

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.

Chaque mois, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA, European Medicines Agency) publie [sur son site](#) un aperçu énumérant tous les signaux de sécurité abordés au cours de la dernière réunion du Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) et les recommandations données pour chacun d'eux.

Depuis la réunion du PRAC de janvier 2015, l'EMA publie également ces recommandations traduites dans toutes les langues officielles de l'Union Européenne (UE). Le vig-news relate les signaux discutés au PRAC et ayant abouti à une mise à jour du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et de la notice du médicament en question.

Dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament (AMM), un plan de gestion des risques (RMP, Risk Management Plan) peut être exigé. Il s'agit d'un ensemble d'activités et d'interventions de pharmacovigilance conçues pour identifier, caractériser, prévenir ou minimiser les risques liés au médicament, comprenant l'évaluation de l'efficacité de ces interventions. Ce plan comprend notamment une évaluation du besoin d'activités de minimisation des risques et, le cas échéant, un plan de minimisation des risques qui décrit les activités de minimisation des risques (RMA, Risk Minimisation activities). Le RMA comprend, d'une part, les activités de routine (RCP, notice pour le public) et d'autre part, les activités non routinières, additionnelles (Additional RMA). Ces dernières reprennent les conditions restrictives qui peuvent concerner la prescription médicale, le mode de délivrance, la distribution, l'usage ou l'administration du médicament (matériel éducationnel notamment), la réalisation d'essais cliniques particuliers. Le matériel éducationnel développé dans le cadre de la mise en œuvre des activités additionnelles de minimisation des risques doit faire, préalablement à sa diffusion (souvent préalablement à la mise sur le marché du médicament concerné), l'objet d'une approbation par les autorités compétentes nationales (afmps en Belgique). La liste des dossiers RMA approuvés est disponible [sur notre site](#).

Afin d'être tenu au courant des dernières actualités, nous vous conseillons de consulter les « news » de l'afmps, accessibles 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

- **Statines** et *myopathie nécrosante à médiation immune*
- ▼ **Extrait sec de Vitis vinifera** (BE : ANTISTAX®) : nouvelle spécialité
- ▼ **Macitentan** (BE : OPSUMIT®) : nouvelle spécialité
- **Statines** et *éruption lichénoïde médicamenteuse*
- **Statines** et *rupture musculaire*

Système gastro-intestinal

- **Ondansétron IV** (BE : AVESSARON®, ZOFTRAN® et « génériques ») : *allongement de l'intervalle QT* lié à la dose –nouvelle restriction posologique pour l'utilisation intraveineuse (IV)

Système respiratoire

- ▼ **Uméclidinium bromure** et **vilantérol** (BE : ANORO®) : nouvelle spécialité
- **Glycopyrronium** et **indacatérol** (BE : ULTIBRO BREEZHALER®) : nouvelle association fixe
- **Dextrométhorphan** (BE : ACTIFED NEW®, BISOLTUSSIN®, NORTUSSIN MONO®, TUSSO RHINATHIOL®, VICKS VAPOSYRUP ANTITUSSIF®, VICKS VAPOTABS ANTITUSSIF®, ZYROPHAN® et « génériques ») : usage détourné chez les adolescents et jeunes adultes
- ▼ **Fluticasone** (BE : RELVAR®) : nouvelle association à inhaler

Système hormonal

- **Acétate de leuproréline** (BE : DEPO-ELIGARD®) et *risque de manque d'efficacité dû à un processus de reconstitution et d'administration incorrect*
- ▼ **Alogliptine** (BE : VIPIDIA®) : nouvelle spécialité
- **Méthylprednisolone IV** (BE : SOLU-MEDROL®) et *atteinte hépatique*
- **Hormonothérapie anti-androgénique – Abiratéron** (BE : ZYTIGA®) et **dégarélix** (BE : FIRMAGON®) et *allongement de l'intervalle QT lors de l'utilisation à long terme*
- **Prednisolone** par voie orale et *hoquet*

Gynéco-obstétrique

- ▼ **Extrait sec de Cimicifuga racemosa** (BE : DONNAFYTA MENO®) : nouvelle spécialité

Système uro-génital

- ▼ **Solifénacine et tamsulosine** (BE : VESOMNI®) : nouvelle spécialité
- **Tamsulosine** (BE : OMIC® et « génériques ») et *incontinence urinaire*

Douleur et fièvre

- **Tapentadol** (BE : PALEXIA®, ▼YANTIL®) : nouvelle spécialité

Pathologies ostéo-articulaires

- **Dénosumab** (BE : PROLIA® et ▼XGEVA®) : mise à jour des informations afin de minimaliser les risques d'ostéonécrose de la mâchoire et d'hypocalcémie
- **Acéclofénac** (BE : AIR-TAL®, BIOFENAC® et « génériques ») : nouvelles contre-indications et mises en garde

Système nerveux

- **Varénicline** (BE : CHAMPIX®) : interaction potentielle avec l'alcool et risque de *convulsions*
- **Aripiprazole** (BE : ABILIFY®) et *hyperprolactinémie*
- **Palipéridone** (BE : INVEGA® et XEPLION®) : exposition accidentelle des enfants aux formulations orales
- **Valproate** (BE : CONVULEX®, DEPAKINE® et « génériques ») et *toxicité mitochondriale*
- **Paroxétine** (BE : SEROXAT® et « génériques ») et *comportement agressif/violence*
- **Lithium** (BE : CAMCOLIT®, MANIPREX®) et *tumeurs rénales solides*
- **Valproate** (BE : CONVULEX®, DEPAKINE® et « génériques ») : renforcement des restrictions d'utilisation chez les femmes et les filles
- **Diméthyl-fumarate** (TECFIDERA®, non commercialisé en Belgique) et *leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)* chez un patient présentant une lymphopénie sévère et prolongée
- **Varénicline** (BE : CHAMPIX®) : expérience de son utilisation dans la pratique quotidienne
- **Galantamine** (BE : REMINYL®) : risque de *réactions cutanées graves*
- **Zopiclone** (BE : IMOVANE®) et risque d'*affaiblissement des facultés du lendemain* : nouvelle posologie recommandée
- **Zolpidem** (BE : STILNOCT® et « génériques ») et autres hypnotiques : risque de *diminution de la vigilance et de l'aptitude à conduire*
- **Dantrolène** (BE : DANTRIUM) : utilisation d'une aiguille filtrante afin d'aspirer la solution reconstituée
- ▼**Pérampanel** (BE : FYCOMPA®) : nouvelle spécialité

Infections

- ▼**Dolutégravir** (BE : TIVICAY®) : nouvelle spécialité
- ▼**Siméprévir** (BE : OLYSIO®) et ▼**sofosbuvir** (BE : SOVALDI®) : nouvelles spécialités
- ▼**Fidaxomicine** (BE : DIFICLIR®) : nouvelle spécialité
- **Doxycycline** (BE : DOXYLETS®, VIBRATAB® et « génériques ») et *hyperpigmentation cutanée*

Immunité

- ▼**Alemtuzumab** (BE : LEMTRADA®) : nouvelle spécialité
- **Hydroxyzine** (BE : ATARAX®) : minimisation des risques connus d'effets indésirables possibles sur le rythme cardiaque
- **Mycophénolate mofétil** (BE : CELLCEPT®) : risques d'*hypogammaglobulinémie* et de *bronchiectasie*
- **Interférons bêta** (BE : AVONEX®, BETAFERON®, EXTAVIA®, REBIF®) : risque de *microangiopathie thrombotique* et de *syndrome néphrotique*
- Vaccin contre le zona (BE : ZOSTAVAX®) : nouvelle spécialité
- **Basiliximab** (BE : SIMULECT) : utilisation off label lors des transplantations cardiaques
- Vaccins contre le rotavirus (BE : ROTARIX® et ROTATEQ®) : risque d'*invagination intestinale*

Médicaments antitumoraux

- ▼**Vémurafénib** (BE : ZELBORAF®) et *pancréatite*
- ▼**Vismodégib** (BE : ERIVEDGE®) : nouvelle spécialité
- **Sorafénib** (BE : NEXAVAR®) et *ostéonécrose de la mâchoire (ONM)*
- ▼**Pomalidomide** (BE : IMNOVID®) : nouvelle spécialité
- ▼**Imatinib** (BE : GLIVEC®) et *insuffisance rénale associée à l'utilisation à long terme (diminution du débit de filtration glomérulaire estimé (eGFR))*
- ▼**Afatinib** (BE : GIOTRIF®) : nouvelle spécialité

Minéraux, vitamines et toniques

- **Sélénium** (BE : SELENIUM AGUETTANT®) : nouvelle spécialité

Agents de diagnostic

- **Gadoversétamide** (OPTIMARK®, non commercialisé en BE), **gadodiamide** (BE : OMNISCAN®) et **acide gadopentétique** (BE : MAGNEVIST® et MAGNEGITA®) et *fibrose systémique néphrogénique (FSN) chez les patients présentant une insuffisance rénale aiguë*

Médicaments divers

- ▼ **Ivacaftor** (BE : KALYDECO®) : nouvelle spécialité

Matériorvigilance

- Mise à jour des recommandations concernant les prothèses de couple métal-métal.

