

Vos médicaments et produits de santé, notre préoccupation

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, 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

- **Ivabradine** (BE : PROCORALAN®) : réévaluation de la balance bénéfice-risque
- **Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine**: réévaluation de la balance bénéfice-risque des associations de ces médicaments
- **Piracétam** (BE : NOOTROPIL® et PIRACETAM UCB®) : changement de la rubrique "Posologie et mode d'administration"
- **Olmésartan** (BE : BELSAR®, OLMETEC®, et dans les associations BELSAR PLUS®, OLMETEC PLUS®, FORZATEN®, SEVIKAR®, FORZATEN/HCT®, SEVIKAR/HCT®) et *entéropathies*
- **Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II** (ou « sartans ») et *mains et pieds froids*

Sang et coagulation

- **▼Lipegfilgrastim** (BE : LONQUEX®) : nouvelle spécialité
- **Lénograstim** (BE : GRANOCYTE®) : risque de *syndrome de fuite capillaire* chez les patients atteints d'un cancer et chez les donneurs sains

Système gastro-intestinal

- **Métoclopramide** (BE : PRIMPERAN®, DIBERTIL® et « génériques » et dans l'association avec l'acide acétylsalicylique MIGPRIV®) : indications et posologies mises à jour afin de minimiser le risque d'effets indésirables (principalement de nature neurologique)

Système respiratoire

- **Ambroxol** (BE : SURBRONC® et MUCOANGIN®) et **bromhexine** (BE : BISOLVON® et « génériques ») : réévaluation de la balance bénéfice-risque
- **Codéine** utilisé contre la toux et le rhume chez les enfants (BE : BROMOPHAR®, BRONCHODINE®, BRONCHOSDAL CODEINE®, BRONCHO-PECTORALIS CODEINE®, GLOTTYL®, TOULARYNX CODEINI®, TOUX-SAN CODEINE®, EUCALYPTINE LE BRUN®, EUCALYTUX® et INALPIN®) : réévaluation de la balance bénéfice-risque en pédiatrie
- ▼ **Acclidinium** (BE : BRETARIS GENUAIR®) : nouvelle spécialité

Système hormonal

- **Testostérone** (BE : ANDROGEL®, ITNOGEN®, NEBIDO®, SUSTANON®, TESTIM® et TESTOCAPS®) : réévaluation de la balance bénéfice-risque en raison de préoccupations au sujet d'effets indésirables cardiaques
- ▼ **Enzalutamide** (XTANDI®, actuellement non commercialisé en BE) et *myalgie*
- **Vildagliptine** (BE : GALVUS® et en association avec la metformine : EUCREAS®) et *rhabdomyolyse*
- **Corticostéroïdes en injection épidurale** : risque de *problème neurologique rare mais grave*
- **Exénatide** à libération prolongée (BE : BYDUREON®) : nouvelle spécialité
- **Triamcinolone acétonide** (BE : ALBICORT®, KENACORT A®) et *hémorragies post-ménopausales lors de l'utilisation parentérale*

Gynéco-obstétrique

- **Pilules du lendemain** : réévaluation de la balance bénéfice-risque en fonction du poids des patientes
- ▼ **Vitex agnus castus** (BE : DONNAFYTA PREMENS®) : nouvelle spécialité

Système uro-génital

- ▼ **Avanafil** (BE : SPEDRA®) : nouvelle spécialité

Douleur et fièvre

- **Paracétamol** : lignes directrices en vue d'harmoniser les Résumés des caractéristiques du produit et les notices de ces médicaments
- **Fentanyl transdermique** (BE : DUROGESIC®, MATRIFEN® et « génériques ») : exposition accidentelle et conséquences potentiellement fatales

Pathologies ostéo-articulaires

- **Hydroxychloroquine** (BE : PLAQUENIL®) et *hypoglycémie*
- **Ibuprofène** utilisé à forte dose durant une longue période : réévaluation des risques cardiovasculaires
- ▼ **Ranélate de strontium** (BE : PROTELOS®) : restrictions supplémentaires lors de la prescription

Système nerveux

- **Valproate** (BE : DEPAKINE®, CONVULEX® et « génériques ») : renforcement des restrictions d'utilisation chez les filles et les femmes en âge de procréer
- **Bromocriptine** (BE : PARLODEL®) : restriction de l'utilisation pour prévenir ou supprimer la lactation
- **Bupropione** (BE : WELLBUTRIN®) : signal de *pancytopénie*
- ▼ **Tétrabénazine** (BE : Tetrabenazine AOP Orphan Pharmaceuticals®) : nouvelle spécialité
- **Quétiapine** (BE : SEROQUEL® et « génériques ») et *insuffisance hépatique aiguë*
- ▼ **Nalméfène** (BE : SELINCRO®) : nouvelle spécialité
- **Buprénorphine** (BE : TRANSTEC®) et *inflammation résultant en une dépigmentation cutanée*
- **Lamotrigine** (BE : LAMICTAL® et « génériques ») et *cauchemars*
- **Mirtazapine** (BE : REMERGON® et « génériques ») et *rétention urinaire*
- **Flunitrazepam** (BE : FLUNITRAZEPAM EG®) : recommandations importantes pour une utilisation correcte

Infections

- ▼ **Fidaxomicine** (BE : DIFICLIR®) : nouvelle spécialité
- ▼ **Siméprévir** (BE : OLYSIO®) : nouvelle spécialité
- Fluoroquinolones et *décollement de la rétine*
- **Saquinavir** (BE : INVIRASE®) : mise à jour de sécurité importante des informations de prescription
- ▼ **Bédaquiline** (BE : SIRTURO®) : nouvelle spécialité
- **Azithromycine** (BE : ZITROMAX® et « génériques ») et *syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse*
- ▼ **Ténofovir disoproxil** (BE : VIREAD® et dans les associations ATRIPLA®, EVIPLERA®, TRUVADA® et STRIBILD®) : signal de dommages rénaux aigus lors de la prise concomitante avec le **diclofénac**
- ▼ **Elvitégravir, emtricitabine, ténofovir et cobicistat** (BE : STRIBILD®) : nouvelle spécialité (association fixe)

Immunité

- **Mycophénolate mofétil** (BE : CELLCEPT® et « génériques ») : signal de *bronchiectasie* et de *hypogammaglobulinémie*
- **Basiliximab** (BE : SIMULECT®) : signal d'*instabilité cardiovasculaire* fatale à la suite d'une utilisation off label dans le cadre d'une transplantation cardiaque.
- **Hydroxyzine** (BE : ATARAX®) et effets indésirables cardiaques potentiels : réévaluation de la balance bénéfice-risque
- **Ustekinumab** (BE : STELARA®) : signal de *dermatite exfoliative*

Médicaments antitumoraux

- ▼ **Ofatumumab** (ARZERRA®, actuellement non commercialisé en BE) : rappel du risque de réactions graves et mortelles liées à la perfusion
- ▼ **Afatinib** (BE : GIOTRIF®) : nouvelle spécialité
- **Cisplatine** (BE : CISPLATINE ACCORD HEALTHCARE®, CISPLATINE HOSPIRA®, CISPLATINE SANDOZ® et CISPLATINE TEVA®) et *thrombose de l'aorte*
- ▼ **Pertuzumab** (BE : PERJETA®) : nouvelle spécialité
- ▼ **Dabrafénib** (BE : TAFINLAR®) : nouvelle spécialité
- **Capécitabine** (BE : XELODA et « génériques ») et *réactions cutanées graves*
- ▼ **Bosutinib** (BE : BOSULIF®) : nouvelle spécialité
- ▼ **Ruxolitinib** (BE : JAKAVI®) : nouvelle spécialité
- ▼ **Vismodegib** (ERIVEDGE®, actuellement non commercialisé en BE) et matériel éducatif – Programme de Prévention de la Grossesse

Dermatologie

- **Chlorhexidine** : nouvelles recommandations concernant l'utilisation chez les prématurés
- ▼ **Camellia sinensis** (BE : VEREGEN®) : nouvelle spécialité
- **Brimonidine** (BE : MIRVASO®) : nouvelle spécialité
- **Clindamycine et trétinoïne** (BE : TRECLINAX®) : nouvelle spécialité (association fixe)
- **Aciclovir et hydrocortisone** (BE : ZOVIRAX DUO®) : nouvelle spécialité (association fixe)

Oto-rhino-laryngologie

- SUPPOSOR BUCCO : arrêt de la distribution

Anesthésie

- **Dexmédétomidine** (BE : DEXDOR®) : signal d'*apnée infantile*
- **Lidocaïne visqueuse** (BE : ORAQIS®, XOGEL®) : contre-indiquée pour traiter les douleurs liées à la poussée dentaire

Médicaments divers

- Sodium contenu dans les formulations effervescentes, solubles et dispersibles : signal d'*évènements cardiovasculaires*
- Substitution d'une spécialité par une autre (« switch ») : prudence en cas de médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite
- **Orlistat** (BE : ALLI®, ZENICAL® et « génériques ») : signal d'*interaction médicamenteuse pharmacocinétique* avec le traitement antirétroviral hautement actif (TAHA) conduisant à une perte de l'efficacité du traitement TAHA

Matériorigilance

- Risques liés à l'utilisation de l'acide hyaluronique dans le cadre de l'augmentation mammaire
-

