le risque de dépression était quasiment doublé, et le risque de trouble panique augmentait environ de moitié. Le risque d'effets indésirables neuropsychiatriques était plus élevé en cas d'utilisation de doses élevées de corticostéroïdes (par ex. > 40 mg de prednisolone par jour ou équivalent) et d'antécédents de troubles neuropsychiatriques. Vu les limites d'une telle étude d'observation, ces résultats ne permettent pas de tirer des conclusions définitives et les chiffres ne sont donnés qu'à titre indicatif ([04.2013 – Folia Pharmacotherapeutica](#)).

- **Corticostéroïdes inhalés et effet sur la taille finale à l'âge adulte**

Chez les enfants, un ralentissement de la croissance peut être observé pendant les premières années de traitement par ces médicaments, mais des données indiquent que la vitesse de croissance se normalise ensuite. Plusieurs études ont examiné l'influence du budésonide sur la taille finale à l'âge adulte. Dans deux études antérieures sur le budésonide, il a été suggéré que les enfants atteignaient la taille adulte normale, ou tout au moins que l'on s'attendait à ce qu'ils l'atteignent. Dans une étude

récente à ce sujet, il a toutefois été observé que la taille finale à l'âge adulte était un peu moins grande chez les personnes ayant pris du budésonide (400 µg p.j.) pendant 4 à 6 ans dans l'enfance que chez celles ayant reçu un placebo : 171,1 cm par rapport à 172,3 cm (différence : 1,2 cm ; intervalle de confiance à 95% : 1,9 à 0,5 cm). La différence était plus marquée chez les filles et lorsque le traitement était instauré avant la puberté. La méthodologie de cette étude est plus solide que celle des études précédentes, notamment en termes de composition des groupes-témoins et de suivi, mais ici aussi des facteurs incontrôlables peuvent avoir influencé les résultats. Si les corticostéroïdes inhalés ont un effet sur la taille finale à l'âge adulte, celui-ci est donc minime et ne contrebalance pas l'effet positif chez les enfants présentant un asthme persistant; par ailleurs, un contrôle insuffisant de l'asthme peut aussi avoir un impact négatif sur la croissance. Cette étude apporte toutefois un argument supplémentaire pour rechercher la plus faible dose efficace, en particulier chez les enfants avant la puberté ([04.2013 – Folia Pharmacotherapeutica](#)).

- **Acétonide de triamcinolone** pour injection (en Belgique: ALBICORT®, KENACORT A®) et *hémorragie post-ménopausale*

Le Centre de pharmacovigilance néerlandais Lareb a reçu neuf notifications d'hémorragie post-ménopausale liée à l'utilisation d'acétonide de triamcinolone. La période de latence était de deux jours à deux semaines, ce qui correspond à la période de latence indiquée dans la littérature. Six des neuf patients se sont rétablis après l'arrêt du traitement à base d'acétonide de triamcinolone. Dans les autres cas, le résultat n'était pas connu. Dans un cas, il était question de co-médication comme facteur confondant. Le mécanisme exact par lequel des injections d'acétonide de triamcinolone entraîneraient des hémorragies post-ménopausales est inconnu, cela est peut-être dû à un effet direct sur l'endomètre. Selon le Lareb, il faut envisager d'indiquer l'hémorragie post-ménopausale comme effet indésirable dans le RCP de l'acétonide de triamcinolone pour injection; celui-ci indique uniquement des menstruations irrégulières.

Le Lareb n'a pas reçu de notification d'hémorragie post-ménopausale concernant les autres glucocorticoïdes ([11.2012 – Lareb](#)).

Gynéco-obstétrique

- **Anneau vaginal NUVARING®** : *risque de thrombose veineuse ou artérielle*

Suite à la publication de deux études pharmaco-épidémiologiques dont les résultats montrent que l'incidence des thromboses veineuses chez les utilisatrices de NUVARING® est au moins identique à celle observée chez les utilisatrices des contraceptifs oraux combinés (COC) contenant du lévonorgestrel (COC de deuxième génération), les autorités de santé des Etats membres de l'Union Européenne dans lesquels NUVARING® est autorisé ont revu le risque de thrombose veineuse associé à un traitement par l'anneau contraceptif. En effet, le RCP de NUVARING® mentionnait jusqu'en avril 2013, que le risque de thrombose veineuse lié à ce produit n'était pas connu. A l'issue de cette révision, les autorités de santé européennes souhaitent apporter des modifications au RCP de NUVARING® par l'introduction d'une nouvelle mise en garde. L'ANSM informe les professionnels de la santé et les patientes qu'en raison de ce risque démontré, les mêmes contre-indications, précautions d'emploi et risques que ceux observés avec l'utilisation d'un contraceptif oral estroprogestatif doivent s'appliquer à NUVARING® ([30.05.2013 - ANSM](#)).

Système uro-génital

- **Tamsulosine** (en Belgique : OMIC® et « génériques », COMBODART® en association avec dutastéride) et *sécheresse buccale*

Suite à la réception de six cas de sécheresse buccale associés à la prise de tamsulosine, le centre néerlandais de pharmacovigilance Lareb a procédé à une évaluation de cette association et a estimé qu'il s'agissait d'un « signal ». En effet, différentes études rapportent la sécheresse buccale comme étant l'effet indésirable le plus fréquent chez les patients traités par tamsulosine. De plus, l'association entre la tamsulosine et la sécheresse buccale est soutenue par un nombre statistiquement significatif de rapports dans la base de données internationale de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). C'est aussi le cas pour les autres antagonistes alpha-1 sélectifs. Le PRAC de l'EMA a évalué ce signal lors de

sa réunion de juillet et a décidé d'ajouter la sécheresse buccale à la liste des effets indésirables des médicaments contenant de la tamsulosine ([07.2013 – Minutes PRAC](#), [19.02.2013 – Lareb](#)).

Douleur et fièvre

- **Codéine** (en Belgique : ALGOCOD®, DAFALGAN CODEINE®, PANADOL CODEINE®, PARACOD MYLAN®, NEVRINE CODEINE®) dans le traitement de la douleur chez les enfants : le PRAC recommande d'en restreindre l'utilisation

Le PRAC recommande une série de mesures visant à promouvoir une utilisation limitée de la codéine, suite à la réévaluation des notifications d'effets indésirables graves, voire de décès, chez des enfants ayant reçu de la codéine comme antidouleur. La plupart des cas sont survenus après une ablation chirurgicale des amygdales ou des végétations adénoïdes destinée à traiter l'apnée obstructive du sommeil. Etant donné le risque de dépression respiratoire, les médicaments contenant de la codéine ne peuvent être utilisés que pour traiter des douleurs ponctuelles et modérées chez des enfants de plus de douze ans, et uniquement si ces douleurs ne peuvent être soulagées par d'autres antalgiques tels que le paracétamol ou l'ibuprofène. Il est bien connu que la codéine se transforme en morphine dans l'organisme. Chez les métaboliseurs ultra-rapides de la codéine, cela peut entraîner des effets toxiques comme une dépression respiratoire. Les notifications de dépression respiratoire liée à la codéine indiquent que les enfants de moins de 12 ans présentent un risque accru de toxicité dû à la morphine. La codéine ne peut pas non plus être utilisée chez les enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans) qui doivent subir une ablation chirurgicale des amygdales ou des végétations adénoïdes visant à traiter l'apnée obstructive du sommeil, vu que ces patients sont plus susceptibles de présenter des problèmes respiratoires. De plus, les données sur l'efficacité de la codéine en tant qu'antalgique chez les enfants sont limitées et suggèrent que l'effet de la codéine sur la douleur n'est pas significativement supérieur à celui d'autres antalgiques non opiacés tels que le paracétamol ou l'ibuprofène.