Abréviations

afmps : agence fédérale des médicaments et des produits de santé (autorité compétente en matière de médicaments en Belgique)
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)
BE : commercialisé en Belgique
BfArM : Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (autorité compétente en matière de médicaments en Allemagne)
BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
BRAF : B-Raf proto-oncogen, serine/threonine kinase
CBIP : Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique, ASBL
CSS : Conseil Supérieur de la Santé de la Belgique
CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator
CYP : Cytochrome P450
DHPC : Direct Healthcare Professional Communication
DPP-4 : Dipeptidyl Peptidase-4
eGFR : Estimated Glomerular Filtration Rate
EMA : European Medicines Agency
FDA : Food and Drug Administration des Etats-Unis
FSN : Fibrose Systémique Néphrogénique
GdCA : Gadolinium-containing Contrast Agent
GIST : Gastrointestinal Stromal Tumor
HBP : Hypertrophie Bénigne de la Prostate
HMG-CoA-réductase : Hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A réductase
HMPC : Committee on Herbal Medicinal Products
IRA : Insuffisant Rénal Aigu
ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
IV : Intraveineux
Lareb : Centre de Pharmacovigilance des Pays-Bas
LEMP : Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive
MID : Mitochondrial Disorders
MNMI : Myopathie Nécosante à Médiation Immune
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONM : Ostéonécrose de la Mâchoire
PgWP : Pharmacogenomics Working Party
PhVWP : Pharmacovigilance Working Party
PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
POLG : Polymerase gamma
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RMA : Risk Management Activities
RMP : Risk Management Plan
SEP : Sclérose En Plaques
SNC : Système Nerveux Central
TDAH : Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité
UE : Union Européenne
VEMS : Volume Expiratoire Maximum Seconde

▼: "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 semestrielle destinée aux professionnels de la santé, rédigée par la Division Vigilance de l'afmps.
Le Vig-news présente une sélection de récents communiqués de pharmacovigilance émanant de différentes sources.

A propos de l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé (afmps)
L'afmps est depuis le 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

- **Statines et myopathie nécrosante à médiation immune (MNMI)**
Les statines sont des médicaments qui inhibent l'enzyme hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A réductase (HMG-CoA-réductase). Les statines sont indiquées dans le traitement de l'hypercholestérolémie et la prévention des maladies cardio-vasculaires. Depuis les conclusions du Pharmacovigilance Working Party (PhVWP), datant de 2012, sur la rosuvastatine et la myopathie nécrosante à médiation immune (MNMI), plusieurs articles ont été publiés sur les différentes statines et la MNMI. La MNMI a entre-temps été bien décrite comme étant un risque rare des statines. La myopathie nécrosante progressive auto-immune est caractérisée par une faiblesse musculaire proximale, des enzymes musculaires élevées, des auto-anticorps spécifiques contre la cible HMG-CoA-réductase, et la progression des symptômes et des signes malgré l'arrêt des statines. La biopsie musculaire montre généralement une myopathie nécrosante sans inflammation sévère. Comme l'ont conclu les auteurs de plusieurs études publiées, reconnaître une MNMI est important car, contrairement aux patients atteints d'une myopathie spontanément résolutive (self-limited) induite par une statine, ceux qui souffrent d'une myopathie auto-immune associée à une statine pourraient nécessiter un traitement immunosuppresseur pour contrôler la maladie. Par conséquent, le PRAC a convenu que les RCP et les notices des statines devaient être mis à jour pour informer de la possibilité de MNMI chez les patients traités par une statine ([6-9.01.2015 – PRAC](#)).
- **▼Extrait sec de Vitis vinifera (en Belgique : ANTISTAX®) : nouvelle spécialité**
Une spécialité à base d'extrait sec de Vitis vinifera (vigne rouge), déjà disponible depuis plusieurs années sous le statut de complément alimentaire, est désormais autorisée pour le traitement de l'insuffisance veineuse chronique (sur base d'un *well established use*) ([03.10.2014 – CBIP](#)).
- **▼Macitentan (en Belgique : OPSUMIT®) : nouvelle spécialité**
Le macitentan est un antagoniste des récepteurs de l'endothéline proposé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Ses effets indésirables sont comparables à ceux des autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ambrisentan et bosentan) ([21.08.2014 – CBIP](#)).
- **Statines et éruption lichénoïde médicamenteuse**
Le Centre de pharmacovigilance néerlandais Lareb a reçu 13 notifications de lichen plan et de dermatite lichénoïde associées à l'utilisation de statines. D'après certains auteurs, il est difficile de distinguer une éruption lichénoïde médicamenteuse d'un lichen plan idiopathique. Le délai entre l'administration du médicament suspecté et l'apparition de l'éruption peut être un indicateur, bien que ce délai puisse varier entre plusieurs jours et plusieurs années. Après l'arrêt du traitement, les symptômes d'une éruption lichénoïde médicamenteuse peuvent disparaître en une semaine ou en plusieurs mois; ils peuvent aussi être irréversibles. L'association entre les statines et l'éruption lichénoïde médicamenteuse est présente de façon disproportionnée dans les bases de données de l'OMS et de l'EMA; elle est également soutenue par plusieurs publications dont l'une rapporte même un rechallenge positif (réapparition de l'effet indésirable après réadministration du médicament, après un dechallenge positif - disparition ou amélioration de l'effet indésirable après l'arrêt du médicament). Il est important de reconnaître le rôle potentiel des statines chez un patient présentant une éruption lichénoïde, celle-ci pouvant avoir une influence majeure sur le bien-être du patient ([16.07.2014 – Lareb](#)).
- **Statines et rupture musculaire**
Le Centre de pharmacovigilance néerlandais Lareb a reçu 11 notifications de rupture musculaire associées à l'utilisation de statines. L'association entre les statines et la rupture musculaire est

présente de façon disproportionnée dans les bases de données du Lareb, de l'OMS et de l'EMA. Bien que cette association n'ait pas été décrite dans la littérature, il est plausible que la toxicité musculaire induite par les statines puisse prédisposer à un déchirement musculaire. La myotoxicité est un effet indésirable bien connu des statines. Les données présentées par le Lareb suggèrent qu'une rupture musculaire induite par une statine puisse apparaître sans contraction musculaire intense et en l'absence de myalgie. L'association entre les statines et la rupture musculaire est un nouveau signal de pharmacovigilance ([16.07.2014 – Lareb](#)).

Système gastro-intestinal

- **Ondansétron IV** (en Belgique : AVESSARON®, ZOFTRAN® et « génériques ») : allongement de l'intervalle QT lié à la dose – nouvelle restriction posologique pour l'utilisation IV
Une communication directe aux professionnelles de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) a été distribuée ([18.11.2014 - DHPC](#)).

Système respiratoire

- **▼Uméclidinium bromure et vilantérol** (en Belgique : ANORO®) : nouvelle spécialité
ANORO® est une association fixe d'uméclidinium bromure (un nouvel anticholinergique à longue durée d'action) et de vilantérol (un β 2-mimétique à longue durée d'action) qui est proposée en inhalation dans le traitement d'entretien de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). L'association d'un β 2-mimétique à longue durée d'action et d'un anticholinergique à longue durée d'action ne se justifie que lorsqu'une de ces deux composantes n'est pas suffisamment efficace. Les effets indésirables sont ceux des deux composantes. Comme les autres anticholinergiques inhalés, l'uméclidinium expose à des effets indésirables anticholinergiques, et la prudence s'impose chez les patients atteints d'une affection cardio-vasculaire instable ou d'un glaucome à angle fermé. ([06.02.2015 – CBIP](#)).
- **Glycopyrronium et indacatérol** (en Belgique : ULTIBRO BREEZHALER®) : nouvelle association fixe
ULTIBRO BREEZHALER® est une nouvelle association fixe de glycopyrronium (un anticholinergique à longue durée d'action) et d'indacatérol (un β 2-mimétique à longue durée d'action), qui est proposée dans le traitement d'entretien de la BPCO. L'association d'un sympathicomimétique et d'un anticholinergique n'est indiquée que lorsqu'une des deux composantes n'est pas suffisamment efficace ([11.2014 – CBIP](#)).
- **Dextrométhorphan** (en Belgique : ACTIFED NEW®, BISOLTUSSIN®, NORTUSSIN MONO®, TUSSO RHINATHIOL®, VICKS VAPOSYRUP ANTITUSSIF®, VICKS VAPOTABS ANTITUSSIF®, ZYROPHAN® et « génériques ») : usage détourné chez les adolescents et jeunes adultes
L'ANSM(France) souhaite mettre en garde l'ensemble des acteurs concernés par la prise en charge sanitaire ou sociale de jeunes publics sur l'usage détourné des médicaments antitussifs à base de dextrométhorphan délivrés avec ou sans ordonnance. Cette tendance a été mise en évidence ces dernières années en France chez des sujets toxicomanes mais aussi chez des adolescents ou des jeunes adultes à des fins récréatives. Egalement observée depuis quelques années aux Etats-Unis et dans plusieurs pays européens, cette tendance a justifié l'ouverture en 2012 d'une enquête officielle d'addictovigilance ainsi qu'une information attirant l'attention des médecins et des pharmaciens sur cette émergence de consommation chez les jeunes. Du fait d'une augmentation du nombre d'abus depuis lors, une nouvelle information a été diffusée en France en septembre 2014 auprès d'un public de professionnels élargi. Il est ainsi demandé aux professionnels de santé particulièrement vigilants face à toute demande de dextrométhorphan qui leur semblerait suspecte et émanant en particulier de jeunes adultes ou d'adolescents ainsi que de s'assurer que les patients n'ont pas d'antécédents d'abus, de dépendance ou de comportement qui pourrait supposer un usage détourné lors de la prescription ou de la délivrance de ces spécialités. En cas de doute, le professionnel de santé devra prescrire ou délivrer un autre antitussif et ne délivrer, pour les pharmaciens, qu'une seule boîte à la fois. Il est également demandé aux professionnels accueillant des jeunes dans des structures de prévention des drogues d'être vigilants face à toute constatation de consommation de dextrométhorphan paraissant suspecte ([26.11.2014 – ANSM](#)).