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)
ARA : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BE : commercialisé en Belgique
BfArM : Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (autorité compétente en matière de médicaments en Allemagne)
BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
CBIP : Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique, ASBL
CHMP : Comité des Médicaments à usage Humain (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CMDh : Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human
CMP : Commission pour les Médicaments à base de Plantes à usage humain
DCI : Dénomination Commune Internationale
DHPC : Direct Healthcare Professional Communication
DPP-4 : DiPeptidylPeptidase-4
DRESS : Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
ECG : ElectroCardioGramme
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
EMA : European Medicines Agency
FDA : Food and Drug Administration des Etats-Unis
HER-2 : Human Epidermal Growth factor 2
G-CSF : Granulocyte Colony-Stimulating Factor
IECA : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine
Lareb : Centre de Pharmacovigilance des Pays-Bas
LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PDCO : Agency's Paediatric Committee
PhVWP : PharmacoVigilance Working Party
PKWP : PharmaKinetic Working Party
PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR : Periodic Safety Update Report
RAS : Renin-Angiotensin System
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SCARs : Severe Cutaneous Adverse Reactions
SFC : Syndrome de Fuite Capillaire
TAHA : Traitement Antirétroviral Hautement Actif
TDH : Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité
VEMS : Volume Expiratoire Maximal pendant la première 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 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

- **Ivabradine** (en Belgique : PROCORALAN®) : réévaluation de la balance bénéfice-risque
En mai 2014, l'Agence européenne des médicaments (EMA : European Medicines Agency) a démarré la réévaluation des médicaments contenant de l'ivabradine. Ces médicaments sont utilisés pour traiter les adultes atteints d'angine stable chronique ou d'insuffisance cardiaque chronique. Cette réévaluation faisait suite aux résultats préliminaires de l'étude « SIGNIFY », laquelle visait à évaluer si le traitement par ivabradine des patients atteints de maladie coronarienne réduisait le taux d'événements cardiovasculaires, par comparaison à un traitement placebo. En l'attente des conclusions, une communication a été envoyée aux professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professionals Communication) afin de rappeler les conditions d'utilisation du PROCORALAN® ([09.05.2014 - afmps](#), [11.06.2014 - DHPC](#)). En novembre, L'EMA a terminé un examen de Corlentor / Procoralan (ivabradine) et a émis des recommandations visant à réduire le risque de problèmes cardiaques, y compris la crise cardiaque et bradycardie, chez les patients prenant ce médicament pour traiter l'angine. Ces recommandations ont été approuvées par le CHMP. L'avis du CHMP sera envoyé à la Commission européenne, qui délivrera, en temps voulu, une décision juridiquement contraignante valable dans toute l'Union Européenne ([07.11.2014 - afmps](#), [21.11.2014 - EMA](#)).
- **Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine : réévaluation de la balance bénéfice-risque des associations de ces médicaments**
Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) de l'EMA a réévalué les risques de l'association de différentes classes de médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (RAS = renin-angiotensin system). Ces médicaments appartiennent à trois grandes classes : les « antagonistes des récepteurs de l'angiotensine » (« ARA », aussi bien connus sous le nom de « sartans »), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les inhibiteurs directs de la rénine tels que l'aliskirène. Selon la recommandation du PRAC, une association de ces classes de médicaments n'est pas indiquée. En particulier, un ARA ne peut pas être donné en association avec un IECA à des patients souffrant de problèmes rénaux liés au diabète (néphropathie diabétique). Lorsqu'une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle doit se faire sous la supervision d'un spécialiste, avec une surveillance étroite de la fonction rénale, de la balance hydro-électrolytique et de la pression artérielle (ceci vaut également pour l'utilisation approuvée des ARA candésartan ou valsartan comme thérapies adjuvantes aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans le traitement des patients atteints d'une insuffisance cardiaque qui nécessite une telle combinaison). L'association de l'aliskirène avec un ARA ou un IECA reste contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale ou de diabète. Le Comité des médicaments à usage humain (CHMP = Committee for Medicinal Products for Human use) de l'EMA et la Commission Européenne ont confirmé les recommandations émises par le PRAC ([23.04.2014 -afmps](#), [23.05.2014 - EMA](#)).
- **Piracétam** (en Belgique : NOOTROPIL® et PIRACETAM UCB®) : changement de la rubrique "Posologie et mode d'administration"
La rubrique « Posologie et mode d'administration » du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et de la notice de NOOTROPIL® et PIRACETAM UCB® a été modifiée pour les deux indications (« Troubles de la mémoire et/ou intellectuels » et « Traitement des myoclonies corticales »). Il s'agit d'un alignement de l'information belge du produit au 'Core Safety Profile' approuvé à la suite de l'évaluation européenne du rapport périodique de sécurité (PSUR, Periodic Safety Update Report) du piracétam ([02.2014 - DHPC](#)).
- **Olmésartan** (en Belgique : BELSAR®, OLMETEC®, et dans les associations BELSAR PLUS®, OLMETEC PLUS®, FORZATEN®, SEVIKAR®, FORZATEN/HCT®, SEVIKAR/HCT®) et *entéropathies*

Une série de vingt-deux cas d'entéropathie survenue chez des patients traités par olméstartan a été publiée dans le *Mayo Clinic Proceedings*. Chez tous les patients, l'arrêt du traitement a entraîné l'arrêt des symptômes et des signes cliniques (diarrhées, perte de poids, atrophie des villosités intestinales). Le mécanisme à l'origine de cet effet indésirable n'est pas clair. L'entéropathie peut survenir des mois voire des années après le début du traitement. En cas de troubles intestinaux sévères chez des patients sous olméstartan, il est important de penser à l'olméstartan comme cause possible, et d'envisager l'arrêt du traitement et le choix d'un autre traitement; rien n'indique pour le moment que cette entéropathie sévère puisse survenir avec d'autres sartans. Afin de disposer de plus d'informations sur cet effet indésirable, il est aussi important de notifier les cas d'entéropathie sous olméstartan ([02.2014 - CBIP](#)).

- **Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ou « sartans ») et mains et pieds froids**
Les sartans sont des antagonistes de l'angiotensine II au niveau des récepteurs AT₁ de l'angiotensine ; ils sont indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle. Le Centre de pharmacovigilance néerlandais Lareb a reçu trente notifications de mains et pieds froids et de syndrome de Raynaud liées à l'utilisation de sartans. La froideur périphérique est généralement présente quelques jours après le début du traitement par un sartan, tandis que le syndrome de Raynaud apparaît dans un délai variant de un jour à six mois. Neuf cas décrivaient un dechallenge positif (disparition ou amélioration de l'effet indésirable après l'arrêt du médicament) et deux cas décrivaient un rechallenge positif (réapparition de l'effet indésirable suite à la réadministration du médicament). Il n'y a pas d'information sur d'éventuels facteurs confondants tels que le tabagisme. Deux patients étaient traités de façon concomitante par un médicament connu pour causer un syndrome de Raynaud mais cela depuis plusieurs années sans effet indésirable. L'association entre les sartans et la froideur périphérique ou le syndrome de Raynaud est présente de façon disproportionnée dans la base de données du Lareb, ainsi que dans celles de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et de l'EMA. Cependant, aucune étude décrite dans la littérature et aucun mécanisme connu ne permettent actuellement de soutenir cette association ([20.02.2014 - Lareb](#)).

Sang et coagulation

- **▼Lipegfilgrastim (en Belgique : LONQUEX®) : nouvelle spécialité**
Le lipegfilgrastim est un facteur de croissance de la lignée granulocytaire (Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)) utilisé pour combattre la neutropénie induite par la chimiothérapie. Par rapport au filgrastim, le lipegfilgrastim a une durée d'action prolongée, comme le pegfilgrastim, et est administré à raison d'une seule injection sous-cutanée par cure de chimiothérapie. Ses effets indésirables sont comparables à ceux des autres G-CSF ([10.06.2014 - CBIP](#)).
- **Lénograstim (en Belgique : GRANOCYTE®) : risque de syndrome de fuite capillaire chez les patients atteints d'un cancer et chez les donneurs sains**
Une DHPC a été envoyée en mars 2014 aux professionnels de la santé pour les informer des mises à jour de la notice et du RCP des produits contenant du lénograstim afin d'y inclure des informations concernant le risque de syndrome de fuite capillaire (SFC). Ceci fait suite à l'évaluation du signal de SFC par le PRAC pour le lénograstim et les médicaments de la même classe ([voir Vig-News Mai 2014](#)) ([03.2014 - DHPC](#)).

Système gastro-intestinal

- **Métoclopramide (en Belgique : PRIMPERAN®, DIBERTIL® et « génériques » et dans l'association avec l'acide acétylsalicylique MIGPRIV®) : indications et posologie mises à jour afin de minimiser le risque d'effets indésirables (principalement de nature neurologique)**
Suite aux recommandations émises par l'EMA et discutées dans le [vig-news de mai 2014](#), une DHPC a été envoyée aux professionnels de la santé afin de les informer de ces nouvelles recommandations ([janvier 2014 - DHPC](#)).