Le risque d'effets indésirables liés à la codéine peut également affecter les adultes. Le PRAC recommande de ne pas utiliser la codéine chez les personnes connues pour être des métaboliseurs ultra-rapides de CYP2D6, quel que soit leur âge, ni chez les femmes allaitantes.

Le RCP et la notice doivent inclure une mise en garde indiquant que la codéine ne peut pas être utilisée chez les enfants présentant des problèmes respiratoires, ainsi que des informations générales destinées aux professionnels de la santé, aux patients et soignants, relatives au risque de toxicité morphinique liée à l'utilisation de la codéine et à la manière d'en reconnaître les symptômes.

Le CMDh a approuvé ces recommandations du PRAC lors de sa réunion du 24-26 juin 2013 ([21.06.2013 – afmps](#), [09.08.2013 - afmps](#), [28.06.2013 - EMA](#), [02.08.2013 - EMA](#) et [10.2013 - CBIP](#)).

- **Trazodone** (en Belgique : TRAZOLAN® et « génériques ») : signal d'hypotension orthostatique et de somnolence à dose initiale élevée

En 2012, un signal d'hypotension orthostatique et de somnolence à dose initiale élevée de trazodone a été identifié, après quoi les titulaires d'autorisation ont fourni un aperçu de toutes les données disponibles, avec une discussion relative aux possibles mesures de minimisation du risque ([1-3.10.2012 - Minutes PRAC](#)). Le PRAC a étudié toutes les données disponibles pour la trazodone et, sur la base de cette évaluation, a conclu que les mises en garde présentes dans la notice relatives à une possible hypotension orthostatique, à la somnolence et à d'autres effets indésirables anticholinergiques de la trazodone chez les personnes âgées devraient être renforcées ([13-16.05.2013 – PRAC](#)).

- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications cutanées chez les patients atteints de la varicelle ou du zona**

Il existe des indices selon lesquels les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) peuvent augmenter le risque de complications cutanées chez les patients atteints de la varicelle ou du zona, par ex. impétigo, abcès sous-cutané, cellulite et fasciite nécrosante rare mais grave. L'afmps a récemment été informée du cas d'un enfant de 3 ans atteint de la varicelle et dont l'état s'est aggravé (aggravation des lésions cutanées et fièvre accrue) après un jour de traitement par l'ibuprofène. L'enfant a dû être hospitalisé.

Selon un article paru dans *La Revue Prescrire* [2009; 29: 906-7], une étude cas-témoins britannique a montré un risque environ 5 fois plus élevé [intervalle de confiance à 95 % 2,1 à 11,4] de complications cutanées graves lors d'un traitement par un AINS en cas de varicelle. En cas de zona, le risque était 1,6 fois plus élevé [intervalle de confiance à 95 % - 1,1 à 2,4]. Par contre, on n'a pas constaté

d'augmentation du risque de complications cutanées graves en cas de varicelle ou de zona chez les patients traités par le paracétamol. Bien qu'il ne soit pas possible d'établir un lien causal sur base de ces données observationnelles, il est préférable de ne pas utiliser d'AINS chez les patients atteints de la varicelle ou du zona ; chez les enfants, il est aussi préférable de ne pas utiliser d'acide acétylsalicylique en raison du risque possible de syndrome de Reye. Le paracétamol constitue un meilleur choix pour la prise en charge de la fièvre et de la douleur ([05.2013 – Folia Pharmacotherapeutica](#)).

Pathologies ostéo-articulaires

- **Diclofénac** (en Belgique : CATAFLAM®, MOTIFENE®, POLYFLAM®, VOLTAREN® et « génériques »): *mesures pour minimiser le risque cardiovasculaire*
La réévaluation du diclofénac par le PRAC a été initiée en octobre 2012, suite aux conclusions de la réévaluation des AINS effectuée en 2012, qui avait identifié une légère augmentation du risque de ces effets indésirables cardio-vasculaires avec le diclofénac comparé aux autres AINS. Le PRAC a conclu que les effets du diclofénac sur le cœur et la circulation, lorsqu'il est administré par voie systémique (sous forme de gélules, comprimés ou d'injections), sont comparables à ceux des AINS COX-2 sélectifs tels que le célécoxib. Ceci est particulièrement valable lorsque le diclofénac est utilisé à dose élevée (150 mg par jour) et pour un traitement à long terme (1 an). Le PRAC estime que les bénéfices de diclofénac l'emportent encore sur les risques, mais il recommande d'appliquer au diclofénac les mesures déjà en place pour minimiser les risques d'événements thromboemboliques artériels avec les AINS COX-2 sélectifs ([18.06.2013 - afmps](#)). Une réévaluation de l'acéclofénac, pro-drogue du diclofénac, a également débuté lors du PRAC de septembre 2013 ([09.2013 - Agenda PRAC](#)).
- **Ranélate de strontium** (en Belgique : PROTELOS®) : *recommandations du PRAC de restreindre son utilisation*
Le PSUR (Periodic Safety Update Report) de PROTELOS® comprenant de nouvelles données indiquant un risque accru de complications cardiaques, y compris d'infarctus du myocarde, le PRAC a conclu qu'une nouvelle réévaluation approfondie des bénéfices et des risques du médicament était nécessaire. Les données avaient montré en effet qu'il y a un risque accru de crise cardiaque chez les femmes post-ménopausées prenant PROTELOS® par comparaison à celles recevant un placebo, bien qu'il n'y ait pas eu d'augmentation du nombre de décès. Dans l'ensemble, les données étaient préoccupantes, étant donné les autres risques graves (formation de caillots dans le sang et rares réactions cutanées graves) qui avaient été identifiés lors d'une précédente réévaluation par le PRAC en 2012. Dans l'attente de l'issue de cette réévaluation, le PRAC recommande de restreindre l'utilisation du PROTELOS®. Ces recommandations ont été envoyées au CHMP de l'EMA, qui les a confirmées fin avril. Le RCP et la notice du produit ont donc été renforcés afin de minimiser le risque d'infarctus du myocarde, par la restriction des indications et l'ajout de contre-indications et de mises en garde ainsi que par une recommandation faite aux prescripteurs de baser leur décision de prescrire du ranélate de strontium sur une évaluation individuelle de l'ensemble des risques pour chaque patient. Les conclusions de la réévaluation sont prévues pour janvier 2014 ; les recommandations du PRAC qui s'en suivront seront alors transmises au CHMP qui adoptera une position finale ([17.04.2013 – afmps](#), [26.04.2013 – EMA](#), [13.05.2013-DHPC](#)).