- **▼Fluticasone et vilantérol** (en Belgique : ▼RELVAR®) : nouvelle association à inhaler
Une association à inhaler de fluticasone (un corticostéroïde) et de vilantérol (un β 2-mimétique à longue durée d'action) est proposée pour le traitement d'entretien de l'asthme et pour le traitement d'entretien des formes modérées à très sévères de BPCO avec des exacerbations fréquentes ([21.08.2014 – CBIP](#)).

Système hormonal

- **Acétate de leuproréline** (en Belgique : DEPO-ELIGARD®) et *risque de manque d'efficacité dû à un processus de reconstitution et d'administration incorrect*
Une communication directe aux professionnelles de la santé (DHPC) a été distribuée ([25.11.2014 - DHPC](#)).
- **▼Alogliptine** (en Belgique : VIPIDIA®) : nouvelle spécialité
L'allogliptine est un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) ; elle est proposée dans le diabète de type 2, uniquement en association à d'autres antidiabétiques (metformine, sulfamidé hypoglycémiant, glitazone ou insuline) en cas de contrôle glycémique insuffisant avec ces médicaments. Ses effets indésirables sont comparables à ceux des autres gliptines ([03.10.2014 – CBIP](#)).
- **Méthylprednisolone IV** (en Belgique : SOLU-MEDROL®) et *atteinte hépatique*
La méthylprednisolone est un puissant stéroïde anti-inflammatoire qui est disponible sous plusieurs formes pharmaceutiques. La méthylprednisolone administrée par voie intraveineuse (IV) est indiquée pour les situations où une action rapide et intense est nécessaire. Au 30 juin 2014, Santé Canada avait reçu 4 déclarations d'atteinte hépatique survenue lors d'une exposition à la méthylprednisolone par voie intraveineuse. Un cas a été jugé possiblement lié au traitement intraveineux par la méthylprednisolone. Vingt-huit autres cas d'atteinte hépatique d'origine médicamenteuse soupçonnée d'être associée à la méthylprednisolone administrée par voie IV ont été identifiés dans la littérature. Un rechallenge positif (réapparition de l'effet indésirable après réadministration de la méthylprednisolone IV, après un dechallenge positif - amélioration ou arrêt de l'effet indésirable après l'interruption du traitement) a été observé dans 11 de ces cas, ce qui suggère que le médicament aurait joué un rôle causal. Un grand nombre de ces rechallenges positifs est survenu plusieurs années après le dernier épisode d'atteinte hépatique. Le délai d'apparition de l'atteinte hépatique, y compris les cas d'hépatite aiguë, variait de plusieurs jours à plusieurs mois après le début du traitement; cet intervalle est compatible avec une atteinte hépatique d'origine médicamenteuse. La reconnaissance rapide de cet effet indésirable pourrait permettre d'améliorer l'efficacité de la prise en charge des cas d'atteinte hépatique. Les professionnels de la santé sont encouragés à signaler tout cas d'atteinte hépatique soupçonnée d'être associée à la méthylprednisolone ([10.2014 - Santé Canada](#)).
- **Hormonothérapie anti-androgénique – Abiratérome** (en Belgique : ZYTIGA®) et **dégarélix** (en Belgique : FIRMAGON®) et *allongement de l'intervalle QT lors de l'utilisation à long terme*
Le PRAC a évalué les données associant une hormonothérapie anti-androgénique à long terme et le risque de allongement de l'intervalle QT. L'analyse des cas extraits de la base de données de pharmacovigilance de l'EMA, EudraVigilance, n'a pas fourni une image claire sur une association potentielle de l'hormonothérapie anti-androgénique avec un allongement de l'intervalle QT. Cependant de tels résultats étaient attendus étant donné la limitation des notifications spontanées lors de l'analyse de ce type d'effet indésirable. Sur base de la relation temporelle et de l'existence d'un dechallenge positif (amélioration ou arrêt de l'effet indésirable après l'interruption du traitement), certains cas montraient des signes d'une association causale possible.
L'analyse des données de la littérature a fourni un peu plus de preuves d'un allongement du QT associé à la thérapie anti-androgénique. Les publications examinées ont révélé une nette tendance de la thérapie anti-androgénique à un allongement de l'intervalle QT. Cependant, cet effet était faible dans toutes les études, et sa signification clinique était discutable. En conclusion, en considérant toutes les données sur l'hormonothérapie anti-androgénique, il y avait suffisamment de preuves pour un effet de la thérapie anti-androgénique sur l'intervalle QT.
Toutefois, le PRAC a souligné qu'un intervalle QT allongé est un facteur de risque de tachyarythmie ventriculaire, et que l'âge moyen de la population présentant un cancer de la prostate métastatique

résistant à la castration étant plus élevé, cette population est aussi plus encline à présenter des facteurs préexistants de maladies cardiaques et d'autres risques que la population globale ou que les patients étudiés dans les études examinées. Par conséquent, même un effet modéré sur l'allongement de l'intervalle QT peut être cliniquement pertinent pour les patients. Finalement, il a été demandé que les RCP et les notices des thérapies anti-androgéniques soient mis à jour pour informer du risque d'allongement du QT ([8-11.09.2014 – PRAC](#)).

- **Prednisolone par voie orale (pas de spécialité en Belgique) et hoquet**
La prednisolone est un corticostéroïde possédant une activité principalement glucocorticoïde et, dans une moindre mesure, une activité minéralocorticoïde. La prednisolone est utilisée pour traiter diverses conditions inflammatoires et auto-immunes. Le Centre de pharmacovigilance néerlandais Lareb a reçu 3 notifications de hoquet suite à l'utilisation de prednisolone. Deux de challenges positifs et 1 rechallenge positif ont été rapportés. L'association entre la prednisolone et le hoquet est présente de façon disproportionnée dans les bases de données du Lareb et de l'OMS ; c'est également le cas pour d'autres glucocorticoïdes. La littérature mentionne des cas de hoquet surtout lors de l'utilisation de dexaméthasone ; il semble que le changement de corticostéroïde pour la (méthyl)prednisolone réduise le hoquet. Le mécanisme sous-jacent n'est pas clair. D'autres glucocorticoïdes tels que la bétaméthasone sont également décrits comme induisant le hoquet. Plusieurs RCP de glucocorticoïdes mentionnent déjà le hoquet comme effet indésirable ([16.07.2014 – Lareb](#)).

Gynéco-obstétrique

- ▼ **Extrait sec de Cimicifuga racemosa** (en Belgique : DONNAFYTA MENO®) : nouvelle spécialité
DONNAFYTA MENO® est un extrait sec de Cimicifuga racemosa (Actée à grappe) enregistré pour le traitement des plaintes liées à la ménopause. Ce médicament est déjà commercialisé depuis plus de 10 ans dans plusieurs pays européens, et cette indication est reprise comme *well-established use* dans la monographie du Comité pour les médicaments à base de plantes (HMPC, Committee on Herbal Medicinal Products) de l'EMA ([18.09.2014 – CBIP](#)).

Système uro-génital

- ▼ **Solifénacine et tamsulosine** (en Belgique : VESOMNI®) : nouvelle spécialité
La solifénacine est un anticholinergique et la tamsulosine est un α_1 -bloquant. Cette association est proposée dans le traitement des symptômes irritatifs (tels que pollakiurie, nycturie, miction impérieuse ou incontinence d'urgence) et des symptômes obstructifs liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate en cas de réponse insuffisante à un α_1 -bloquant en monothérapie. Les contre-indications, les effets indésirables et les interactions sont ceux des différents constituants, entre autres des effets anticholinergiques ([18.09.2014 – CBIP](#)).
- **Tamsulosine** (en Belgique : OMIC® et « génériques ») et *incontinence urinaire*
La tamsulosine est un antagoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques au niveau de la prostate. La tamsulosine est indiquée dans le traitement des signes et symptômes associés à l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) ; elle est également utilisée en off-label dans le traitement des néphrolithiases chez la femme. Le Centre de pharmacovigilance néerlandais Lareb a reçu 11 notifications d'incontinence urinaire associées à la prise de tamsulosine. Ces notifications concernent 9 hommes et 2 femmes. Un dechallenge positif a été rapporté dans 5 cas et un rechallenge positif a été rapporté dans 2 cas, ce qui appuie la causalité de cette association. Cependant, il y a aussi un cas de dechallenge négatif (absence d'amélioration de l'effet indésirable à l'arrêt du traitement). L'association entre la tamsulosine et l'incontinence urinaire est présente de façon disproportionnée dans les bases de données du Lareb, de l'OMS et de l'EMA ; elle est décrite dans la littérature et semble pharmacologiquement plausible. Bien que l'HBP puisse être considérée comme un facteur confondant, les patients atteints d'HBP décrivent souvent une incontinence par débordement, ce qui n'est pas mentionné dans les cas reçus par le Lareb. De plus, dans 2 cas, l'HBP peut être exclue comme facteur confondant puisque les patientes sont des femmes ; dans 2 autres cas, il est spécifiquement fait mention d'incontinence d'urgence et de stress. Cependant, l'âge pourrait être considérée comme facteur confondant dans tous ces cas ([16.07.2014 – Lareb](#)).