Système respiratoire

- **Ambroxol** (en Belgique : SURBRONC® et MUCOANGIN®) et **bromhexine** (en Belgique : BISOLVON® et « génériques ») : réévaluation de la balance bénéfico-risque

La réévaluation de l'ambroxol et de la bromhexine a été initiée à la demande de l'Agence fédérale belge des médicaments et des produits de santé (afmps) suite à l'identification de nouveaux problèmes de sécurité qui ont émergé lors de l'évaluation d'un PSUR et des activités de détection de signaux. Une augmentation du nombre de notifications de réactions allergiques, y compris de réactions anaphylactiques avec l'ambroxol a été observée et des cas d'hypersensibilité de type retardé associés à des effets indésirables cutanés graves (SCARs = severe cutaneous adverse reactions) ont également été rapportés. En outre, l'afmps est préoccupée par l'utilisation de l'ambroxol comme expectorant chez les enfants en dessous de 6 ans, notamment pour traiter les troubles respiratoires chez les bébés prématurés et les nouveau-nés, et considère que les bénéfices de ces médicaments ne l'emportent pas sur les risques dans cette population. Étant donné que la bromhexine est principalement convertie en ambroxol dans l'organisme, et que certaines notifications associent l'utilisation de la bromhexine à des réactions allergiques, l'afmps et le PRAC ont considéré que la réévaluation doit également couvrir les médicaments contenant de la bromhexine ([07-10.04.2014 – PRAC](#), [11.04.2014 – afmps](#)).
- **Codéine** utilisé contre la toux et le rhume chez les enfants (en Belgique : BROMOPHAR®, BRONCHODINE®, BRONCHOSEDAL CODEINE®, BRONCHO-PECTORALIS CODEINE®, GLOTTYL®, TOULARYNX CODEINI®, TOUX-SAN CODEINE®, EUCALYPTINE LE BRUN®, EUCALYTUX® et INALPIN®) : réévaluation de la balance bénéfico-risque en pédiatrie

En 2012, une réévaluation des médicaments utilisés pour soulager la douleur chez les enfants, dont ceux contenant de la codéine, a été initiée suite à des préoccupations au sujet du risque de toxicité de la morphine. Plusieurs mesures ont été prises afin de minimiser ce risque, notamment en contre-indiquant l'utilisation de la codéine chez les enfants atteints de maladies associées à des problèmes respiratoires (voir [Vig-news décembre 2013](#)). Étant donné que cette recommandation peut également s'appliquer à l'utilisation de la codéine contre la toux et le rhume chez les enfants, l'EMA, suite à une demande de l'agence allemande (BfArM), a démarré en avril 2014 la réévaluation du rapport bénéfice-risque des médicaments contenant de la codéine lorsque ces médicaments sont utilisés pour la toux et le rhume chez les enfants ([11.04.2014 – afmps](#)).
- ▼ **Aclidinium** (en Belgique : BRETARIS GENUAIR®) : nouvelle spécialité

Tout comme le tiotropium et le glycopyrronium, l'acridinium est un anticholinergique inhalé à longue durée d'action. L'acridinium est proposé dans le traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), et ce à raison de deux inhalations par jour. Dans les études comparatives, l'acridinium n'a pas été plus efficace que le tiotropium sur la fonction respiratoire (volume expiratoire maximal pendant la première seconde ou VEMS). On ne dispose pas de données quant à un effet éventuel sur le pronostic à long terme ou la fréquence des exacerbations. Les effets indésirables de l'acridinium sont ceux des autres anticholinergiques inhalés. Comme avec les autres anticholinergiques, l'utilisation d'acridinium doit faire l'objet d'une attention particulière en ce qui concerne l'apparition d'effets indésirables cardio-vasculaires, tels que des arythmies, chez les patients présentant une maladie cardio-vasculaire instable ([07.04.2014 – CBIP](#)).

Système hormonal

- **Testostérone** (en Belgique : ANDROGEL®, ITNOGEN®, NEBIDO®, SUSTANON®, TESTIM® et TESTOCAPS®) : réévaluation bénéfice-risque en raison de préoccupations au sujet d'effets indésirables cardiaques

Le PRAC a achevé la réévaluation à l'échelle européenne des médicaments contenant de la testostérone. Cette réévaluation avait été déclenchée en raison de préoccupations au sujet d'effets indésirables graves au niveau du cœur et des vaisseaux sanguins, y compris des crises cardiaques. Selon la réévaluation du PRAC, il n'y a pas de preuves consistantes que l'utilisation de la testostérone chez les hommes qui n'en produisent pas suffisamment (atteints d'une affection connue sous le nom d'hypogonadisme) augmente le risque de troubles cardiaques. Le PRAC considère que les bénéfices de la testostérone continuent à l'emporter sur les risques, mais recommande néanmoins que les médicaments contenant de la testostérone ne soient utilisés que lorsqu'une déficience en testostérone est confirmée par des signes et symptômes ainsi que par des tests de laboratoire ([10.10.2014 – afmps](#)). Le RCP européen et la notice de tous les médicaments contenant de la testostérone doivent

être mis à jour en vue d'inclure cette recommandation, de même que toutes les mises en garde concernant l'utilisation chez des hommes souffrant de graves troubles cardiaques, hépatiques ou rénaux. Les données limitées concernant la sécurité et l'efficacité chez les patients âgés de plus de 65 ans, le fait que les taux de testostérone diminuent avec l'âge, ainsi que l'inexistence de valeurs de référence spécifiques à l'âge sur le plan de la testostérone seront mis en exergue dans RCP et dans la notice. La sécurité des médicaments contenant de la testostérone doit continuer à faire l'objet d'une surveillance. En particulier, plusieurs études sont toujours en cours, dont les résultats seront pris en compte dans le cadre des réévaluations régulières futures de la balance bénéfique/risque de ces médicaments. Le CMDh (Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human) a approuvé par consensus les recommandations du PRAC qui seront donc appliquées, dans des échéances convenues, par États membres où les médicaments concernés sont autorisés ([23.10.2014 – afmps](#)).

- **▼Enzalutamide (XTANDI® , actuellement non commercialisé en Belgique) : signal de myalgie**
L'enzalutamide est un inhibiteur de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes. Il est indiqué dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel. Le PRAC a évalué de nouvelles informations, y compris des données issues d'essais cliniques, de notifications spontanées et d'articles publiés. Certains des cas de myalgie, de spasmes musculaires, de faiblesse musculaire et de maux de dos qui ont été identifiés, reportaient un lien temporel plausible ainsi qu'un dechallenge positif. Le PRAC a dès lors décidé que le RCP et la notice des médicaments contenant de l'enzalutamide devaient être mis à jour pour informer du risque de myalgie et de réactions associées ([10-13.06.2014 – PRAC](#)).
- **Vildagliptine (en Belgique : GALVUS® et en association avec la metformine : EUCREAS®) : signal de rhabdomyolyse**
La vildagliptine est un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) ; elle est indiquée dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte. Au cours des activités routinières de détection de signaux, l'EMA a identifié un signal de rhabdomyolyse, basé sur la présence de huit cas dans la base de données EudraVigilance. Une analyse en détail de ce signal a abouti à la conclusion qu'il y a suffisamment d'évidence pour suggérer une association causale entre l'utilisation de vildagliptine et la rhabdomyolyse. Dès lors, le RCP et la notice des médicaments contenant de la vildagliptine doivent être mis à jour pour informer du risque de rhabdomyolyse ([10-13.06.2014 – PRAC](#)).
- **Corticostéroïdes en injection épidurale : risque de problème neurologique rare mais grave**
L'agence étatsunienne (FDA = Food and Drug Administration) a publié un avertissement sur le fait que les injections de corticostéroïdes au niveau de l'espace épidural de la colonne vertébrale pouvait engendrer des effets indésirables rares mais graves, tels qu'une perte de la vision, un accident cérébrovasculaire, une paralysie voire même la mort. Les injections sont administrées en vue de traiter les douleurs cervicales et dorsales, et la douleur irradiant vers les bras et les jambes. L'efficacité et la sécurité de l'administration épidurale de corticostéroïdes n'a pas été établie, et cette voie d'administration n'a pas été approuvée par la FDA, ni par l'afmps ([23.04.2014 – FDA](#)).
- **Exénatide à libération prolongée (en Belgique : BYDUREON®) : nouvelle spécialité**
La spécialité BYDUREON® est une formulation à libération prolongée à base d'exénatide, un incrétinomimétique utilisé dans le diabète de type 2. L'injection sous-cutanée doit être hebdomadaire. Après la première injection, les concentrations plasmatiques d'exénatide augmentent progressivement pendant 6 à 7 semaines avant d'atteindre l'état d'équilibre, ce qui peut entraîner une augmentation transitoire de la glycémie en cas de passage de l'exénatide en deux injections journalières (en Belgique : BYETTA®) à l'exénatide à libération prolongée. L'exénatide, quelle que soit sa formulation ou son schéma posologique, n'est pas un traitement de premier choix dans la prise en charge du diabète de type 2 ([04.2014 – CBIP](#)).
- **Triamcinolone acétonide (en Belgique : ALBICORT® et KENACORT A®) : signal d'hémorragies post-ménopausales lors de l'utilisation parentérale**
Le PRAC a évalué les cas rapportés d'hémorragies post-ménopausales associés à l'utilisation parentérale (intra-articulaire ou intramusculaire) de triamcinolone. Il en est ressorti un certain nombre de cas ayant présenté un rechallenge positif (c'est-à-dire une réapparition de l'effet indésirable lors de

la réadministration du médicament, après un dechallenge positif), ceci est suggestif d'une relation causale avec le traitement. Les cas ayant présenté une relation de causalité plus élevée incluaient des patientes ménopausées depuis au moins cinq ans ; les saignements vaginaux apparaissaient entre 3 et 18 jours après l'administration de triamcinolone. Le PRAC a également tenu compte d'articles publiés dans la littérature scientifique ainsi que de différentes études publiées. Le RCP et la notice des médicaments contenant de la triamcinolone doivent être mis à jour pour informer du risque de saignement vaginal, cette information ne doit pas dissuader une recherche appropriée de la cause de saignements post-ménopause ([06-09.02.2014 – PRAC](#)).