Système nerveux

- **Tétrazépam** (en Belgique : EPSIPAM®, MYOLASTAN®, TETRAZEPAM EG®) : *suspension des AMM et retrait du marché*
A l'initiative de la France, le PRAC a entamé, en janvier 2013, une réévaluation de l'ensemble des données disponibles sur la sécurité des médicaments contenant du tétrazépam, en particulier tout ce qui a trait aux réactions cutanées graves, afin d'en évaluer l'impact sur leur balance bénéfico-risque. En avril 2013, le CMDh a majoritairement confirmé la position du PRAC et a recommandé aux médecins de ne plus prescrire de médicaments contenant du tétrazépam. La Commission européenne a soutenu cette recommandation et a adopté, le 29 mai 2013, une décision juridiquement contraignante de suspendre les AMM des médicaments contenant du tétrazépam dans toute l'Union européenne (voir le [Vig-news mai 2013](#) et le [site de l'EMA](#)) L'afmps a transmis cette décision aux firmes concernées. Un

rappel de tous les lots des médicaments concernés commercialisés en Belgique a été effectué pour le 1er septembre 2013 ([12.07.2013 – afmps](#)).

- **Dérivés de l'ergot de seigle** (en Belgique : HYDERGINE®, IBEXONE®, STOFILAN®, DIERGO®, DIHYDERGOT®, DYSTONAL®) : restrictions d'utilisation
Le CHMP de l'EMA recommande de limiter l'utilisation des médicaments contenant des dérivés de l'ergot de seigle. Ces médicaments ne devraient plus être utilisés pour traiter des problèmes de circulation sanguine, des problèmes de mémoire et des problèmes neuro-sensoriels, ou pour prévenir les migraines, car les risques sont supérieurs aux bénéfices dans ces indications. Cette recommandation est basée sur une réévaluation des données montrant un risque accru de fibrose et d'ergotisme suite à la prise de ces médicaments. Dans certains États membres, les dérivés de l'ergot de seigle sont également autorisés dans d'autres indications : traitement de la démence, (notamment de la maladie d'Alzheimer), syndrome orthostatique, hypotension et traitement (par opposition à la prévention) de la migraine aiguë. Ils resteront autorisés pour une utilisation dans ces indications ([10.07.2013 – afmps](#)).
- **▼Rétigabine** (en Belgique : TROBALT®) : restrictions d'utilisation
Le CHMP de l'EMA recommande de limiter l'utilisation de la rétigabine, un médicament antiépileptique. Ce médicament devrait être prescrit uniquement aux patients pour lesquels d'autres médicaments antiépileptiques se sont révélés inadéquats ou n'ont pas été tolérés. Cette recommandation fait suite à une évaluation des cas de pigmentation de la peau, des ongles, des lèvres et des tissus oculaires, y compris de la rétine. Le CHMP recommande que le traitement des patients actuellement sous TROBALT® soit réévalué, sans urgence, lors de la prochaine consultation médicale. Les patients doivent être tenus au courant des dernières informations de sécurité. Le CHMP recommande également d'effectuer un examen oculaire approfondi au début du traitement et au moins tous les 6 mois durant le traitement. Il y a lieu de prévoir un examen oculaire pour les patients qui suivent déjà un traitement par TROBALT®. Si une pigmentation rétinienne ou des modifications de la vision sont détectées, le traitement ne pourra être poursuivi qu'après une réévaluation minutieuse de la balance bénéfice-risque ([11.06.2013 – afmps](#), [24.06.2016 - DHPC](#)).
- **Duloxétine** (en Belgique : CYMBALTA® et YENTREVE®) et signal d'interaction avec le **linézolide** (en Belgique : ZYVOXID®)
La duloxétine est un inhibiteur de la recapture de la norépinéphrine et de la sérotonine. Elle est proposée en Belgique dans le traitement du trouble dépressif majeur, de la douleur neuropathique diabétique périphérique et du trouble d'anxiété généralisée (CYMBALTA®) ainsi que dans le traitement de l'incontinence urinaire d'effort modérée à sévère chez la femme (YENTREVE®). Le linézolide est le premier antibiotique de la famille des oxazolidinones ; il possède un effet inhibiteur non-sélectif et réversible de la monoamine oxydase (MAO). Cet antibiotique est utilisé en usage hospitalier pour le traitement des pneumonies nosocomiales et extrahospitalières que l'on sait ou que l'on soupçonne être causées par des bactéries Gram positif, ainsi que dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous (uniquement quand un test microbiologique a établi que l'infection est causée par une bactérie Gram positif sensible).
Lors de ses activités routinières de détection de signaux, l'EMA a identifié un signal d'interaction entre la duloxétine et le linézolide pouvant mener à un syndrome sérotoninergique. Cet effet indésirable est déjà mentionné dans le RCP du linézolide.
Lors de sa réunion de mai 2013, le PRAC a évalué ces nouvelles données et a estimé qu'il y avait un risque d'interaction pharmacodynamique plausible. Il a dès lors été demandé aux firmes qui commercialisent la duloxétine de mentionner le risque d'interaction avec le linézolide dans les RCP et notices ([05.2013 - Minutes PRAC](#)).
- **Agomélatine** (en Belgique : VALDOXAN®) et signal d'allongement de l'intervalle QT
L'agomélatine est un antidépresseur indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs. Lors de ses activités routinières de détection de signaux, l'EMA a identifié un signal d'allongement de l'intervalle QT. Le PRAC a évalué ces nouvelles données lors de sa réunion de mai 2013 et a considéré que l'évidence soutenant l'association entre l'agomélatine et un allongement de l'intervalle QT était limitée. Cependant, étant donné que l'allongement de l'intervalle QT est un événement potentiellement grave, il a été demandé aux firmes qui commercialisent l'agomélatine de mener une revue cumulative

approfondie des cas d'allongement du QT et des réactions qui y sont associées ([05.2013 - Minutes PRAC](#)).