Douleur et fièvre

- **Tapentadol** (en Belgique : PALEXIA®, ▼YANTIL®) : nouvelle spécialité
Le tapentadol est un analgésique morphinique puissant. Il s'agit d'un agoniste pur au niveau des récepteurs aux morphiniques, qui a également des effets noradrénergiques et qui est indiqué pour le traitement de la douleur aiguë modérément sévère à sévère. Dans des études de courte durée, l'efficacité du tapentadol en cas de douleur postopératoire était comparable à celle d'autres analgésiques morphiniques tels que l'oxycodone ou la morphine. Le tapentadol est contre-indiqué chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale sévère. En raison d'un risque accru de convulsions, la prudence est de rigueur en cas de prise concomitante de médicaments abaissant le seuil convulsif. Vu les données comparatives limitées avec d'autres analgésiques (dont les analgésiques non morphiniques qui constituent souvent la première étape dans la prise en charge de la douleur aiguë) et l'expérience limitée avec le médicament, on ne connaît actuellement pas bien la place exacte du tapentadol ([02.2015 – CBIP](#)).

Pathologies ostéo-articulaires

- **Dénosumab** (en Belgique : PROLIA® et ▼XGEVA®) : mise à jour des informations afin de minimiser les risques d'ostéonécrose de la mâchoire et d'hypocalcémie
Une communication directe aux professionnelles de la santé (DHPC) a été distribuée (09.2014 – [DHPC PROLIA – DHPC XGEVA](#)).
- **Acéclofénac** (en Belgique : AIR-TAL®, BIOFENAC® et « génériques ») : nouvelles contre-indications et mises en garde
Une communication directe aux professionnelles de la santé (DHPC) a été distribuée ([01.09.2014 - DHPC](#)).

Système nerveux

- **Varénicline** (en Belgique : CHAMPIX®) : interaction potentielle avec l'alcool et risque de *convulsions*
La FDA (Food and Drug Administration, USA) met en garde sur l'interaction potentielle entre la varénicline et l'alcool, résultant chez certains patients en une augmentation des effets toxiques de l'alcool, associée parfois à un comportement agressif et/ou une amnésie. La FDA recommande aux patients de diminuer leur consommation d'alcool durant le traitement. De rares cas de convulsions ont également été rapportés chez des patients traités par la varénicline. La FDA conseille aux professionnels de la santé d'évaluer le risque potentiel de convulsion par rapport aux avantages potentiels avant de prescrire ce médicament chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou d'autres facteurs qui peuvent abaisser le seuil épiléptogène. Il est également conseillé aux patients de cesser immédiatement de prendre ce médicament s'ils développent des symptômes neuropsychiatriques (agitation, agressivité, humeur dépressive, changements de comportement, idées et comportements suicidaires). La FDA recommande la mise à jour des informations du produit (CHANTIX® aux Etats-Unis) afin d'y inclure ces informations ([09.03.2015 – FDA](#)). Au niveau européen, le RCP et la notice de CHAMPIX® avertit du risque de convulsions et des symptômes neuropsychiatriques et recommande aux professionnels de la santé d'utiliser ce médicament avec prudence chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou certaines conditions qui pourraient déclencher une crise. En outre, le traitement doit être interrompu chez les patients présentant des signes d'agitation, d'humeur dépressive, d'idées suicidaires ou de comportements suicidaires. En ce qui concerne le risque d'interaction avec l'alcool, le RCP et la notice européens mentionnent actuellement que les données disponibles sont limitées.
- **Aripiprazole** (en Belgique : ABILIFY®) et *hyperprolactinémie*
Durant les activités de routine de détection de signaux, l'EMA a identifié un signal d'hyperprolactinémie basé sur la mise en évidence de 8 cas dans EudraVigilance. Des cas d'hyperprolactinémie et d'augmentation de la prolactine sanguine avaient déjà été décrits lors de précédentes évaluations de procédures de réglementation et dans la littérature. L'aripiprazole, aux doses thérapeutiques

habituelles, est un agoniste partiel des récepteurs D2 et 5HT1A et un antagoniste des récepteurs 5HT2a. Un rapport de cas publié dans la littérature a émis comme hypothèse que l'aripiprazole, à des doses supérieures, agit comme antagoniste complet du récepteur D2 et interfère avec l'effet inhibiteur physiologique de la dopamine sur la sécrétion de prolactine ([10.2014 – PRAC](#)). Lors de sa réunion de mars 2015, le PRAC a discuté de la révision cumulative de tous les cas d'hyperprolactinémie ou d'augmentation de la prolactine associés à l'aripiprazole, de la revue de la littérature et des cas cliniques effectuée par le titulaire de l'AMM, ainsi que des commentaires du titulaire de l'AMM sur la fréquence, l'intensité, et l'évolution clinique suivant le dechallenge, aussi bien en terme de niveau de prolactine que du trouble psychiatrique sous-jacent. Parmi les 250 cas retrouvés par le titulaire de l'AMM dans ses données cliniques et les rapports post-commercialisation, 17 cas sont clairement associés à l'aripiprazole. Onze des 17 cas montrent un dechallenge positif, et deux cas un rechallenge positif. Les analyses de disproportionnalité ont montré une relation possible entre l'aripiprazole et l'augmentation des niveaux de prolactine. Le PRAC estime donc nécessaire d'inclure dans le RCP et la notice des produits concernés l'hyperprolactinémie, en plus de l'hypoprolactinémie déjà mentionnée, et d'informer les professionnels de la santé et les patients du risque de l'augmentation des niveaux de prolactine bien que les conséquences de cet effet aient été modérées pour la majorité des cas ([02.2015 – PRAC](#)).

▪ **Palipéridone** (en Belgique : INVEGA® et XEPLION®) : exposition accidentelle des enfants aux formulations orales

Durant les activités de routine de détection de signaux, l'EMA a mis en évidence, dans EudraVigilance, 8 cas de toxicité consécutive à une ingestion accidentelle de palipéridone par des enfants. Actuellement, les comprimés de palipéridone sont disponibles soit dans des bouteilles dotées d'un opercule scellé par induction et muni d'une fermeture sécurité-enfant soit en plaquettes blanches/clairées dotées d'une partie à enfoncer. L'emballage extérieur porte une mise en garde spéciale indiquant que le médicament doit être gardé hors de la vue et de la portée des enfants. Le plan de gestion des risques (RMP) des produits précise que les plaquettes répondent aux exigences locales concernant l'opacité, afin que les enfants ne puissent pas voir les comprimés. Après l'évaluation des cas, le PRAC a néanmoins estimé qu'une analyse de ce signal était nécessaire ([09.2014 – PRAC](#)). L'analyse cumulative du signal n'a néanmoins pas permis d'identifier une cause spécifique à ces expositions accidentelles. Le PRAC estime que le risque d'intoxication potentiel grave chez les enfants devrait être évalué pour les différentes options d'emballage existantes (bouteilles et ampoules) étant donné qu'il existe des différences régionales concernant l'emballage et que le titulaire de l'AMM devra examiner les cas d'exposition accidentelle et fournir une proposition de mise à jour du RCP, de la notice, et, si nécessaire, du RMP ([02.2015 – PRAC](#)).