Gynéco-obstétrique

- **Pilules du lendemain : réévaluation de la balance bénéfico-risque en fonction du poids des patientes**
En 2013, suite à une procédure nationale, la notice du NORLEVO®, contraceptif d'urgence contenant du lévonorgestrel, a été actualisée sur la base des résultats de deux études cliniques. Elle stipule à présent que NORLEVO® est moins efficace chez les femmes pesant 75 kg ou plus, et inefficace chez les femmes pesant plus de 80 kg. Afin d'évaluer si les notices d'autres contraceptifs d'urgence contenant du lévonorgestrel, ainsi que celle d'ELLAONE®, contraceptif d'urgence contenant de l'acétate d'ulipristal, devraient également être modifiées, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a effectué une analyse visant à définir si le poids avait une influence négative sur l'efficacité de ces médicaments dans la prévention de grossesses non désirées suite à des relations sexuelles non protégées ou à des échecs de contraception. Le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a considéré que les données disponibles étaient trop limitées et pas assez robustes pour conclure avec certitude que, comme indiqué dans la notice du NORLEVO®, l'effet contraceptif diminue lorsque le poids corporel est élevé. Il a recommandé que les résultats de ces études soient repris dans les notices des contraceptifs d'urgence, mais que les déclarations actuelles concernant l'impact du poids corporel soient supprimées de la notice de NORLEVO®. Le CHMP estime que le profil de sécurité des contraceptifs d'urgence était favorable et que ceux-ci pouvaient continuer à être pris quel que soit le poids de la patiente. Il faut néanmoins rappeler aux femmes que les contraceptifs d'urgence doivent être pris le plus tôt possible après un rapport sexuel non protégé et ne devraient être utilisés que comme une "méthode de secours" occasionnelle étant donné qu'ils ne fonctionnent pas aussi bien que les méthodes régulières de contraception (pilule ou stérilet). La recommandation du CHMP va maintenant être envoyée à la Commission européenne pour une décision juridiquement contraignante qui sera appliquée à tous les pays membres de l'UE ([30.07.2014 – afmps](#)).
- **▼Vitex agnus castus (en Belgique : DONNAFYTA PREMENS®) : nouvelle spécialité**
La spécialité à base de l'extrait sec de *Vitex agnus castus* est proposée pour le traitement du syndrome prémenstruel. La posologie proposée dans le RCP est de 1 comprimé par jour pendant 3 cycles consécutifs (maximum 6 mois). Les effets indésirables consistent surtout en des réactions allergiques, ainsi que des céphalées, des vertiges et des troubles gastro-intestinaux. En raison des effets dopaminergiques et œstrogéniques des fruits de *Vitex agnus castus*, des interactions avec les agonistes et antagonistes de la dopamine, les estrogènes et anti-estrogènes ne peuvent être exclues. La prudence s'impose également chez les patientes atteintes ou ayant des antécédents de tumeurs œstrogéno-dépendantes ou de troubles hypothalamo-hypophysaires (p.ex. prolactinome) ([07.04.2014 – CBIP](#)).

Système uro-génital

- **▼Avanafil (en Belgique : SPEDRA®): nouvelle spécialité**
L'avanafil est un inhibiteur de la phosphodiésterase de type 5 proposé dans le traitement des troubles de l'érection. L'avanafil présente le même profil de contre-indications, d'effets indésirables et d'interactions que les autres inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 ([06.2014 – CBIP](#)).

Douleur et fièvre

- **Paracétamol** : lignes directrices en vue d'harmoniser les Résumés des caractéristiques du produit et les notices de ces médicaments

L'afmps a élaboré des lignes directrices pour les médicaments contenant du paracétamol, dans le but d'harmoniser les RCP et les notices de ces médicaments. Ces lignes directrices sont basées sur la littérature disponible, les recommandations européennes de l'ancien Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) et du PRAC, ainsi que sur les demandes d'autorisation récemment clôturées au niveau européen pour le paracétamol et approuvées par la Commission belge des médicaments à usage humain ([08.07.2014 – afmps](#)).

- **Fentanyl** transdermique (en Belgique : DUROGESIC®, MATRIFEN® et « génériques ») : exposition accidentelle et conséquences potentiellement fatales

Des cas d'exposition accidentelle au fentanyl transdermique chez des personnes qui ne portent pas de patch, en particulier des enfants, continuent à être rapportés et certains ont eu une issue fatale. Récemment, le PRAC a réalisé une réévaluation à l'échelon européen et, selon ses observations, le manque de visibilité du patch peut avoir joué un rôle dans la survenue de ces cas. En conséquence, une évaluation est en cours afin d'améliorer la visibilité du patch. En attendant, la prudence est requise afin de prévenir un transfert accidentel du patch de fentanyl sur une personne qui ne porte pas de patch (lors du partage d'un même lit ou à l'occasion d'un contact physique étroit par exemple). Pour éviter l'ingestion accidentelle par des enfants, le site d'application doit être choisi avec prudence et la bonne adhérence du patch doit être contrôlée régulièrement. De plus, il est important que les patients manipulent les patchs prudemment et éliminent ceux-ci de façon appropriée en pliant le patch en deux avec la face adhésive à l'intérieur. Les RCP de toutes les spécialités concernées sont en cours de mise à jour afin d'y ajouter ces recommandations ([24.06.2014 – DHPC](#)).

Pathologies ostéo-articulaires

- **Hydroxychloroquine** (en Belgique : PLAQUENIL®) et hypoglycémie

L'hydroxychloroquine est indiquée dans l'arthrite rhumatoïde, les collagénoses et le lupus érythémateux discoïde ou systémique. Santé Canada a publié un communiqué rappelant que l'hydroxychloroquine est connue pour pouvoir amplifier les effets hypoglycémiantes des agents antidiabétiques. Des articles de la littérature mettent également en cause l'hydroxychloroquine sans administration conjointe d'un hypoglycémiant. Il existe suffisamment de preuves pour appuyer un lien causal entre l'utilisation d'hydroxychloroquine et l'apparition d'hypoglycémie dans ce contexte, y compris des cas graves impliquant la perte de conscience et l'hospitalisation. La monographie canadienne du produit à base d'hydroxychloroquine a été mise à jour afin d'avertir de ce risque. En Belgique, le RCP du PLAQUENIL® mentionne déjà ce risque dans la section 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : « Concernant l'hydroxychloroquine, il a été démontré qu'elle peut provoquer une hypoglycémie sévère, et notamment une perte de conscience pouvant menacer le pronostic vital des patients ayant été traités avec et sans antidiabétiques. Les patients traités par hydroxychloroquine doivent être avertis du risque d'hypoglycémie et des signes et symptômes cliniques qui y sont associés. Il faut contrôler le taux de glucose dans le sang et, le cas échéant, revoir le traitement des patients qui présentent des symptômes cliniques pouvant indiquer une hypoglycémie pendant le traitement par hydroxychloroquine. » ([juillet 2014 – Santé Canada](#)).

- **Ibuprofène** utilisé à forte dose durant une longue période : réévaluation des risques cardiovasculaires

L'EMA a démarré la réévaluation des risques cardiovasculaires des médicaments à action systémique contenant de l'ibuprofène (tels que les formulations orales et non les médicaments topiques tels que les crèmes et les gels). Les risques cardio-vasculaires réévalués concernent de fortes doses d'ibuprofène (2400 mg par jour) prises régulièrement durant de longues périodes. L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS). La sécurité de ces AINS, y compris leurs risques cardio-vasculaires, fait l'objet d'un suivi minutieux par l'EMA et les autorités réglementaires nationales depuis de nombreuses années. Le PRAC réévaluera également la preuve de l'interaction de l'ibuprofène avec de faibles doses d'aspirine (prises en prévention cardio-vasculaire), afin de décider si les recommandations actuelles sont suffisantes ([13.06.2014 – afmps](#)).

- **▼Ranélate de strontium** (en Belgique : PROTELOS®): restrictions supplémentaires lors de la prescription

Suite aux recommandations émises par l'EMA et discutées dans le [vig-news de mai 2014](#), une DHPC a été envoyée aux professionnels de la santé afin de les informer de ces nouvelles recommandations ([10.03.2014 – DHPC](#)).