- **Mirtazapine** (en Belgique : REMERGON® et « génériques ») et signal de *pancréatite*
Une revue cumulative des données relatives aux cas de pancréatites associés à la mirtazapine a été discutée par le PRAC. Il en est ressorti que ces données fournissent une évidence suffisante pour confirmer que la mirtazapine peut être associée à la pancréatite. Il a dès lors été demandé aux firmes qui commercialisent la mirtazapine de mentionner la pancréatite comme effet indésirable rare dans les RCP et notices ([05.2013 - Minutes PRAC](#)).
- **Quétiapine** (en Belgique : SEROQUEL® et « génériques ») et *syndrome d'apnée du sommeil*
Le Lareb a reçu deux notifications d'apnée du sommeil associées à la prise de quétiapine. Bien que présentant des facteurs de risque, les deux patients ont présenté un dechallenge positif (disparition ou amélioration de l'effet indésirable après l'arrêt du médicament). La quétiapine fait partie, avec l'aripiprazole, la clozapine, l'olanzapine, la palipéridone, la rispéridone et le sertindole, des antipsychotiques "atypiques". L'apnée obstructive du sommeil touche 2 à 4% de la population adulte d'âge moyen. Les principaux facteurs de risque sont l'obésité, des malformations crâno-faciales et des anomalies des tissus mous des voies aériennes supérieures. D'autres facteurs de risques potentiels incluent l'hérédité, le tabagisme, la congestion nasale et le diabète. Par rapport à la population générale, les patients souffrant de maladie mentale présentent un taux plus élevé d'obésité, de tabagisme et de troubles de la tolérance au glucose et ont un risque accru d'apnée obstructive du sommeil. Malgré ces facteurs confondants, l'apnée obstructive du sommeil a été indépendamment associée à l'utilisation d'antipsychotiques « atypiques ». Il pourrait s'agir d'un effet de classe, bien que les médicaments appartenant à la classe des antipsychotiques « atypiques » présentent de grandes différences pharmacologiques ([11.2012 - Lareb](#)).
- **Antidépresseurs tricycliques et froideur périphérique**
Le Lareb a reçu 11 rapports de mains/pieds froids, vasoconstrictions périphériques et d'autres réactions apparentées associés à l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques (ATC). Cette association est présente de façon disproportionnée pour certains ATC dans cette base de données mais également dans celles de la base de données de l'OMS (Vigibase) et dans celle de l'EMA (EudraVigilance). Elle est également décrite dans la littérature. L'inhibition de la recapture de norépinephrine par les ATC induit des niveaux sanguins élevés de norépinephrine, stimulant entre autres les récepteurs périphériques alpha-1 et alpha-2, avec pour effet une vasoconstriction ; cela pourrait appuyer cette association. Le Lareb recommande de considérer l'ajout de cette information dans les RCP des ATC ([11.2012 - Lareb](#)).
- **Méthylphénidate** (en Belgique : CONCERTA®, RILATINE® et RILATINE MODIFIED RELEASE®) et **dexamphétamine** : *trismus*
L'association entre le trismus et le méthylphénidate est appuyée par un nombre disproportionné de rapports dans les bases de données du Lareb, de l'OMS et de l'EMA. Parmi les cas rapportés au Lareb, un cas de dechallenge positif (disparition ou amélioration de l'effet indésirable après l'arrêt du médicament) avec rechallenge positif (réapparition de l'effet indésirable suite à la réadministration du médicament) a été rapporté. Dans la base de données de l'OMS, l'association entre trismus (contraction constante et involontaire des muscles des mâchoires) et dexamphétamine est également présente de façon disproportionnée. Aucun article de la littérature ne mentionne de trismus associé à l'utilisation de ces produits mais des cas de dystonie et dyskinésie induites par le méthylphénidate sont décrits lors de comédications avec des antipsychotiques. Parmi les cas notifiés au Lareb, aucun antipsychotique n'a été rapporté comme comédication. Le mécanisme par lequel le méthylphénidate et la dexamphétamine induiraient le trismus n'est pas connu mais l'altération de la sensibilité du récepteur de la dopamine pourrait jouer un rôle lors de l'association entre un psychostimulant et un bloqueur du récepteur de la dopamine ([11.2012 - Lareb](#)).
- **Méthylphénidate** (en Belgique : CONCERTA®, RILATINE® et RILATINE MODIFIED RELEASE®) et *épistaxis*
En juin 2012, la base de données du Lareb contenait sept rapports d'épistaxis associés à l'utilisation de méthylphénidate. Parmi ces sept cas, trois dechallenge positifs et un rechallenge positif ont été rapportés. Cependant, la majorité des patients étant des enfants, et l'incidence de l'épistaxis étant plus élevée dans ce groupe de population, l'âge pourrait être un facteur confondant. L'association est

également supportée statistiquement par la base de données de l'OMS. Bien que l'épistaxis ne soit pas mentionnée dans le RCP du méthylphénidate, ce dernier décrit plusieurs réactions hématologiques. L'épistaxis est également mentionnée dans plusieurs lignes directrices utilisées aux Pays-Bas bien que ces sources ne font pas référence à des rapports de cas ou à des études ([11.2012 – Lareb](#)).