▪ **Valproate** (en Belgique : CONVULEX®, DEPAKINE® et « génériques ») et *toxicité mitochondriale*

BfArM a reçu un signal de toxicité mitochondriale associée au valproate d'un titulaire de l'AMM d'un produit générique. Ce dernier a identifié 10 rapports de cas de toxicité mitochondriale dans la littérature, décrivant une association temporelle entre l'administration de valproate et le diagnostic de maladie mitochondriale (MID, mitochondrial disorders) ou l'aggravation de symptômes chez les patients souffrant de MID. Les MID sont principalement, mais pas exclusivement, dues à un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire, qui est plus souvent hérité qu'acquis. L'épilepsie est une manifestation fréquente de MID du système nerveux central. Des études comparatives de la sécurité des médicaments antiépileptiques ont révélé que le valproate présentait un plus grand potentiel d'interférer avec les voies mitochondriales que les autres médicaments plus communément utilisés. Cela suggère que l'acide valproïque doit être envisagé comme la dernière option pour traiter l'épilepsie chez les patients avec MID. Le RCP et la notice des produits contenant du valproate n'incluant pas d'avertissements ou de contre-indications à l'utilisation de l'acide valproïque chez les patients atteints de MID, le PRAC a conclu qu'une investigation plus approfondie était justifiée ([05.2014 – PRAC](#)). Le PRAC a examiné les résultats des recherches effectuées par les titulaires de l'AMM: dans la littérature et dans leur banque de données globale de pharmacovigilance. L'analyse s'est concentrée sur les troubles hépatiques rapportés chez les patients. Les cas rapportés de rhabdomyolyse, de pancréatite et de convulsions, qui sont apparus plus fréquemment observés chez ces patients, ont également été examinés en plus des cas d'aggravation de la maladie mitochondriale. Le PRAC a estimé que les données cumulatives étaient suffisantes pour soutenir une association causale entre l'utilisation de valproate et l'aggravation de maladies mitochondriales sous-jacentes, y compris le risque d'hépatotoxicité, survenant principalement chez les patients souffrant du syndrome Alpers-Huttenlocher (mutation du gène POLG ; polymérase gamma) ([10.2014 – PRAC](#)). Le PRAC a demandé

conseil au groupe de travail de pharmacogénomique (PgWP, Pharmacogenomics Working Party) en ce qui concerne la minimisation du risque. Celui-ci a indiqué que des tests étaient faisables afin de détecter les mutations du gène POLG chez les patients. Le PRAC a conclu qu'il était justifié d'inclure une contre-indication du valproate chez les patients présentant des troubles mitochondriaux causés par cette mutation génétique ainsi que chez les enfants de moins de 2 ans suspectés d'avoir des troubles liés à cette mutation ([01.2015 – PRAC](#)).

▪ **Paroxétine** (en Belgique : SEROXAT® et « génériques ») et *comportement agressif/violence*

Pendant les activités de routine de détection de signaux, un signal de comportement agressif a été identifié par les Pays Bas, se basant sur l'analyse périodique des événements suspects reçus par le Lareb au fil des années. Le PRAC a examiné l'information contenue dans les cas rapportés de comportement agressif soupçonné et a estimé qu'une association de causalité entre l'utilisation de la paroxétine et la survenue d'un comportement agressif était difficile à évaluer sur base de données de pharmacovigilance. Il faut en effet tenir compte des facteurs confondants que sont la maladie sous-jacente et le contexte social. La littérature scientifique disponible présente des conclusions contradictoires concernant les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS's) et le comportement agressif, certains montrant un effet bénéfique et d'autres un risque accru. Plusieurs mécanismes possibles, pouvant expliquer une tendance à un comportement agressif associé à l'utilisation des ISRS, ont été identifiés. Une explication biologique possible pourrait être fournie par les propriétés pharmacodynamiques de la paroxétine, un comportement agressif étant une expression des effets désinhibiteurs induits par le traitement par ISRS. Le PRAC a estimé qu'un examen cumulatif du signal était justifié ([09.2014 – PRAC](#)). Lors de sa réunion de janvier 2015, le PRAC a discuté de l'évaluation de l'examen cumulatif des rapports de comportement agressif/violence associés à la paroxétine dans les études cliniques, la littérature médicale, les données post-commercialisation, et les résultats des études toxicologiques précliniques. Les données cliniques collectées à partir d'études contrôlées par placebo chez les adultes n'ont mis en évidence aucune différence d'incidence d'événements d'hostilité dans le groupe « paroxétine » par rapport au groupe placebo. Dans des études contrôlées par traitement actif chez les adultes, des événements d'hostilité ont été observés avec une incidence plus faible dans le groupe « paroxétine » que dans le groupe recevant le comparateur actif. Cependant, cette différence n'était pas statistiquement significative. Dans des études contrôlées par placebo chez des enfants, l'incidence des événements d'hostilité était statistiquement plus élevée dans le groupe traité. En plus de ces résultats, un certain nombre de rapports de cas montre une causalité possible basée sur l'observation d'un dechallenge et d'un rechallenge ou par le fait que la paroxétine était le seul médicament notifié. Le PRAC note que le RCP et la notice de tous les ISRS signale l'agressivité comme effet indésirable chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans mais recommande qu'ils soient mis à jour afin de refléter les données post-commercialisation concernant des cas d'agressivité observée chez des adultes ([01.2015 – PRAC](#)).

▪ **Lithium** (en Belgique : CAMCOLIT®, MANIPREX®) et *tumeurs rénales solides*

Un signal de tumeurs rénales solides a été identifié par le BfarM se basant sur une analyse soumise dans le cadre d'une variation nationale par le titulaire de l'AMM d'un produit contenant du lithium carbonate. Bien que le nombre de cas présentés était très faible par rapport à l'utilisation clinique répandue du lithium, étant donné la néphrotoxicité connue du lithium et vu que l'utilisation à long terme de lithium peut conduire à des insuffisances rénales chroniques via des dommages tubulaires avec formation de kystes, le PRAC a estimé que ce signal devrait être analysé plus en détail ([09.2014 – PRAC](#)). Lors de sa réunion de janvier 2015, le PRAC a évalué les résultats de l'analyse. La majorité des cas identifiés provenait de la littérature et décrivait des kystes rénaux, mais un petit nombre de cas rapportait un cancer rénal, des carcinomes des cellules rénales, des oncocytomes rénaux. La majorité des patients présentant des tumeurs étaient sous lithium depuis au moins 10 ans (durée moyenne : 21ans) et étaient à différents stades d'insuffisance rénale lors du diagnostic. Tous ces patients présentaient des insuffisances rénales chroniques, généralement asymptomatiques. Ces tumeurs provenaient du tube collecteur. La plupart des patients présentant un cancer rénal ont subi une néphrectomie et se sont rétablis sans arrêt du traitement au lithium. Aucune rechute n'a été observée après un suivi clinique d'au moins un an. Se basant sur l'évaluation des cas rapportées et de la revue de la littérature, le PRAC estime qu'il est justifié de mettre à jour le RCP et la notice des produits contenant du lithium afin d'y refléter le risque de microkystes, d'oncocytomes, de carcinomes rénaux du canal collecteur associé à l'utilisation prolongée du lithium. En outre, la pharmacovigilance de routine devrait être maintenue afin de mieux caractériser ce risque ([01.2015 – PRAC](#)).

- **Valproate** (en Belgique : CONVULEX®, DEPAKINE® et « génériques ») : renforcement des restrictions d'utilisation chez les femmes et les filles

Suite à une réévaluation des données disponibles sur les effets de l'exposition au valproate durant la grossesse qui ont mis en évidence un risque accru de malformations à la naissance, un risque de troubles du développement chez les enfants en âge préscolaire exposés au valproate in utero, ainsi qu'un risque accru de troubles dans le spectre autistique et d'autisme infantile et des données limitées suggérant un risque accru de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), le PRAC recommande de renforcer les restrictions d'utilisation des médicaments à base de valproate. Le valproate ne peut pas être utilisé pour traiter l'épilepsie et les troubles bipolaires chez les filles et les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir, sauf si d'autres traitements se sont révélés être inefficaces ou non tolérés. Les femmes qui ont essayé d'autres traitements et chez lesquelles le valproate s'est avéré être la seule option, doivent utiliser une contraception efficace, et le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement de ces affections. Les femmes à qui a été prescrit le valproate ne peuvent pas stopper la prise de leur médicament sans avoir préalablement consulté leur médecin. Dans les pays où les médicaments à base de valproate sont autorisés pour la prévention de la migraine, les femmes ne peuvent pas utiliser le valproate pour prévenir la migraine lorsqu'elles sont enceintes. Toute grossesse doit être exclue avant de commencer le traitement de la migraine, et la femme doit utiliser une contraception efficace. Le PRAC recommande que du matériel éducatif soit fourni à tous les professionnels de la santé dans l'UE, ainsi qu'aux femmes à qui le valproate est prescrit, pour les informer de ces risques. Il sera demandé aux médecins de réévaluer régulièrement le traitement des filles et des femmes, y compris à la puberté et lorsqu'une femme envisage une grossesse. Le RCP destiné aux professionnels de la santé et la notice de l'UE doivent être mis à jour avec les dernières informations et recommandations ([13.10.2014 – afmps](#)). Une communication directe aux professionnelles de la santé (DHPC) a été distribuée ([09.12.2014 – DHPC](#)). Le CBIP a également publié un article à ce sujet ([03.2015 – CBIP](#)).
- **Diméthyl-fumarate** (TECFIDERA®, non commercialisé en Belgique) et *leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)* chez un patient présentant une lymphopénie sévère et prolongée

Une communication directe aux professionnelles de la santé (DHPC) a été distribuée ([28.11.2014 – DHPC](#)).
- **Varénicline** (en Belgique : CHAMPIX®) : expérience de son utilisation dans la pratique quotidienne