Système nerveux

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

La réévaluation du valproate et des substances apparentées a été initiée en octobre 2013 à la demande du Royaume-Uni, suite à la publication de nouvelles données sur les risques pour les enfants de l'exposition au valproate in utero ([22.10.2013 – afmps](#)). Des études récentes ont en effet montré un risque de troubles du développement de 30 à 40% chez les enfants en âge préscolaire exposés au valproate in utero, incluant un retard dans l'apprentissage de la marche et de la parole, des troubles de la mémoire, des difficultés d'élocution et de langage et des capacités intellectuelles diminuées. En outre, des données montrent que les enfants exposés au valproate in utero sont exposés à un risque d'environ 11% de malformations à la naissance comparé à un risque de 2 à 3% chez les enfants dans la population générale. Les données disponibles montrent également que les enfants exposés au valproate in utero présentent un risque accru de troubles dans le spectre autistique (environ 3 fois plus que dans la population générale) et d'autisme infantile (5 fois plus que dans la population générale). Il existe également des données limitées qui suggèrent que les enfants exposés au valproate in utero peuvent être plus susceptibles de développer des symptômes de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH). Lors de la réévaluation, le PRAC a consulté des représentants des patients et des familles touchés, ainsi qu'un groupe d'experts et de spécialistes. Suite à cette réévaluation, le PRAC recommande de renforcer les restrictions d'utilisation de ces médicaments. 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 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. Dans les pays où les médicaments à base de valproate sont autorisés pour la prévention de la migraine (ce n'est pas le cas en Belgique), 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 patiente doit utiliser une contraception efficace. Le PRAC recommande également que du matériel éducatif soit fourni à tous les professionnels de la santé dans l'Union européenne, 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 PRAC souligne que les femmes ne peuvent pas stopper la prise du valproate sans avoir préalablement consulté leur médecin. Le RCP et la notice doivent être mis à jour avec les dernières informations et recommandations ([13.10.2014 – afmps](#)). Le CMDh a approuvé les conclusions scientifiques et les recommandations du PRAC ([21.11.2014 – EMA](#), [08.12.2014 - afmps](#)).

- **Bromocriptine** (en Belgique : PARLODEL®) : restriction de l'utilisation pour prévenir ou supprimer la lactation

L'EMA est arrivée au terme d'une réévaluation à l'échelle européenne des médicaments contenant de la bromocriptine utilisés pour prévenir ou supprimer la lactation chez les femmes après l'accouchement. Cette réévaluation a été effectuée à la demande de l'ANSM (Agence nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, France) suite à une augmentation du nombre de notifications d'effets indésirables rares mais potentiellement graves ou mortels, en particulier d'effets indésirables cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques. Après son évaluation, le PRAC a estimé que les preuves disponibles confirment l'efficacité de la bromocriptine pour prévenir ou supprimer la lactation après l'accouchement, mais qu'un lien entre le traitement par la bromocriptine et les effets tels que crise cardiaque, accident vasculaire cérébral, crises d'épilepsie et troubles psychiatriques ne peut être exclu. Il recommande donc que ces médicaments ne soient utilisés à cette fin (à des doses allant jusqu'à 2,5 mg) uniquement lorsque des raisons médicales impérieuses d'un arrêt de la lactation le justifient, telles que la prévention d'une détresse supplémentaire après la perte d'un bébé pendant ou

juste après l'accouchement, ou chez les mères infectées par le VIH, qui ne peuvent pas allaiter. La bromocriptine ne peut pas être utilisée systématiquement pour prévenir ou arrêter la production de lait, ni pour soulager les symptômes de douleur ou de gonflement des seins après l'accouchement. Le PRAC conclut par ailleurs que la bromocriptine est contre-indiquée chez les femmes à risque accru d'effets indésirables graves, parmi lesquelles les femmes souffrant de troubles augmentant la pression artérielle ou de troubles psychiatriques graves. La pression artérielle doit être surveillée de manière à pouvoir détecter les premiers signes annonciateurs de complications et à arrêter immédiatement le traitement ([25.07.2014 – afmps](#)). La recommandation du PRAC a été transmise au CMDh qui l'a approuvée ([21.08.2014 –EMA](#)). La plupart de ces recommandations sont déjà reprises dans le RCP belge du PARLODEL®.

▪ **Bupropione** (en Belgique : WELLBUTRIN®) : signal de *pancytopenie*

Au cours des activités de routine de détection de signaux, un signal de pancytopenie a été identifié par les Pays-Bas, basé sur 14 cas extraits d'EudraVigilance. Le PRAC a estimé que, malgré le faible nombre absolu de cas, dont certains étaient confondus par les antécédents médicaux des patients, l'exposition de la population à la bupropione étant élevée, une évaluation plus approfondie de ce signal était justifiée ([4-7.11.2013 – PRAC](#)). Le PRAC a évalué les informations fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché à ce sujet ainsi que des informations supplémentaires concernant les effets sur les paramètres de globules rouges et sur l'hématopénie, en particulier sur l'anémie, la leucopénie, la lymphopénie et la thrombopénie. Le PRAC a conclu que, malgré les limites inhérentes à la notification spontanée et le faible nombre absolu de cas considérés, une éventuelle association de causalité ne peut être exclue et que le RCP et la notice des produits contenant de la bupropione doivent être mise à jour afin d'y inclure les troubles sanguins et du système lymphatique: anémie, leucopénie et thrombocytopenie. Le PRAC a également demandé au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de continuer à surveiller les cas de pancytopenie lors des prochains PSURs ([3-6.03.2014 – PRAC](#), [7-10.07.2014 – PRAC](#)).

▪ ▼ **Tétrabénazine** (en Belgique : TÉTRABÉNAZINE AOP ORPHAN PHARMACEUTICALS®) : nouvelle spécialité

La tétrabénazine est une substance antidopaminergique proposée pour le traitement symptomatique des troubles hyperkinétiques dans la maladie de Huntington. Les effets indésirables de la tétrabénazine consistent surtout en de l'asthénie, dépression, anxiété, des troubles extrapyramidaux, des troubles gastro-intestinaux, un allongement de l'intervalle QT et rarement un syndrome malin des antipsychotiques. L'efficacité de la tétrabénazine a été évaluée dans des études de petite taille, et il n'est pas prouvé que la tétrabénazine soit supérieure aux antipsychotiques. Les antipsychotiques restent le traitement de référence dans la chorée de Huntington; la tétrabénazine peut être une alternative en cas d'efficacité insuffisante ou d'effets indésirables importants sous antipsychotiques ([07.2014 – CBIP](#)).

▪ **Quétiapine** (en Belgique : SEROQUEL® et « génériques ») et *insuffisance hépatique aiguë*

La quétiapine est fortement métabolisée par le foie. Par conséquent, au Canada, le RCP et la notice de la quétiapine recommandent de l'administrer avec précaution chez les patients présentant des troubles hépatiques préexistants, ceux qui prennent des médicaments potentiellement hépatotoxiques ou en cas d'apparition de signes ou de symptômes d'insuffisance hépatique au cours du traitement. Ces documents décrivent également l'apparition d'une élévation asymptomatique des transaminases hépatiques chez certains patients traités par la quétiapine mais ne mentionnent pas l'insuffisance hépatique. En Belgique, le RCP et la notice indiquent que le médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique connue, en particulier pendant la période d'instauration du traitement ; chez les patients atteints d'insuffisance hépatique connue, la dose initiale sera de 25 mg/jour. Il convient d'augmenter chaque jour la dose, par paliers de 25 à 50 mg/jour jusqu'à ce qu'une dose efficace, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient pris individuellement, soit atteinte. Au 30 septembre 2013, 3 cas d'insuffisance hépatique associée à l'utilisation de la quétiapine avaient été signalés à Santé Canada, dont l'un avait été publié dans la littérature. Pour ce cas, la patiente a vu son état s'améliorer après le retrait du médicament. En ce qui concerne les 2 cas non publiés, l'un était impossible à évaluer en raison de données insuffisantes et l'autre a été jugé non pertinent puisqu'il était associé à une surdose d'acétaminophène. À l'étranger, 2 autres cas d'insuffisance hépatique aiguë à issue fatale soupçonnée d'être associée à l'utilisation de la quétiapine ont été publiés dans la littérature. Étant donné la relation temporelle entre le début de la

prise du médicament et l'apparition des symptômes, et compte tenu de l'absence d'autres causes plausibles, l'existence d'un lien de cause à effet entre l'utilisation de la quétiapine et l'apparition d'insuffisance hépatique aiguë dans les 3 cas publiés est probable. Le mécanisme précis de cet effet n'est pas clairement défini ([04.2014 – Santé Canada](#)).