Infections

- **Efavirenz** (en Belgique : STOCRIN®, ATRIPLA®) : *signal d'interaction avec Ginkgo biloba*
La littérature fait état de deux cas d'interaction entre l'éfavirenz et le Ginkgo biloba. Le mécanisme biologique de cette interaction n'est pas clair, bien qu'une possible induction du CYP3A4, du CYP2B6 ou de la glycoprotéine P par les terpènes provenant du Ginkgo biloba ait été suggérée, entraînant une diminution des concentrations plasmatiques de l'éfavirenz et éventuellement un échec du traitement antirétroviral. Le PRAC a décidé que la notice des médicaments contenant de l'éfavirenz doit être adaptée en ce qui concerne cette possible interaction ([13-16.05.2013 – Minutes PRAC](#)).
- **Télaprévir** (en Belgique : INCIVO®) : *suivi et traitement d'effets indésirables graves cutanés (SCAR – Severe Cutaneous Adverse Reactions)*
Récemment, après la mise sur le marché d'INCIVO® au Japon, deux cas de nécrolyse épidermique toxique (NET), dont un cas mortel, ont été rapportés en association avec l'utilisation du télaprévir. Contrairement à la NET, des éruptions cutanées sévères, dont le DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) et le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) avaient été antérieurement rapportées lors du développement clinique d'INCIVO®. Il convient de tenir compte des recommandations relatives à la surveillance et à la prise en charge des réactions cutanées telles que décrites dans le RCP, dont l'arrêt immédiat du télaprévir en cas d'apparition d'éruption cutanée sévère. Les données suggèrent en outre que le traitement concomitant avec du peginterféron et de la ribavirine peut contribuer aux éruptions cutanées, ce qui peut nécessiter un arrêt de ces médicaments ([08.04.2013 – DHPC](#)).
- **Terbinafine** (en Belgique : LAMISIL® et « génériques ») et *troubles de l'odorat*
Le Lareb a reçu quinze notifications de troubles de l'odorat, liés à l'utilisation de terbinafine. Les troubles olfactifs ne sont pas indiqués dans le RCP de médicaments contenant de la terbinafine. Dans sept cas, le patient souffrait d'un trouble olfactif sans trouble gustatif et, dans huit cas, les deux troubles étaient présents. Dans deux cas, le patient s'est rétabli (avec séquelle) après l'arrêt du traitement par la terbinafine et un patient était en voie de rétablissement. Dans trois cas, le traitement à base de terbinafine a été arrêté et le résultat n'était pas connu. Dans cinq cas, le traitement à base de terbinafine a été arrêté mais le patient n'était pas rétabli au moment de la notification. Aux Etats-Unis, Le RCP indique déjà que des troubles de l'odorat peuvent persister longtemps, voire être permanents. Des troubles olfactifs sont également mentionnés dans la littérature, avec ou sans troubles gustatifs. Dans les cas du Lareb, des facteurs confondants pouvant expliquer les troubles olfactifs, tels que l'usage concomitant d'autres médicaments que la terbinafine, sont limités. Sur base de ce qui précède, le Lareb estime qu'il faut envisager d'indiquer les troubles olfactifs dans le RCP des médicaments contenant de la terbinafine ([19.02.2013 – Lareb](#)).
- **Clarithromycine** (en Belgique : BICLAR®, HELICLAR®, MACLAR®, MONOCLARIUM® et « génériques ») et *angio-œdème*
Le Lareb a reçu onze notifications d'angio-œdème lié à l'utilisation de clarithromycine. Les RCP des médicaments contenant de la clarithromycine indiquent des réactions d'hypersensibilité allant de l'urticaire aux réactions anaphylactiques, sans indication d'angio-œdème en particulier. Le nombre et la nature des notifications que le Lareb a reçues, ainsi que les indications dans la banque de données de l'OMS et de l'EMA et l'occurrence disproportionnée de ces réactions, dans les bases de données, soutiennent un lien causal. Les réactions anaphylactiques et d'autres réactions d'hypersensibilité, dont l'angio-œdème, sont décrites dans les RCP d'autres macrolides. C'est pourquoi le Lareb estime qu'il faut envisager d'indiquer l'angio-œdème comme un effet indésirable spécifique dans le RCP des médicaments contenant de la clarithromycine ([19.02.2013 – Lareb](#)).
- **Ceftriaxone** (en Belgique : ROCEPHINE® et « génériques ») et *hépatite*

Le Lareb a reçu trois notifications d'hépatite, liée à l'utilisation de ceftriaxone. Bien qu'une augmentation d'enzymes hépatiques, des précipitations symptomatiques du sel calcique de la ceftriaxone dans la vésicule biliaire et une cholélithiase réversible soient indiquées dans le RCP de ROCÉPHINE®, l'hépatite n'est pas mentionnée comme effet indésirable. Les périodes de latence allaient de plusieurs heures à six jours. Dans deux cas, un dechallenge positif a été notifié. Dans un cas, la dyspnée aiguë et la douleur au niveau de la poitrine, pouvant être un signe d'insuffisance cardiaque décompensée, étaient des facteurs confondants ; dans un autre cas, l'indication pour le traitement par la ceftriaxone (Lyme borreliosis) doit également être considérée comme facteur confondant. Le lien entre la ceftriaxone et l'hépatite est soutenu statistiquement par les banques de données du Lareb, de l'EMA et de l'OMS. Sur la base des données de la littérature et du profil pharmacologique de la ceftriaxone, il est très probable que la ceftriaxone soit liée à l'hépatite choléstatique. Ce nouveau signal d'hépatite (choléstatique) lié à l'utilisation de ceftriaxone doit être étudié plus en détail ([19.02.2013 – Lareb](#)).

- **Clindamycine** (en Belgique : DALACIN C® et « génériques ») et *pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)*

Le Lareb a reçu deux notifications bien documentées de PEAG liée à l'utilisation de clindamycine. Les deux cas ont été médicalement confirmés, dont un par un dermatologue. Un des patients utilisait également du diltiazem lors de l'apparition de l'effet indésirable, médicament qui est fortement associé à la PEAG. Les périodes de latence étaient de 12 heures et de 2 jours après l'initiation du traitement par la clindamycine, ce qui est cohérent avec la PEAG induite par un médicament. Les deux patients se sont rétablis après l'arrêt de la clindamycine et avec un traitement de la PEAG.

Le lien entre clindamycine et la PEAG est soutenu statistiquement par la base de données de l'OMS et de l'EMA. Plusieurs cas de PEAG liés à la clindamycine sont en outre décrits dans la littérature, ce qui corrobore un possible lien causal pour cette association ([01.11.2012 – Lareb](#)).

Immunité

- **Adalimumab** (en Belgique : HUMIRA®) et signal de *dermatomyosite*

La firme qui commercialise HUMIRA® a fourni des données additionnelles concernant les cas de dermatomyosite et aggravation de dermatomyosite en réponse à la recommandation du PRAC formulée lors de la réunion de novembre 2013. Le PRAC estime que ces données sont suffisantes pour établir une possible association entre ce produit et l'aggravation de dermatomyosite et recommande de modifier les notices et RCP afin d'y inclure cette information ([05.2013 – PRAC](#)).

- **Fingolimod** (en Belgique : GILENYA®) et signal de *syndrome hémophagocytaire*

Se basant sur deux cas fatals, l'ANSM a identifié un signal de syndrome hémophagocytaire associé au fingolimod. Il s'agit d'un syndrome rare et potentiellement fatal qui semble être causé par un dérèglement de la sécrétion et de l'activation de cytokine et est fréquemment associé à des infections, particulièrement des infections virales chez les patients immunodéprimés. Le PRAC, estimant que ce signal nécessitait une recherche plus approfondie afin de clarifier le rôle du fingolimod dans la genèse de la réaction, a demandé au titulaire de l'AMM de fournir une révision et une analyse des cas ([29-31.10.2013 – PRAC](#)). Le PRAC a évalué les réponses du titulaire de l'AMM et recommande de mettre à jour le RCP et la notice du produit afin d'y intégrer des informations sur cet effet indésirable ainsi que de communiquer cette information aux professionnels de la santé par le biais d'une DHPC ([13.11.2013 – DHPC](#)).