Bien que certains effets indésirables liés à l'utilisation de la varénicline soient connus, il existe peu de connaissances sur son utilisation dans la pratique quotidienne ainsi que sur les informations temporelles telles que les temps de latence avant l'apparition des effets indésirables. Une étude de cohorte prospective a été réalisée avec un total de 1.418 patients. Parmi ces patients, 58,8% ont déclaré au moins un effet indésirable. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des nausées (30,8%), douleurs abdominales (11,2%) et rêves anormaux (10,4%). La plupart des patients n'ont pas arrêté leur traitement à l'apparition de ces effets indésirables. Le temps de latence médiane pour les effets indésirables rapportés plus de 50 fois était de 3 à 7 jours, excepté pour l'effet indésirable « humeur dépressive », pour lequel un temps de latence médian de 10 jours a été observé. Cette étude a donné un aperçu de temps de latence et des mesures prises quand un effet indésirable se déclare pendant le traitement par la varénicline dans la pratique quotidienne. Elle confirme ce qui avait été observé avant la commercialisation du médicament ([20.11.2014 – Lareb](#)).
- **Galantamine** (en Belgique : REMINYL®) : risque de *réactions cutanées graves*

Janssen Inc. et Santé Canada signalent que REMINYL® ER n'a pas fait l'objet d'essais cliniques contrôlés de plus de six mois et ne devrait être prescrit que par des cliniciens experts dans le diagnostic et le traitement de la maladie d'Alzheimer (ou après consultation d'un tel clinicien). De très rares cas de réactions cutanées graves, y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson, de pustulose exanthématique aiguë généralisée et d'érythème polymorphe ont été signalés chez des patients recevant REMINYL® ER. Au Canada, le RCP et la notice du REMINYL® ER ont été mis à jour pour inclure ces nouveaux renseignements en matière d'innocuité. Les professionnels de la santé doivent informer les patients et les aides soignants des signes de ces réactions cutanées graves, et les aviser de cesser l'utilisation de REMINYL® ER dès l'apparition d'une éruption cutanée ([18.11.2014 – Santé Canada](#)).

- **Zopiclone** (en Belgique : IMOVANE®) et risque d'affaiblissement des facultés du lendemain : nouvelle posologie recommandée

Santé Canada et sanofi-aventis Canada Inc mettent en garde les professionnels de la santé et les patients contre l'effet dépressif sur le SNC (Système Nerveux Central) de IMOVANE® qui, comme d'autres médicaments sédatifs/hypnotiques (voir sujet **Zolpidem** ci-dessous), peut entraîner, le lendemain de la prise, un affaiblissement de la capacité à effectuer des activités nécessitant de la vigilance, y compris conduire une voiture, et ce, même si le patient se sent complètement éveillé. Les changements dans les recommandations posologiques s'appuient sur des données pour la dose de 7,5 mg de zopiclone, qui révèlent un risque accru d'affaiblissement de la capacité à conduire lors d'évaluations menées jusqu'à 11 heures après une dose du soir. Certains patients peuvent en effet avoir des taux sanguins de zopiclone suffisamment élevés pour produire un affaiblissement des facultés, même si IMOVANE® est pris comme indiqué. Au Canada, la dose de départ recommandée a été réduite à 3,75 mg (un demi-comprimé de 7,5 mg) pris une fois par nuit au coucher. Ce dosage de départ est également recommandé dans le RCP et la notice belges chez les patients à risque. Les risques sont plus élevés chez les sujets âgés et chez d'autres populations particulières présentant une augmentation des taux sanguins résiduels (insuffisance hépatique et rénale). Pour certains patients prenant des doses plus faibles, les taux sanguins de zopiclone du matin peuvent être suffisamment élevés pour produire un affaiblissement des facultés. Par conséquent, tous les patients qui utilisent IMOVANE® doivent être mis en garde contre le risque d'affaiblissement des facultés du lendemain. La dose efficace la plus faible pour chaque patient devrait être utilisée et ne doit pas dépasser 5 mg chez les patients âgés, chez les patients présentant une fonction hépatique ou rénale diminuée ou chez les patients qui sont actuellement traités par de puissants inhibiteurs du CYP3A4. Une adaptation posologique peut être nécessaire lors de l'utilisation concomitante d'autres dépressifs du SNC. Les patients doivent être avisés d'attendre au moins 12 heures après l'administration du médicament avant de conduire ou d'effectuer d'autres activités nécessitant une vigilance mentale totale, en particulier les patients âgés et les patients qui prennent la dose de 7,5 mg. Les patients doivent être aussi informés du risque d'affaiblissement des facultés du lendemain et que ce risque est accru si les instructions posologiques ne sont pas suivies attentivement. Une perturbation peut être présente malgré un sentiment d'éveil complet. Tous les patients doivent être avertis de ne pas conduire un véhicule ou effectuer d'activités dangereuses qui nécessitent une vigilance totale jusqu'à ce qu'ils sachent comment la dose qui leur a été prescrite les affecte le lendemain. Le traitement ne doit habituellement pas dépasser 7 à 10 jours consécutifs. Une utilisation pendant plus de 2 à 3 semaines consécutives requiert une réévaluation complète du patient. Le RCP et la notice approuvés en Belgique d'IMOVANE® ont été mis à jour ([19.11.2014 – Santé Canada](#)).

- **Zolpidem** (en Belgique : STILNOCT® et « génériques ») et autres hypnotiques: risque de *diminution de la vigilance et de l'aptitude à conduire*

A l'occasion de la réévaluation au niveau européen du zolpidem, il a été décidé de renforcer les avertissements repris dans le RCP et la notice des produits à base de zolpidem, en ce qui concerne le risque de diminution de la vigilance et de l'aptitude à conduire le lendemain de la prise du médicament. Le zolpidem est utilisé, tout comme la zopiclone, dans le traitement de courte durée de l'insomnie. Ces médicaments (« Z-drugs ») sont chimiquement différents des benzodiazépines mais leur mécanisme d'action et leurs effets indésirables sont comparables. Afin de limiter les risques de diminution de la vigilance et de l'aptitude à conduire, certaines précautions doivent être respectées. Les patients doivent prendre la dose efficace la plus faible, une seule fois par jour juste avant le coucher et cette prise ne peut pas être répétée pendant la nuit. La dose maximale recommandée pour le zolpidem est de 10 mg et chez les patients âgés et les insuffisants hépatiques, on recommande une dose plus faible, à savoir 5 mg maximum. Le zolpidem ne peut pas être pris simultanément avec d'autres médicaments sédatifs ou de l'alcool. Il faut attendre au moins 8 heures après la prise de zolpidem avant de conduire ou d'effectuer une autre activité requérant de la vigilance. Commentaire du CBIP : Des recommandations analogues sont dans l'ensemble valables pour toutes les « Z-drugs » et les benzodiazépines (voir sujet **Zopiclone** ci-dessus). La durée de l'effet sédatif peut cependant varier. On s'attend théoriquement à ce que des substances ayant une longue demi-vie s'accumulent davantage dans le corps et provoquent donc plus de sédation le lendemain que les substances ayant une plus courte demi-vie. Dans la pratique, cette relation n'est cependant pas aussi claire. La sensibilité individuelle joue aussi un rôle important. Il est donc difficile de donner des avis concrets concernant le délai nécessaire après la prise d'une « Z-drug », y compris la zopiclone, ou d'une benzodiazépine, avant d'effectuer une tâche requérant de la vigilance. La prudence s'impose surtout

chez les personnes âgées (risque de chute), les patients affaiblis et les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, chez qui la plus faible dose possible devrait être utilisée ([10.2014 – CBIP](#)).

- **Dantrolène sodique** (en Belgique : DANTRIUM) : utilisation d'une aiguille filtrante afin d'aspirer la solution reconstituée
Une communication directe aux professionnelles de la santé (DHPC) a été distribuée ([10.09.2014 - DHPC](#)).
- ▼**Pérampanel** (en Belgique : Fycompa®) : nouvelle spécialité
Le pérampanel est un nouvel antiépileptique proposé, en association à d'autres antiépileptiques, dans le traitement complémentaire (« add-on ») des crises focales avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes et les enfants à partir de l'âge de 12 ans. Les principaux effets indésirables du pérampanel consistent en des vertiges, de la somnolence, des troubles de la coordination avec risque de chute surtout chez les personnes âgées, des troubles neurologiques et des troubles psychotiques, surtout lors de l'induction du traitement. Le pérampanel est un substrat des CYP3A4 avec possibilité d'interactions, notamment avec d'autres antiépileptiques ([21.08.2014 – CBIP](#)).