- **▼Nalméfène** (en Belgique : SELINCRO®) : nouvelle spécialité
Antagoniste des récepteurs morphiniques apparenté à la naltrexone, le nalméfène est proposé pour aider à réduire la consommation d'alcool chez des patients alcoolodépendants. Dans le cadre de l'alcoolisme, les médicaments n'ont qu'une place limitée à côté de la prise en charge psychosociale prépondérante. Les preuves d'efficacité du nalméfène par rapport au placebo sont faibles, et on ne dispose pas de données comparatives avec d'autres traitements de la dépendance alcoolique, eux aussi d'utilité limitée ([07.04.2014 – CBIP](#)).
- **Buprénorphine** (en Belgique : TRANSTEC®) et *inflammation résultant en une dépigmentation cutanée*
En octobre 2013, la base de données du Lareb contenait 2 rapports de dépigmentation cutanée associés à l'utilisation de patchs de buprénorphine. Pour les deux cas, une réaction cutanée s'est tout d'abord développée au site d'application qui, au fil du temps, a provoqué une dépigmentation de la peau de longue durée. Ceci concorde avec le mécanisme observé dans les cas d'hypopigmentation post-inflammatoire des maladies inflammatoires de la peau. Le RCP de ce produit décrit les troubles cutanés tels que urticaire, prurit, érythème ...etc., mais ne signale pas la dépigmentation de la peau. Il décrit cependant la réaction inflammatoire au site d'application ainsi que certains cas de réactions allergiques retardées. Le Lareb considère qu'une relation causale entre les patchs de buprénorphine et la dépigmentation ne peut être exclue et que, malgré le peu de cas rapportés, la spécificité de la réaction justifie la génération d'un signal ([20.02.2014 – Lareb](#)). Ce signal a été confirmé par la France, responsable des activités de routine de détection des signaux pour ce produit. Lors de sa réunion de juillet 2014, le PRAC a estimé que le nombre de cas présents dans les bases de données était faible par rapport à l'exposition élevée au produit et qu'une modification des informations du RCP et de la notice de TRANSTEC® n'était à ce jour pas justifiée. Ce signal reste néanmoins sous surveillance pour les prochains PSURs ([7-10.07.2014 – PRAC](#)).
- **Lamotrigine** (en Belgique : LAMICTAL® et « génériques ») et *cauchemars*
Le RCP hollandais (et belge) de la lamotrigine mentionne la confusion, les hallucinations, la somnolence, l'insomnie et l'agitation parmi les effets indésirables mais ne décrit pas les cauchemars ou les rêves anormaux contrairement au RCP américain dans lequel la FDA mentionne les rêves anormaux. En octobre 2013, la base de données du Lareb contenait 3 rapports de cauchemars et un rapport de rêves anormaux pour lesquels un « dechallenge » positif était observé. Un « rechallenge » positif est également observé dans un des cas. Dans deux des rapports, la comédication a pu néanmoins jouer un rôle. Dans les bases de données de l'OMS et européenne (EudraVigilance), l'association entre les cauchemars, et la lamotrigine est présente de façon disproportionnée. Des articles de la littérature décrivent également des cas de perturbations du sommeil et cauchemars associés à la lamotrigine. Le Lareb estime donc que ceci suggère qu'une relation causale entre la lamotrigine et l'apparition de cauchemars est possible et que ceux-ci devraient être mentionnés dans le RCP des produits concernés ([20.02.2014 – Lareb](#)).
- **Mirtazapine** (en Belgique : REMERGON® et « génériques ») et *rétention urinaire*
En octobre 2013, les bases de données du Lareb, de l'OMS et de l'EMA (EudraVigilance) contenaient respectivement 6, 118 et 88 rapports de rétention urinaire associés à la mirtazapine. Cette association est présente de façon disproportionnée dans les trois bases de données. Les 6 rapports du Lareb concernent des hommes âgés chez qui la rétention urinaire est plus fréquente. Chez 3 patients, des difficultés mictionnelles ont été rapportées comme comorbidité. Cependant, l'effet indésirable a disparu après l'arrêt du médicament (« dechallenge » positif) chez deux de ces 3 patients. En tout, parmi les 6 cas du Lareb, un « dechallenge » positif a été notifié pour 4 cas. Pour les deux autres cas, la comédication peut aussi avoir joué un rôle. Les RCP des produits contenant de la mirtazapine ne reprennent pas la rétention urinaire parmi les effets indésirables mais signale que des précautions doivent être prises chez les patients souffrant de troubles de la miction. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer le lien de causalité entre la mirtazapine et la rétention urinaire: son activité noradrénergique

et anticholinergiques ainsi que son effet possible sur la libération de glutamate pourraient contribuer à l'apparition de rétention urinaire ([20.02.2014 – Lareb](#)).

- **Flunitrazepam** (en Belgique : Flunitrazepam EG®) : recommandations importantes pour une utilisation correcte
Afin de prévenir de l'abus éventuel de flunitrazepam, la composition du comprimé a été modifiée de la couleur blanche à la couleur bleue par l'addition de colorant bleu. Le matériel d'emballage a également été modifié de transparent à opaque. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché rappelle également aux professionnels de la santé quelques recommandations pour l'utilisation correcte du flunitrazepam, notamment son utilisation sur une durée aussi courte que possible dans les cas d'insomnie grave et invalidante non liée à la dépression. Il rappelle également les risques de dépendance et d'insomnie de rebond liés à l'utilisation de benzodiazépines et de produits analogues ([01.2014 – DHPC](#)).

Infections

- ▼ **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*. Les principaux effets indésirables de la fidaxomicine consistent en des troubles digestifs, céphalées, vertiges et leucopénie ([07.2014 – CBIP](#)).
- ▼ **Siméprévir** (en Belgique : OLYSIO®) : nouvelle spécialité
Le siméprévir est un inhibiteur spécifique d'une des protéases virales du virus de l'hépatite C (VHC). Il est proposé en association à d'autres médicaments (p.ex. le peginterféron- α et la ribavirine) dans le traitement de certaines formes d'hépatite C chronique ([07.2014 – CBIP](#)).
- **Fluoroquinolones** : signal de décollement de la rétine
Le PRAC a analysé plusieurs études relatives à l'utilisation orale de fluoroquinolones et au risque de décollement de la rétine, ainsi que les cas rapportés, en tenant compte des facteurs confondants et des facteurs de risque. Il a conclu qu'une relation causale entre la prise orale d'une fluoroquinolone et le décollement de la rétine ne pouvait être ni formellement établie, ni totalement exclue ; dès lors, par mesure de précaution, le RCP et la notice des médicaments contenant une fluoroquinolone devront être mis à jour pour inclure ce risque ([10-13.06.2014 – PRAC](#)).
- **Saquinavir** (en Belgique : INVIRASE®) : mise à jour de sécurité importante des informations de prescription
De nouvelles recommandations ont été incluses dans le RCP de l'INVIRASE®. Ces recommandations concernent le risque d'allongement dose-dépendants des intervalles QT et PR : en plus de l'électrocardiogramme (ECG) à l'état initial, un ECG est désormais recommandé chez les patients naïfs de traitement après environ 10 jours de traitement. Pour les patients déjà en cours de traitement, les recommandations de surveillance ECG restent inchangées ([28.05.2014 - DHPC](#)).
- ▼ **Bédaquiline** (en Belgique : SIRTURO®) : nouvelle spécialité
La bédaquiline est un antibiotique de la famille des diarylquinolines. Son indication est le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante, en association à d'autres antituberculeux et en milieu spécialisé. On ne dispose que de données concernant son efficacité sur des critères bactériologiques, et non cliniques. Une augmentation statistiquement significative de la mortalité a été constatée chez les patients sous bédaquiline, mais aucun lien de causalité avec la bédaquiline n'a pu être établi. Un allongement de l'intervalle QT et des cas d'hépatotoxicité ont également été rapportés avec la bédaquiline. Il s'agit d'un médicament orphelin ([05.2014 – CBIP](#)).
- **Azithromycine** (en Belgique : ZITROMAX® et « génériques ») et *syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS = Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)*
Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS ou *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) décrit un groupe hétérogène d'effets indésirables médicamenteux rares mais

graves, il est potentiellement mortel. Il se manifeste habituellement entre 2 semaines et 2 mois après le début de la prise du médicament. Il est associé à de la fièvre, à une affection cutanée grave accompagnée de papules infiltrées caractéristiques et d'un œdème facial ou d'une dermatite exfoliative, à une lymphadénopathie, à des anomalies hématologiques (hyperéosinophilie et lymphocytes atypiques) et à une atteinte de plusieurs organes (p.ex., le foie, le rein). Un cas de syndrome DRESS soupçonné d'être associé à l'azithromycine a été signalé à Santé Canada. Certains cas de syndrome DRESS ont fait l'objet de publications dans la littérature. Le diagnostic précoce et le retrait rapide du médicament à l'origine de la réaction sont importants afin d'obtenir les meilleurs résultats possibles chez les patients atteints du syndrome DRESS. À l'heure actuelle, le syndrome DRESS ne figure ni dans la monographie canadienne, ni dans le RCP ou la notice belge des produits à base d'azithromycine ; d'autres réactions allergiques cutanées graves (p. ex., le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique) sont mentionnées. Il est cependant important de distinguer ce syndrome DRESS d'autres réactions cutanées potentiellement mortelles d'origine médicamenteuse, car le traitement varie d'une affection à l'autre. Santé Canada a mis à jour la monographie du produit afin d'informer de ce risque de syndrome DRESS ([04.2014 – Santé Canada](#)).

- ▼ **Ténofovir disoproxil** (en Belgique : VIREAD® et dans les associations fixes ATRIPLA®, EVIPLERA®, TRUVADA® et STRIBILD®) : signal d'insuffisance rénale aiguë lors de la prise concomitante d'un AINS Suite à la publication d'un article sur le risque d'insuffisance rénale aiguë lors de la co-administration de ténofovir disoproxil et de diclofénac, et suite à la revue des cas rapportés, le PRAC a conclu que les données disponibles suggèrent en effet un risque accru de troubles rénaux lors de la prise concomitante de ténofovir disoproxil et d'AINS (anti-inflammatoire non stéroïdiens), surtout à fortes doses ou lors de prises multiples d'AINS. Dès lors, les RCP et notices des médicaments contenant du ténofovir disoproxil devront être mis à jour pour informer de ce risque et recommander de surveiller de manière adéquate la fonction rénale lors de la prise concomitante de ténofovir disoproxil et d'un AINS ([03-06.03.2014 - PRAC](#)).
- ▼ **Elvitégravir, emtricitabine, ténofovir et cobicistat** (en Belgique : STRIBILD®) : nouvelle spécialité (association fixe)
La spécialité STRIBILD®▼ est une association d'antirétroviraux de différentes classes contre le VIH: l'élvitégravir (un inhibiteur d'intégrase), l'emtricitabine et le ténofovir (deux inhibiteurs de la transcriptase inverse) ; le cobicistat (un inhibiteur des CYP3A) a été ajouté pour augmenter la biodisponibilité de l'élvitégravir. Les effets indésirables et les interactions sont ceux des différents constituants auxquels s'ajoutent des troubles musculo-squelettiques et une toxicité rénale ([03.2014 – CBIP](#)).