- **Avis du Conseil Supérieur de la Santé en matière de vaccination**

Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a publié récemment deux avis en matière de vaccination. Le premier concerne la prévention et la prise en charge du choc anaphylactique après vaccination des enfants. Le choc anaphylactique est une complication connue mais extrêmement rare pouvant survenir à la suite d'une vaccination. Le CSS insiste sur la nécessité, avant toute vaccination, de vérifier systématiquement s'il y a des antécédents de choc anaphylactique lié à une dose précédente du vaccin ou d'hypersensibilité potentielle à des allergènes pouvant provoquer un choc anaphylactique. Lorsque rien n'indique un risque accru de choc anaphylactique, la vaccination peut être effectuée en ambulatoire. Le CSS conseille toutefois de garder les enfants sous surveillance pendant 15 minutes après la vaccination, d'avoir de l'épinéphrine (adrénaline) sous la main afin de pouvoir administrer les

premiers soins le cas échéant, et d'avoir à disposition un moyen de communication pour pouvoir appeler les services de secours. La vaccination est contre-indiquée chez les patients ayant présenté un choc anaphylactique suite à l'administration d'une dose précédente du vaccin, ou ayant des antécédents de choc anaphylactique lié aux allergènes cités dans la publication. La deuxième publication concerne la vaccination d'enfants et d'adultes immunodéficients et malades chroniques. Chez les patients immunodéprimés suite à une maladie ou à un traitement immunosuppresseur, il convient en cas de vaccination de mettre en balance le bénéfice escompté et le risque d'effets indésirables. Chez ces patients, la réponse immunitaire aux vaccins vivants et non-vivants peut être diminuée. De plus, en cas d'administration de vaccins vivants, il existe un risque d'infection disséminée due au virus vaccinal. La publication du CSS donne des recommandations concernant l'administration de vaccins vivants et non-vivants dans un certain nombre de situations spécifiques telles que l'infection par le VIH, la transplantation d'organes solides, la transplantation de moelle osseuse et de cellules souches et les maladies chroniques associées à une immunosuppression limitée (telles que le diabète, l'insuffisance rénale) ([04.2013 - CBIP](#)).

- **PANDEMRIX® et narcolepsie**

Une étude observationnelle a été menée au Royaume-Uni chez des enfants et des adolescents. Parus récemment [Brit Med J 2013; 346: f794 (doi:10.1136/bmj.f794)], les résultats montrent un risque de narcolepsie 16 fois supérieur dans les 6 mois qui suivent la vaccination. Les investigateurs ont calculé une augmentation du risque de un cas sur 52.000 à 57.500 doses du vaccin. Cette étude vient s'ajouter à des études observationnelles antérieures. En effet, il existe depuis un certain temps déjà des suspicions quant au rôle de la vaccination par le PANDEMRIX®, le vaccin contre le virus pandémique de l'influenza H1N1, dans la survenue de narcolepsie chez des enfants et des adolescents. Un lien causal ne peut cependant pas être établi définitivement. Les investigateurs plaident pour des études complémentaires sur le rôle éventuel de l'adjuvant du PANDEMRIX® (AS03) dans la survenue de narcolepsie. En Belgique, ce vaccin a été utilisé entre autres pendant la saison grippale 2009-2010. Le PANDEMRIX® n'est plus disponible et l'AS03 n'est pas présent dans les vaccins contre l'influenza qui sont actuellement utilisés en Belgique ([04.2013 - CBIP](#)).

- **▼Pirféridone (en Belgique : ESBRIET®): nouvelle spécialité**

La pirféridone (ESBRIET®▼, chapitre 12.3.2.13.) est un immunosuppresseur avec des propriétés antifibrotiques et anti-inflammatoires proposé dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique légère à modérée. Ses principaux effets indésirables consistent en des éruptions cutanées, des réactions de photosensibilisation, des troubles gastro-intestinaux et une élévation des enzymes hépatiques, ainsi que les effets indésirables des immunosuppresseurs en général (p. ex. risque accru d'infections). La pirféridone est un substrat du CYP1A2 avec possibilité d'interactions. Dans une étude contrôlée par placebo, la pirféridone a entraîné une légère amélioration de la fonction respiratoire, mais aucun effet n'a été démontré ni sur l'aggravation à long terme de la fibrose, ni sur la mortalité. Tenant compte de son rapport bénéfices - risques, la place de la pirféridone paraît très limitée. Il s'agit d'un médicament orphelin ([03.2013 - CBIP](#)).

- **Natalizumab (en Belgique : TYSABRI®) et dysplasie cervicale**

Le natalizumab est un agent immunosuppresseur pour lequel les infections opportunistes sont connues comme effet indésirable et mentionnées dans le RCP et la notice du produit. Par contre, pour ce qui est des malignités, le RCP signale qu'aucune différence n'a été observée dans les taux d'incidence ou dans la nature des malignités entre les patients traités par natalizumab ou par placebo durant deux ans. Cependant, il est nécessaire de suivre des traitements de plus longue durée afin d'exclure un effet éventuel de natalizumab sur les malignités. Le Lareb a reçu trois rapports de dysplasie cervicale associée à l'utilisation de natalizumab. Cette association est également présente de façon disproportionnée dans les bases de données de l'OMS et de l'EMA. Dans la littérature, aucun article ne mentionne une exacerbation des infections par Papilloma Virus Humain (HPV) ou une incidence de dysplasie cervicale associées à ce traitement. Plusieurs études décrivent néanmoins un risque accru de développement d'une infection HPV persistante, qui pourrait évoluer en carcinome cervical sur une période de plusieurs années si elle n'est pas traitée, chez les patientes immunodéprimées. Le Lareb considère donc qu'il s'agit d'un signal et conseille qu'une recherche d'information à ce sujet soit menée par le titulaire de l'AMM ([11.2012 - Lareb](#)).