Infections

- ▼**Dolutégravir** (en Belgique : TIVICAY®) : nouvelle spécialité
Le dolutégravir est, comme le raltégravir, un inhibiteur d'intégrase qui est proposé en association à d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le VIH ([03.10.2014 – CBIP](#)).
- ▼**Siméprévir** (en Belgique : OLYSIO®) et ▼**sofosbuvir** (en Belgique : SOVALDI®) : nouvelles spécialités
Le siméprévir et le sofosbuvir sont des inhibiteurs spécifiques directs de protéines du virus de l'hépatite C ; ils sont proposés en association à d'autres médicaments (p.ex. peginterféron α et ribavirine) dans le traitement de l'hépatite C chronique ([21.08.2015– CBIP](#)).
- ▼**Fidaxomicine** (en Belgique : DIFICLIR®) : nouvelle spécialité
La fidaxomicine est un antibiotique structurellement apparenté aux macrolides qui appartient à la classe des antibactériens macrocycliques. Il présente un spectre d'activité étroit et une faible absorption digestive. La fidaxomicine est proposée par voie orale dans le traitement de la diarrhée à *Clostridium difficile* ([21.08.2014 – CBIP](#)).
- **Doxycycline** (en Belgique : DOXYLETS®, VIBRATAB® et « génériques ») et *hyperpigmentation cutanée*
La doxycycline est un antibiotique appartenant au groupe des tétracyclines. Entre 1999 et 2013, le Centre de pharmacovigilance néerlandais Lareb a reçu 5 notifications d'hyperpigmentation de la peau associées à la prise de doxycycline. Cette association entre la doxycycline et l'hyperpigmentation cutanée est soutenue par une disproportion statistiquement significative dans les banques de données de l'OMS et de l'EMA, ainsi que par des cas décrits dans la littérature et par un éventuel mécanisme pharmacologique. En outre, le Lareb a reçu 3 rapports de décoloration des ongles associés à l'utilisation de la doxycycline. Toutefois, deux de ces patients ont également souffert d'onycholyse et il est difficile de savoir si cela était également la cause de la décoloration. La photo-onycholyse est mentionnée dans le RCP et la notice des médicaments contenant de la doxycycline en Belgique. D'autre part, l'hyperpigmentation de la peau est mentionnée dans le RCP et la notice des médicaments contenant de la minocycline en Belgique. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer la plus grande fréquence de cas d'hyperpigmentation avec la minocycline par rapport à la doxycycline. La minocycline est un antibiotique classique pour les patients souffrant d'acné ou de rosacée et est parfois prescrite pour des traitements au long cours, ce qui n'est généralement pas le cas de la doxycycline. La minocycline est deux fois plus lipophile que la doxycycline et pénètre plus facilement dans les tissus. Les facteurs de risque de changements pigmentaires induits par les tétracyclines comprennent la durée du traitement, la dose cumulative (risque élevé au-dessus de 50g), la présence d'altérations de la peau préalables liées à une inflammation ou une exposition excessive au soleil ou à la prise concomitante d'autres médicaments susceptibles d'induire une pigmentation ([16.07.2014 – Lareb](#)).

Immunité

- **▼ Alemtuzumab** (en Belgique : LEMTRADA®) : nouvelle spécialité
L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la glycoprotéine CD52 à la surface des lymphocytes, et est un immunosuppresseur indiqué dans le traitement de la sclérose en plaques avec alternance de poussées et de rémissions (SEP) active. L'alemtuzumab était auparavant disponible sous le nom de spécialité MABCAMPATH® pour le traitement de certaines formes de leucémie, mais il a été retiré du marché en octobre 2012 par la firme. L'alemtuzumab peut causer des effets indésirables graves, surtout des réactions liées à la perfusion, des affections auto-immunes (surtout des troubles thyroïdiens, une néphropathie, un purpura thrombopénique immun) et des infections opportunistes (entre autres herpès/varicelle, tuberculose) ([02.2015 – CBIP](#)).
- **Hydroxyzine** (en Belgique : ATARAX®) : minimisation des risques connus d'effets indésirables possibles sur le rythme cardiaque
Le PRAC a achevé la réévaluation des médicaments contenant de l'hydroxyzine, faisant suite à des préoccupations au sujet du risque d'effets possibles de ces médicaments sur le rythme cardiaque. Disponible dans la plupart des pays de l'UE, l'hydroxyzine a des indications autorisées variant fortement d'un pays à l'autre : elle peut être utilisée dans le traitement de l'anxiété, dans le soulagement du prurit, dans la prémédication avant chirurgie, et dans le traitement des troubles du sommeil. Le PRAC considère que l'hydroxyzine est associée à un risque faible mais certain d'allongement du QT et de torsades de pointe. Sur base des données évaluées, le risque ne différant pas selon les indications, le PRAC recommande que les médicaments contenant de l'hydroxyzine puissent continuer à être utilisés dans leurs indications approuvées, moyennant la prise de nouvelles mesures visant à limiter le risque d'effets indésirables possibles sur le rythme cardiaque. Le RCP et la notice de ces médicaments devront être mis à jour en conséquence ([13.02.2015 – afmps](#)).
- **Mycophénolate mofétil** (en Belgique : CELLCEPT®) : risques d'hypogammaglobulinémie et de bronchiectasie
Une communication directe aux professionnelles de la santé (DHPC) a été distribuée ([12.12.2014 - DHPC](#)).
- **Interférons bêta** (en Belgique : AVONEX®, BETAFERON®, EXTAVIA®, REBIF®) : risque de microangiopathie thrombotique et de syndrome néphrotique
Une communication directe aux professionnelles de la santé (DHPC) a été distribuée ([01.09.2014 - DHPC](#)).
- **Vaccin contre le zona** (en Belgique : ZOSTAVAX®) : nouvelle spécialité
Ce vaccin est proposé pour la prévention du zona et des névralgies postherpétiques chez les personnes âgées de 50 ans et plus. Il est constitué de virus vivants atténués, et ce à plus forte concentration que dans le vaccin contre la varicelle. La vaccination consiste en l'administration d'une seule dose par voie sous-cutanée. En raison du risque de diminution de l'immunogénicité du vaccin contre le zona, le vaccin antipneumococcique à 23 valences ne peut pas être administré simultanément. Ce vaccin vivant est contre-indiqué chez les patients immunodéprimés qui sont les personnes les plus à risque de zona grave. On ne connaît pas les conséquences de la vaccination sur les hospitalisations liées au zona ([11.2014 – CBIP](#)).
- **Basiliximab** (en Belgique : SIMULECT) : utilisation off label lors des transplantations cardiaques
Une communication directe aux professionnelles de la santé (DHPC) a été distribuée ([02.09.2014 - DHPC](#)).
- **Vaccins contre le rotavirus** (en Belgique : ROTARIX® et ROTATEQ®) : risque d'invagination intestinale
La faible augmentation du risque d'invagination intestinale associée à la vaccination contre le rotavirus, en particulier pendant les 7 premiers jours après la vaccination, est connue et figure dans le RCP. Deux nouvelles études observationnelles portant sur le risque d'invagination intestinale avec le vaccin contre le rotavirus et financées par les autorités américaines ont été récemment publiées. Dans la première étude, le risque supplémentaire d'invagination intestinale avec Rotateq® a été estimé à 1,1 cas pour 100.000 enfants vaccinés dans les 7 jours après la première dose, et à 1,5 cas dans les 21 jours.

Aucune augmentation du risque n'a été observée après les deuxième et troisième doses. Pour Rotarix®, le nombre d'enfants vaccinés était trop faible pour pouvoir évaluer le risque. Dans la seconde étude, le risque supplémentaire d'invagination intestinale chez les enfants ayant reçu les deux doses de Rotarix® a été estimé à 5,3 cas pour 100.000 enfants vaccinés dans les 7 jours après la vaccination. Pour Rotateq®, on n'a pas observé d'augmentation statistiquement significative du risque. Les auteurs de l'éditorial se rapportant à ces études estiment que les divergences entre les résultats des deux études peuvent sans doute s'expliquer par des différences de méthodologie mais aussi par le hasard ainsi que par des biais non contrôlés et des variables confondantes. Il est en tout cas possible que les deux types de vaccins contre le rotavirus augmentent le risque d'invagination intestinale dans les premiers jours qui suivent la vaccination. Cette augmentation de risque est très faible (1 à 5 cas par 100.000 enfants vaccinés). Etant donné le risque très limité de complications, comme la déshydratation, dans un pays industrialisé comme la Belgique, la balance coût/bénéfices de la vaccination y est moins favorable que dans les pays disposant de soins de santé de base moins performants. La vaccination contre le rotavirus est contre-indiquée en cas d'antécédents d'invagination intestinale ou en cas de malformation congénitale non corrigée du système gastro-intestinal pouvant constituer un facteur prédisposant. La vaccination doit en tout cas être terminée avant l'âge de 6 mois. Dans la pratique journalière, il est souhaitable d'être attentif à des plaintes pouvant évoquer une invagination intestinale chez les enfants qui ont été récemment vaccinés contre le rotavirus, telles que douleur abdominale sévère, vomissements persistants, selles sanguinolentes, gonflement abdominal, fièvre importante ([09.2014 – CBIP](#)). En France, dans une DHPC envoyée fin mars 2015, l'ANSM a invité les professionnels de santé à sensibiliser les familles sur les signes d'invagination intestinale aiguë, survenant dans le mois suivant la vaccination, devant les amener à consulter sans délai leur médecin ([31.03.2015 – ANSM](#)). En Belgique, des recommandations au sujet de ce risque sont reprises dans la [fiche de vaccination](#) éditée par le Conseil Supérieur de la Santé (CSS).