Immunité

- **Mycophénolate mofétil** (en Belgique : CELLCEPT® et « génériques ») : signal de *bronchiectasie et de hypogammaglobulinémie*
A la suite de l'évaluation, dans le cadre d'une variation d'un produit autorisé au niveau national, d'une série de cas publiés dans la littérature, l'Agence polonaise des médicaments a identifié un signal de bronchiectasie et d'hypogammaglobulinémie associés au mycophénolate mofétil ([3-6.02.2014 – PRAC](#)). Ce signal a été confirmé par le Rapporteur. Le PRAC a évalué les cas suspects de bronchiectasie et d'hypogammaglobulinémie (survenant à la fois individuellement et simultanément) : la majorité de cas de dilatation des bronches chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant du mycophénolate mofétil ont été publiés et fournissent des preuves solides d'une association causale. Aucun cas de dilatation des bronches n'a été observé chez les patients qui n'avaient pas reçu ce traitement, bien qu'il ait été reconnu que la nature rétrospective de ces trois études peut avoir sous-estimé l'incidence réelle de dilatation des bronches chez ces patients. L'évaluation a également mis en évidence une association causale possible entre l'hypogammaglobulinémie et le mycophénolate mofétil administré en association avec d'autres immunosuppresseurs. L'effet direct du mycophénolate mofétil sur les lymphocytes B (ainsi que sur les cellules T) semble fournir un mécanisme biologique plausible pour expliquer la réaction. En outre, des études ont montré que l'addition du mycophénolate mofétil au prednisolone et à la ciclosporine diminuait fortement la réponse immunitaire humorale chez les récipiendaires de transplantation rénale.

Sur cette base, le PRAC a convenu qu'il y avait une possibilité raisonnable que le mycophénolate mofétil, dans le cadre d'un régime d'immunosuppression, soit lié de manière causale à la dilatation des bronches et à l'hypogammaglobulinémie. Ces informations devraient être reprises dans le RCP et les notices des produits et les professionnels de la santé ainsi que les patients devraient être informés afin qu'ils soient conscients du risque et puissent détecter ces effets indésirables à un stade précoce ([10-13.06.2014 – PRAC](#)).

- **Basiliximab** (en Belgique : SIMULECT®) : *signal d'instabilité cardiovasculaire fatale à la suite d'une utilisation off label dans le cadre d'une transplantation cardiaque*

Au cours des activités de routine de détection des signaux, l'Agence suédoise des médicaments a déclenché un signal suite à l'identification de 3 cas d'instabilité cardiovasculaire avec une issue fatale faisant suite à une utilisation off label du basiliximab dans le cadre d'une transplantation cardiaque. Etant donnée la présence pour les cas observés de certains facteurs confondants (comorbidité, interventions chirurgicales) et l'identification de cas d'insuffisance cardiaque et d'arrêt cardiaque associés à une utilisation conforme à l'indication de basiliximab, le PRAC a demandé au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de présenter à l'EMA un examen cumulatif approfondi du signal ([4-7.02.2013 – PRAC](#)). Lors de sa réunion de mai 2013, le PRAC a conclu sur base de l'évaluation de ces données, des données de la littérature ainsi que des données d'essais cliniques de transplantation cardiaque que les données disponibles ne permettaient pas une conclusion définitive à ce stade sur le lien de causalité et qu'une analyse plus approfondie était nécessaire mais non urgente ([13-16.05.2013 – PRAC](#)). En février 2014, suite à l'évaluation de l'analyse fournie par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, le PRAC a estimé qu'un manque d'efficacité était mis en avant par les données des essais cliniques de transplantation cardiaque et que cette information devait être ajoutée dans le RCP et la notice du SIMULECT®. Le PRAC a également approuvé la sensibilisation à ces résultats via une communication appropriée aux chirurgiens cardiaques ([3-6.02.2014 – PRAC](#)).

- **Hydroxyzine** (en Belgique : ATARAX®) et *effets indésirables cardiaques potentiels : réévaluation de la balance bénéfico-risque*

L'EMA a démarré la réévaluation des médicaments contenant de l'hydroxyzine, lesquels ont été approuvés dans la plupart des pays de l'Union Européenne pour diverses utilisations incluant les troubles de l'anxiété, la prémédication avant une intervention chirurgicale, le soulagement du prurit (démangeaisons), et les troubles du sommeil. En Belgique, ATARAX® est indiqué dans le traitement symptomatique du prurit d'origine allergique et de l'anxiété chez l'adulte. Cette réévaluation a été demandée par l'agence hongroise des médicaments (GYEMSZI-OGYI) suite à des préoccupations au sujet des effets indésirables potentiels de ces médicaments au niveau cardiaque ([09.05.2014 – afmps](#)).

- **Ustekinumab** (en Belgique : STELARA®) : *signal de dermatite exfoliative*

Au cours des activités de routine de détection des signaux, un signal de dermatite exfoliative a été identifié par le Royaume-Uni, sur la base de 27 cas (12 cas de dermatite exfoliative et 15 cas de psoriasis érythrodermique). Le PRAC a évalué ces cas et estimé que ces réactions pouvaient s'expliquer par une réaction allergique à l'ustekinumab. Cependant, le risque de biais d'indication (psoriasis) a également été reconnu dans les cas signalés. Le PRAC a donc convenu que le signal devrait être étudié davantage ([02-05.09.2013 – PRAC](#)). Lors de sa réunion de février 2014, suite à l'évaluation des nouvelles informations des données cliniques et de post-commercialisation présentées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, le PRAC a conclu que les relations temporelles possibles, la description de rechallenge dans certains cas et l'absence de facteurs confondants fournissaient une évidence suffisante d'une relation causale entre l'ustekinumab et la dermatite exfoliative et le psoriasis érythrodermique et que cette information devait être prise en compte dans l'information du produit (ainsi que dans le plan de gestion de risque) et que les patients et les professionnels de la santé doivent être mis au courant de ces changements avec une communication appropriée ([03-06.02.2014 – PRAC](#)).

Médicaments antitumoraux

- ▼ **Ofatumumab** (ARZERRA®, actuellement non commercialisé en Belgique) : *rappel du risque de réactions graves et mortelles liées à la perfusion*

L'ofatumumab est indiqué dans le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab. Suite au décès d'un patient sans antécédent de pathologie cardiaque, survenu au cours de l'administration de la première dose d'ofatumumab, une DHPC a été envoyée aux professionnels de la santé afin de leur rappeler les recommandations liées à l'administration intraveineuse de l'ofatumumab ([25.07.2014 - DHPC](#)).

- **▼Afatinib** (en Belgique : GIOTRIF®) : nouvelle spécialité
L'afatinib est un inhibiteur de protéines kinases au niveau des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor) qui est proposé dans le traitement de certains cas de carcinome pulmonaire non à petites cellules. Les principaux effets indésirables de l'afatinib sont la diarrhée, les éruptions cutanées, la paronychie, la stomatite, des troubles oculaires, des troubles hépatiques, l'insuffisance rénale et la pneumonie interstitielle ([07.2014 - CBIP](#)).
- **Cisplatine** (en Belgique : CISPLATINE ACCORD HEALTHCARE®, CISPLATINE HOSPIRA®, CISPLATINE SANDOZ® et CISPLATINE TEVA®) : *thrombose de l'aorte*
Au Canada, six cas de thrombose de l'aorte ont été signalés chez des patients atteints de cancer après l'instauration d'un traitement par cisplatine. A ces cas, s'ajoutent quinze cas publiés survenus dans d'autres pays. Les RCP et les notices des médicaments contenant du cisplatine disponibles en Belgique ne mentionnent pas la thrombose aortique. Cependant, ces documents indiquent des cas de toxicités vasculaires cliniquement hétérogènes. Ces événements peuvent inclure l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, la microangiopathie thrombotique (syndrome urémique hémolytique) et l'artérite cérébrale. Le mécanisme exact de l'occurrence des effets vasculaires toxiques en lien avec le cisplatine n'est pas clair. Un dépistage précoce de la thrombose aortique peut contribuer à améliorer le pronostic. Les professionnels de la santé sont encouragés à signaler tous les cas de thrombose aortique soupçonnée d'être associée au cisplatine ([07.2014 - Santé Canada](#)).
- **▼Pertuzumab** (en Belgique : PERJETA®) : nouvelle spécialité
Le pertuzumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur du facteur de croissance HER-2 (*Human Epidermal Growth factor 2*), il est proposé en association avec le trastuzumab et le docétaxel dans le traitement du cancer du sein métastasé ou localement avancé non résecable avec surexpression de la protéine HER-2 (environ 30% des patients atteints d'un cancer du sein) ([06.2014 - CBIP](#)).
- **▼Dabrafénib** (en Belgique : TAFINLAR®) : nouvelle spécialité
Le dabrafénib est un inhibiteur de protéines kinases BRAF tout comme le vémurafénib (en Belgique ZELBORAF®), qui est proposé dans le traitement oral de certains mélanomes métastasés ou non résecables chez les patients porteurs de la mutation BRAF V600 (environ 50% des mélanomes). Les effets indésirables de ces deux médicaments sont comparables (allongement de l'intervalle QT, arthralgies, éruptions cutanées sévères, troubles pancréatiques, troubles oculaires, et augmentation du risque de carcinome cutané). On ne dispose pas d'études comparatives entre ces deux médicaments ([05.2014 - CBIP](#)).
- **Capécitabine** (en Belgique : XELODA® et « génériques ») et *réactions cutanées graves*
Suite aux recommandations émises par l'EMA et discutées dans le [vig-news de mai 2014](#), une communication directe (DHPC) a été envoyée aux professionnels de la santé afin de les informer de ces nouvelles recommandations ([27.04.2014 - DHPC](#)).
- **▼Bosutinib** (en Belgique : BOSULIF®) : nouvelle spécialité
Le bosutinib est un inhibiteur de la protéine kinase BCR/ABL proposé dans le traitement de certaines formes de leucémie myéloïde chronique en cas d'échec d'au moins un autre inhibiteur de tyrosine kinase. Les effets indésirables du bosutinib consistent principalement en des troubles cardiovasculaires, troubles gastro-intestinaux, troubles hématologiques, œdème, épanchement pleural et éruptions cutanées. Le bosutinib expose également à des interactions via le CYP3A4 et la glycoprotéine P (P-gp). Il s'agit d'un médicament orphelin ([04.2014 - CBIP](#)).
- **▼Ruxolitinib** (en Belgique : JAKAVI®) : nouvelle spécialité