Médicaments antitumoraux

- **Bévacizumab** (en Belgique : AVASTIN®) et *fasciite nécrosante*
Des cas de fasciite nécrosante, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients traités par AVASTIN®. Cette condition est généralement secondaire à des complications de la cicatrisation des plaies, à une perforation gastro-intestinale ou à une formation de fistule. Chez les patients développant une fasciite nécrosante, le traitement par AVASTIN® doit être arrêté et un traitement approprié doit rapidement être initié ([15.05.2013 – DHPC](#)).
- **▼Vandétanib** (en Belgique : CAPRELSA®) : *nouvelle spécialité*
Le vandétanib est un inhibiteur de plusieurs tyrosines kinases (EGFR, RET et VEGFR-2) proposé dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde non-opérable ou métastasé. Le vandétanib présente des effets indésirables pouvant être sévères tels que allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes, hypertension artérielle, troubles cutanés avec photosensibilisation, troubles neuropsychiques. Il convient également de tenir compte de la longue demi-vie du vandétanib (environ 3 semaines) et du risque élevé d'interactions, notamment au niveau du CYP3A4 ([05.2013 – CBIP](#)).
- **▼Tégafur, giméracil et otéracil** (en Belgique : TEYSUNO®) : *nouvelle association fixe*
Cette nouvelle spécialité est proposée dans le traitement du cancer gastrique avancé. Le tégafur est une prodrogue du fluorouracil, le giméracil a pour objectif d'inhiber le métabolisme du fluorouracil et l'otéracil a pour objectif d'en diminuer les effets indésirables. Les effets indésirables et les interactions de cette association sont comparables à ceux du fluorouracil. Le risque de dysesthésies palmo-plantaires graves paraît moins élevé par rapport à la capécitabine (une autre prodrogue du fluorouracil), mais le risque de troubles digestifs graves est par contre plus important ([05.2013 – CBIP](#)).
- **Bévacizumab** (en Belgique : AVASTIN®) et *signal de choc anaphylactique*
Le bevacizumab est un anticorps monoclonal utilisé en association avec d'autres agents anticancéreux dans le traitement de différents types de cancer. Lors de ses activités routinières de détection de signaux, l'EMA a identifié un signal de choc anaphylactique. Le PRAC a évalué ces nouvelles données lors de la réunion de mai 2013 et a noté que, dans la majorité des cas (85%), les patients étaient traités pour des cancers du colon, des cancers rectaux ou colo-rectaux ou des cancers du gros intestin. Des réactions anaphylactiques graves ont déjà été rapportées pour d'autres anticorps monoclonaux. Le PRAC a estimé que ces informations devraient être ajoutées dans le RCP et la notice de l'AVASTIN®. Il a en outre été demandé au titulaire de l'AMM de fournir une information concernant le niveau d'avancement du développement d'un test ayant pour but de diagnostiquer les anaphylaxies dues à une hypersensibilité IgE (immunoglobuline E) médiée ([05.2013 - Minutes PRAC](#)).
- **Rituximab** (en Belgique : MABTHERA®) et *nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson*
Des cas de réactions cutanées sévères telles que la nécrolyse épidermique toxique (NET) et le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), ainsi que des cas de réactions cutanées bulleuses sévères, ont été rapportés très rarement chez des patients souffrant de maladies auto-immunes ou présentant des malignités hématologiques. Le délai d'apparition de l'effet indésirable est variable ; certains cas se sont produits le jour de l'administration tandis que d'autres sont apparus jusqu'à quatre mois après celle-ci. Certains cas ont eu une issue fatale. En cas de survenue de réactions cutanées sévères, le traitement par MABTHERA® doit rapidement et définitivement être arrêté ([12.04.2013 – DHPC](#)).
- **Thalidomide** (en Belgique : THALIDOMIDE CELGENE®) et *risque de seconds cancers primitifs hématologiques*
La thalidomide est indiquée, en association avec le melphalan et la prednisone, pour le traitement de première ligne des patients âgés de 65 ans et plus présentant un myélome multiple non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose. Une augmentation statistiquement significative du risque de seconds cancers primitifs hématologiques a été observée dans une étude en cours chez des patients présentant un myélome multiple non préalablement traité recevant l'association melphalan, prednisone et thalidomide, par comparaison aux patients traités par lénalidomide plus dexaméthasone. Le bénéfice attendu de la thalidomide et le risque de leucémie aiguë myéloblastique et de syndromes myéloplasiques doivent être pris en compte avant d'instaurer le

traitement par la thalidomide. Les médecins doivent évaluer soigneusement les patients avant et pendant le traitement en utilisant les méthodes habituelles de dépistage des cancers, et instaurer un traitement s'il est indiqué ([08.04.2013 – DHPC](#)).

- **Docétaxel** (en Belgique : TAXOTERE® et « génériques ») et signal d'interaction grave et fatale avec des inhibiteurs CYP3A4 (jus de pamplemousse et dronédarone)
Le docétaxel est un agent néoplasique utilisé dans le traitement du cancer du sein, du cancer du poumon non à petites cellules, du cancer de la prostate, du cancer gastrique et du cancer des voies aéro-digestives supérieures. Un article de la littérature scientifique a permis à l'EMA d'identifier un signal d'interaction médicamenteuse grave et fatale impliquant des inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et résultant en une toxicité accrue du docétaxel (neutropénie et mucosite). Le PRAC a évalué les cas d'interactions pharmacocinétiques, bien documentés et cliniquement significatifs, entre le docétaxel et des inhibiteurs du CYP3A4 (jus de pamplemousse et dronédarone). Le RCP du TAXOTERE® mentionne bien des interactions avec des produits qui induisent, inhibent ou sont métabolisés par le CYP3A4 mais, ni le jus de pamplemousse ni la dronédarone ne sont mentionnés. D'autre part, l'interaction avec le docétaxel n'est pas mentionnée dans le RCP du MULTAQ®, un médicament contenant de la dronédarone, indiqué dans certains types de fibrillation auriculaire, autorisé en Belgique mais non commercialisé à ce jour. Le PRAC a estimé que l'interaction avec le pamplemousse (jus ou fruit) devait être mentionnée dans le RCP des médicaments contenant du docétaxel. Par contre, l'interaction avec la dronédarone ne doit pas être spécifiquement mentionnée étant donné que le RCP des médicaments à base de docétaxel recommande déjà la prudence lors de l'usage concomitant avec des produits qui induisent, inhibent le CYP3A4 ou sont métabolisés par celui-ci ([04.2013 - Minutes PRAC](#)).
- **Pazopanib** (en Belgique : VOTRIENT®) et hépatotoxicité
Le pazopanib est un inhibiteur de la protéine-kinase indiqué dans le cancer du rein avancé (RCC, Renal Cell Carcinoma). Le pazopanib induit un risque d'hépatotoxicité médicamenteuse ; c'est pourquoi le RCP du VOTRIENT® recommande que les tests hépatiques sériques soient contrôlés avant l'instauration du traitement et au moins une fois toutes les 4 semaines pendant les 4 premiers mois de traitement, et en fonction de l'état clinique du patient. Le RCP recommande aussi de continuer une surveillance périodique après ce délai. Des études récentes ont suggéré la nécessité de tests hépatiques plus précoces et plus fréquents durant les 9 premières semaines de traitement par pazopanib. Le PRAC a été consulté à ce sujet et a conclu que les données actuelles montrent effectivement la nécessité d'un monitoring hépatique accru. Le PRAC a estimé qu'il serait utile d'étudier la faisabilité de ce monitoring intensif et sa compatibilité avec des consultations de routine ([04.2013 - Minutes PRAC](#)).
- **▼Vémurafénib** (en Belgique : ZELBORAF®) : nouvelle spécialité
Le vémurafénib est un inhibiteur de la protéine-kinase indiqué dans le traitement de certains mélanomes métastasés ou non résecables chez les patients porteurs de la mutation BRAF V600. Le vémurafénib présente de nombreux effets indésirables parfois graves tels que arthralgies, éruptions cutanées sévères avec photosensibilité, réactions d'hypersensibilité, troubles oculaires, troubles hépatiques, allongement de l'intervalle QT et augmentation du risque de carcinome cutané. Il y a en outre un risque d'interaction pharmacocinétique étant donné que le vémurafénib est un substrat du CYP3A4 et un inhibiteur de la glycoprotéine P ([04.2013 – CBIP](#)).