Médicaments antitumoraux

- **▼Vémurafénib** (en Belgique : ZELBORAF®) et *pancréatite*
Le vémurafénib est un inhibiteur de la protéine kinase BRAF; il est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. Santé Canada a évalué les données disponibles concernant le risque de pancréatite et a conclu qu'il existait une association entre le vémurafénib et la pancréatite. Cette association pourrait être attribuable, en partie, à une stimulation de la prolifération cellulaire menant à une pancréatite obstructive. Les renseignements à l'usage des prescripteurs canadiens sur ZELBORAF® ont été mis à jour pour indiquer le risque de pancréatite. Les données ayant contribué à l'examen de l'innocuité provenaient de la littérature scientifique et médicale, des déclarations d'effets indésirables au Canada et à l'étranger ainsi que des connaissances relatives à l'utilisation de ZELBORAF® tant au Canada qu'ailleurs dans le monde ([12.02.2015 - Santé Canada](#)).
- **▼Vismodégib** (en Belgique : ERIVEDGE®) : *nouvelle spécialité*
Le vismodégib est un antitumoral proposé par voie orale dans le traitement de certains cas de carcinome basocellulaire métastasé ou localement étendu lorsque la chirurgie et la radiothérapie ne sont pas appropriées ([03.10.2014 – CBIP](#)).
- **Sorafénib** (en Belgique : NEXAVAR®) et *ostéonécrose de la mâchoire (ONM)*
Le sorafénib est un inhibiteur de plusieurs kinases ; il est utilisé dans le carcinome rénal métastasé et dans l'hépatocarcinome. Etant donné que l'ostéonécrose est généralement considérée comme une interruption de l'irrigation vasculaire, l'inhibition de l'angiogenèse est une des principales hypothèses avancées pour expliquer la physiopathologie de l'ONM. Un nombre croissant de publications scientifiques appuient l'existence d'un lien entre l'ostéonécrose de la mâchoire et d'autres os et les nouveaux médicaments anti-angiogéniques (inhibiteurs de la tyrosine kinase et anticorps monoclonaux dirigés contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire). Le sorafénib figure sur la liste des agents anti-angiogéniques ayant un lien soupçonné avec l'ONM. L'information sur NEXAVAR® disponible aux États-Unis indique qu'une ONM a été signalée suite à l'utilisation post-commercialisation du sorafénib. Au 29 août 2014, la banque de données VigiBase de l'OMS contenait 8 déclarations d'ONM soupçonnée d'être associée à l'utilisation du sorafénib. Les facteurs de risque d'ONM comprennent les radiothérapies, les chirurgies dento-alvéolaires, y compris les extractions de dents et

les mises en place d'implants, le port de prothèses dentaires, les parodontopathies et la présence d'autres affections concomitantes telles que le cancer, l'anémie et le diabète. Les médicaments cités comme des facteurs de risque d'ONM comprennent les inhibiteurs de la résorption osseuse, tels que les bisphosphonates et le dénosumab, les corticostéroïdes, la chimiothérapie et les agents anti-angiogéniques. Pour réduire le risque d'ONM, on recommande aux patients de maintenir une bonne hygiène buccale. Un examen dentaire complet et l'adoption de mesures d'hygiène dentaire préventives appropriées avant l'instauration du traitement pourraient contribuer à réduire le risque d'ONM d'origine médicamenteuse. Les professionnels de la santé sont encouragés à signaler cet effet indésirable à l'afmps afin d'améliorer la compréhension du risque potentiel d'ONM chez les patients traités par le sorafénib ([10.2014 - Santé Canada](#)).

- **▼Pomalidomide** (en Belgique : IMNOVID®) : nouvelle spécialité
Le pomalidomide est un immunostimulant structurellement proche du thalidomide et du lénalidomide, il est indiqué dans le traitement du myélome multiple réfractaire à d'autres traitements ([18.09.2014 – CBIP](#)).
- **▼Imatinib** (en Belgique : GLIVEC®) et *insuffisance rénale associée à l'utilisation à long terme (diminution du débit de filtration glomérulaire estimé - eGFR, Estimated Glomerular Filtration Rate)*
L'imatinib est un inhibiteur de protéines kinases indiqué dans la leucémie myéloïde chronique et dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST, gastrointestinal stromal tumor). Le PRAC a discuté les données relatives à l'insuffisance rénale chronique associée à l'imatinib, y compris un examen des données épidémiologiques sur la fonction rénale dans la population du même âge que celle recevant le traitement par imatinib, une revue de la littérature de l'imatinib, un examen des données de la fonction rénale d'essais cliniques sélectionnés et d'une revue de cas individuels.
De l'analyse des essais cliniques sponsorisés, une tendance conséquente dans l'augmentation de la créatinine sérique et la diminution de l'eGFR a été observée. Les données post-commercialisation ont permis d'identifier des cas de eGFR diminué ou anormal ou de clairance de la créatinine diminuée ou anormale ayant présenté un dechallenge positif; certains cas ont présenté un rechallenge positif. La plupart des patients ayant un GFR diminué ou anormal et dialysés et/ou transplantés rénaux avaient d'autres co-morbidités ou prenaient des médicaments qui peuvent affecter la fonction rénale. Bien que le vieillissement est associé à un déclin de la fonction rénale, le PRAC a convenu, sur la base des preuves disponibles, que le traitement à long terme avec l'imatinib peut altérer la fonction rénale. Par conséquent, une mise à jour du RCP et de la notice des médicaments à base d'imatinib a été jugé nécessaire afin de refléter ces résultats ([8-11.09.2014 – PRAC](#)).
- **▼Afinib** (en Belgique : GIOTRIF®) : nouvelle spécialité
L'afatinib est un inhibiteur de protéines kinases au niveau des récepteurs du facteur de croissance épidermique qui est proposé dans le traitement de certains cas de carcinome pulmonaire non à petites cellules ([21.08.2014 – CBIP](#)).

Minéraux, vitamines et toniques

- **Sélénium** (en Belgique : SELENIUM AGUETTANT®) : nouvelle spécialité
SELENIUM AGUETTANT® est une solution injectable à base de sélénium proposée en prévention des carences en sélénium en cas d'alimentation parentérale ou en cas de carence sévère avérée. Les taux sériques de sélénium doivent être régulièrement contrôlés afin d'éviter un surdosage ([21.08.2014 – CBIP](#)).

Agents de diagnostic

- **Gadoversétamide** (OPTIMARK®, non commercialisé en Belgique), **gadodiamide** (en Belgique : OMNISCAN®) et **acide gadopentétique** (en Belgique : MAGNEVIST® et MAGNEGITA®) et *fibrose systémique néphrogénique (FSN) chez les patients présentant une lésion rénale aiguë*
Bien qu'aucun nouveau cas de fibrose systémique néphrogénique (FSN) n'ai été signalé, le PRAC a noté qu'il y a une possibilité que les variations du débit de filtration glomérulaire estimé (eGFR) puissent être consécutives à une lésion rénale chez l'insuffisant rénal aigu (IRA). Par conséquent, les patients

vulnérables pourraient ne pas être protégés au mieux du risque de FSN par les contre-indications rénales existantes pour les agents de contraste contenant du gadolinium (GdCAs, Gadolinium-containing Contrast Agents) désignés comme étant à «risque élevé» par rapport à la FSN. Le PRAC a également tenu compte du fait qu'aux Etats-Unis, tous les GdCAs à haut risque (gadodiamide, gadoversétamide et gadopentétate) contenaient la contre-indication supplémentaire d'insuffisance rénale aiguë. L'American College of Radiology Manual on Contrast Media (2013) a constaté qu'entre 12 et 20% des cas confirmés de FSN sont survenus chez des patients atteints d'IRA, s'ajoutant souvent à une maladie rénale chronique, et que les lignes directrices de la Société européenne de radiologie urogénitale (2013) indiquent que les agents de contraste contenant du gadolinium et présentant le risque le plus élevé de FSN sont contre-indiqués chez les patients souffrant d'insuffisance rénale aiguë. Ayant examiné les éléments de preuve soumis, le PRAC a convenu qu'une mise à jour des RCP et des notices des GdCAs à risque élevé est nécessaire afin de préciser davantage le libellé déjà présent ([6-9.01.2015 – PRAC](#)).

Médicaments divers

- ▼ **Ivacaftor** (en Belgique : Kalydeco®) : nouvelle spécialité
L'ivacaftor, un activateur de la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator), est proposé dans le traitement des formes de mucoviscidose associées à la mutation G551D (5%). Dans les études cliniques, l'ivacaftor a entraîné une amélioration du VEMS (Volume expiratoire maximum seconde) et une diminution du nombre d'exacerbations des troubles pulmonaires, mais sans effet sur le nombre d'hospitalisations et d'antibiothérapies intraveineuses. L'ivacaftor expose à de nombreuses interactions pharmacocinétiques et ses effets à long terme ne sont pas connus. Il s'agit d'un médicament orphelin dont la place n'est pas encore claire ([18.09.2014 – CBIP](#)).

Matériorivigilance

- **Mise à jour des recommandations concernant les prothèses de couple métal-métal**
Suite au rapport publié par le SCENIHR, les recommandations concernant les porteurs de prothèses de couple métal-métal ont été mises à jour. Des recommandations en terme de pose ont également été publiées sur le site de l'afmps ([22.07.2015 – afmps](#)).