Vitamines, minéraux et toniques

- **Sulfate de magnésium** et usage prolongé en cas de travail prématuré
La FDA recommande aux professionnels de la santé de ne pas avoir recours à des injections de magnésium pendant plus de 5-7 jours pour arrêter un accouchement prématuré. L'administration d'injections de sulfate de magnésium à des femmes enceintes pendant plus de 5-7 jours peut entraîner un faible taux de calcium et des problèmes osseux chez l'enfant, y compris une ostéopénie et des fractures. La plus courte durée de traitement, pouvant entraîner des effets néfastes pour l'enfant, n'est pas connue ([30.05.2013 – FDA](#)).

Dermatologie

- **▼Ciclopirox** (en Belgique : MYCOSTEN®) : nouvelle spécialité
Le ciclopirox est un antimycosique de la famille des pyridones proposé sous forme de vernis à ongles (MYCOSTEN®▼) pour le traitement des onychomycoses distales sans atteinte de la matrice unguéale. Son efficacité est comparable à celle de l'amorolfine ; ses effets indésirables sont rares et consistent généralement en des réactions locales péri-unguéales. Le vernis est appliqué une fois par jour, et la durée du traitement varie de 3 mois (pour les onychomycoses des doigts) à 6 mois (pour les onychomycoses des orteils) ([05.2013 – CBIP](#)).

Anesthésie

- **▼Chlorprocaïne** (en Belgique : AMPRES®) : nouvelle spécialité
La chlorprocaïne est un anesthésique local du groupe des esters de l'acide aminobenzoïque proposé pour l'anesthésie intrathécale. Ses effets indésirables sont comparables à ceux des autres anesthésiques du groupe des esters et consistent surtout en des troubles digestifs, une hypotension, de la bradycardie et des réactions allergiques ([05.2013 – CBIP](#)).
- **Bromhydrate de scopolamine** (en Belgique : SCOPOLAMINE STEROP®) : enregistré comme médicament
Le bromhydrate de scopolamine (ou bromhydrate d'hyoscine) qui était déjà disponible sous forme préfabriquée est maintenant enregistré comme médicament (SCOPOLAMINE STEROP®). La scopolamine est proposée en solution injectable pour le traitement des râles agoniques et comme prémédication avant une anesthésie ou un examen médical des voies respiratoires. Ses effets indésirables, contre-indications et les précautions d'usage sont ceux des anticholinergiques en général ([05.2013 – CBIP](#)).
- **Esketamine** (en Belgique seul le mélange racémique kétamine est autorisé : KETALAR®) et *hépatotoxicité*
En février 2013, la base de données du Lareb contenait quatre rapports d'hépatotoxicité associée à l'utilisation d'esketamine (S(+)-kétamine). La base de données de l'OMS contient quant à elle seulement un cas associant ce produit avec des réactions hépatiques mais plusieurs cas de troubles hépatiques sont répertoriés dans cette base de données ainsi que dans celle de l'EMA pour la kétamine (S(+)-kétamine et R(-)-kétamine), certains étant représentés de façon disproportionnée. Des effets indésirables hépatiques sont également décrits dans la littérature pour la kétamine et l'esketamine. En ce qui concerne les cas du Lareb, il s'agit exclusivement de cas rapportés dans le cadre de l'utilisation off label de l'esketamine (traitement des douleurs chroniques). Bien que la comédication subsiste comme facteur confondant, il est possible qu'il s'agisse d'un nouveau signal et des investigations plus complètes devraient être envisagées par la firme ([02.2013 – Lareb](#)).

Médicaments divers

- Solutions pour perfusion contenant de l'**hydroxyéthyl amidon** (en Belgique : HAES-STERIL®, PLASMAVOLUME®, TETRASPAN®, VENOHEX®, VOLUVYTE®, VOLUVEN®) : recommandation de suspension
Le PRAC confirme, après réévaluation des données disponibles, que les bénéfices des solutions pour perfusion contenant de l'hydroxyéthyl amidon (HEA ou HydroxyEthyl Starch HES) ne l'emportent plus sur les risques. Il recommande par conséquent de suspendre les AMM de ces médicaments. La réévaluation des solutions pour perfusion contenant de l'HEA a été déclenchée par l'Agence allemande des médicaments (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte : BfArM), sur base de trois études récentes qui ont comparé l'HEA avec d'autres types d'expanses volémiques appelés cristalloïdes chez des patients gravement malades. Ces études ont montré que les patients présentant une septicémie sévère traités par HEA étaient plus susceptibles de développer une insuffisance rénale nécessitant un traitement par dialyse. Deux des études ont également montré que les patients traités par HEA présentaient plus de risques de décès. Le PRAC a également estimé que les données

disponibles ne montrent qu'un bénéfice limité de l'HEA dans l'hypovolémie, qui ne justifie pas son utilisation étant donné les risques connus. Cette suspension doit être maintenue, à moins que le titulaire d'autorisation puisse fournir des données probantes permettant d'identifier un groupe de patients chez lesquels les bénéfices de ces médicaments l'emportent sur les risques. La recommandation du PRAC sera examinée par le CMDh ([18.06.2013 – afmps](#)).

- *crème aqueuse BP/ crème à base d'eau et irritation cutanée principalement chez les enfants atteints d'eczéma*

Ce type de crème peut provoquer des réactions cutanées locales, telles que des sensations de piquê, d'irritation, des démangeaisons et des rougeurs lorsqu'elles sont utilisées comme émollient, surtout chez les enfants ayant de l'eczéma. Les réactions rapportées, qui la plupart du temps ne sont pas graves, sont souvent survenues dans un délai de 20 minutes après l'application mais peuvent également survenir plus tard. Ces réactions peuvent être dues à la présence de laurylsulfate de sodium, ou d'autres substances. Si un patient montre des signes d'irritation cutanée en raison de l'utilisation de ce type de crème, le traitement doit être arrêté et un autre émollient ne contenant pas de laurylsulfate de sodium doit être essayé ([03.2013 – MHRA](#)).

- **Nouvelle campagne de sensibilisation : médicaments et enfants**

L'afmps propose quelques conseils pour aider au bon usage des médicaments chez les enfants en cas de fièvre, de toux et de rhume, et de régurgitations ([afmps](#)).

Matérovigilance

- **Avis préliminaire du 'Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks' (SCENIHR) à propos des implants mammaires « Poly Implant Prothèse » (PIP)**

La Commission Européenne a publié, pour consultation publique, l'opinion préliminaire du SCENIHR concernant les implants PIP à base de silicone. Cette consultation est ouverte jusqu'au 3 janvier 2014 ([08.11.2013 – afmps](#)).