Le ruxolitinib est un inhibiteur de protéines kinases (janus kinases) proposé dans le traitement de la splénomégalie et d'autres symptômes liés à la myélofibrose. Le ruxolitinib expose à des effets indésirables hématologiques et neurologiques. Il s'agit d'un médicament orphelin ([03.2014 – CBIP](#)).

- **▼Vismodegib** (ERIVEDGE® actuellement non commercialisé en Belgique) : Programme de Prévention de la Grossesse
Le vismodégib a été autorisé par l'EMA sous le nom ERIVEDGE® ; il est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome baso-cellulaire métastatique symptomatique ou d'un carcinome baso-cellulaire localement avancé pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées. Le vismodégib présente des effets tératogènes. Il peut entraîner la mort embryo-fœtale ou de graves malformations congénitales et il ne peut pas être utilisé pendant la grossesse. Un Programme de Prévention de la Grossesse a été mis en place pour ce médicament. En effet, des mesures de prévention de la grossesse sont nécessaires pendant et après le traitement chez les femmes en âge de procréer ainsi que chez les hommes car le vismodégib est excrété dans le sperme. ([03.2014 – DHPC, version médecin spécialiste](#)).

Dermatologie

- **Chlorhexidine** : nouvelles recommandations concernant l'utilisation chez les prématurés
La chlorhexidine est un antiseptique dont il existe différentes formulations (solutions aqueuse et alcoolique en différentes concentrations). En juin 2014, le PRAC a discuté d'un signal se rapportant à des lésions chimiques associées à l'utilisation de solutions de chlorhexidine chez les prématurés pour désinfecter la peau avant une intervention invasive. La réévaluation des données a montré que les nouveau-nés prématurés présentent un risque accru de lésions cutanées, avec éventuellement de graves brûlures chimiques. Le degré de prématurité est en corrélation avec le risque ; et il y a une indication selon laquelle les effets indésirables semblent survenir plus fréquemment avec les solutions alcooliques et à des concentrations élevées en chlorhexidine. Une accumulation de la solution par exemple dans les plis de la peau, constitue également un facteur de risque significatif. Malgré l'absence de lignes directrices ou de recommandations spécifiques pour l'utilisation de la chlorhexidine chez les bébés de moins de deux mois, la chlorhexidine reste selon la littérature, l'antiseptique le plus largement utilisé chez les prématurés et l'antiseptique le plus indiqué chez les adultes et les enfants ([17.10.2014 – afmps](#)).
- **▼Camellia sinensis** (en Belgique: VEREGEN®) : nouvelle spécialité
VEREGEN®▼ est une nouvelle spécialité à base d'extrait sec de *Camellia sinensis* (extrait de feuilles de thé) proposé en pommade dans le traitement des condylomes acuminés. Son application peut provoquer des réactions locales et altérer le latex des préservatifs et des diaphragmes ([06.2014 – CBIP](#)).
- **Brimonidine** (en Belgique: MIRVASO®) : nouvelle spécialité
La brimonidine est un α_2 -sympathicomimétique qui était déjà disponible en collyre pour le traitement du glaucome. Elle est maintenant proposée en usage dermatologique pour le traitement symptomatique de l'érythème facial associé à l'acné rosacée. La posologie recommandée est d'une application (1 g de gel) par 24 heures. Les effets indésirables de la brimonidine consistent essentiellement en un érythème, du prurit, une sensation de brûlure et des bouffées de chaleur. Des réactions allergiques sont également possibles ([04-05.2014 – CBIP](#)).
- **Clindamycine et trétinoïne** (en Belgique: TRECLINAX®) : nouvelle spécialité (association fixe)
Cette nouvelle spécialité est proposée pour le traitement de l'acné avec présence de comédons. Les effets indésirables sont ceux des constituants; il s'agit surtout de réactions cutanées. La trétinoïne est tératogène, et bien que sa résorption soit faible, TRECLINAX® ne peut être prescrit aux femmes en âge de procréer que si elles utilisent une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et un mois après l'arrêt du traitement ([13.03.2014-CBIP](#)).
- **Aciclovir et hydrocortisone** (en Belgique: ZOVIRAX DUO®) : nouvelle spécialité (association fixe)
ZOVIRAX DUO® est proposé pour le traitement symptomatique des poussées d'herpès labial. Il n'est pas prouvé que cette association soit plus efficace que l'aciclovir seul, dont l'effet est d'ailleurs très limité. Il convient de tenir compte des effets indésirables des deux constituants. Quelle que soit la voie

d'administration, les corticostéroïdes exposent à un risque d'aggravation de certaines infections virales et à des surinfections ([13.03.2014 – CBIP](#)).

Oto-rhino-laryngologie

- **SUPPOSOR BUCCO : arrêt de la distribution**

Suite à l'évaluation du dossier d'enregistrement de Supposor Eucalipto suppositoires *Enfant dès 30 mois*, il apparaît que la qualité de ce médicament n'est pas garantie. L'afmps exige donc l'arrêt de sa distribution aux pharmaciens. Les mesures prises par l'afmps sur base de l'avis de la Commission pour les médicaments à base de plantes à usage humain (CMP) visent à empêcher la distribution de nouvelles boîtes du médicament Supposor Eucalipto suppositoires *Enfant dès 30 mois* aux pharmaciens. La CMP estime, en s'appuyant sur l'évaluation du dossier de demande d'enregistrement, que l'éventuelle utilisation de ces suppositoires chez les enfants à partir de 30 mois ne présente pas de risque particulier, mais veut attirer l'attention de tous les intéressés sur le fait que les exigences, normalement imposées pour garantir la qualité des médicaments – plus précisément celles liées à l'origine des substances actives et à la durée de conservation du produit fini – n'ont pas pu être satisfaites jusqu'à aujourd'hui pour ce médicament. Par conséquent, sur base du dossier d'enregistrement évalué, l'enregistrement de Supposor suppositoires *Enfant dès 30 mois* n'a pas pu être accordé. Compte tenu des manquements constatés dans ce dossier, la commercialisation de ce médicament doit être arrêtée. Il en va de même pour l'enregistrement de Supposor Eucalipto suppositoires *bébé*, qui n'est actuellement plus sur le marché ([12.05.2014 – afmps](#)).

Anesthésie

- **Dexmédétomidine** (en Belgique : DEXDOR®) : signal d'apnée infantile

En 2013, au cours des activités de détection de signaux, un signal d'apnée infantile a été identifié par l'EMA, basé sur 3 cas provenant d'EudraVigilance. En Europe, la dexmédétomidine n'est actuellement pas autorisée pour une utilisation pédiatrique. Cependant, le RCP du produit indique que les données chez les nouveau-nés sont très limitées et restreintes à des doses d'entretien de 0,2 microgrammes / kg / h ou moins, bien qu'un seul cas de bradycardie hypothermique chez un nouveau-né ait été rapporté dans la littérature. Le PRAC a estimé qu'il était nécessaire d'évaluer si les informations du produit devaient être mises à jour sur base de ces nouvelles informations et que l'impact potentiel de la voie d'administration sur les concentrations plasmatiques de la dexmédétomidine et le profil pharmacocinétique différaient chez les nouveau-nés devraient être clarifiés ([02-05.09.2014 – PRAC](#)). Suite à l'analyse des réponses du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, les données présentées ayant mis en évidence des cas d'attaque apnéique dans d'autres groupes d'âge que les nouveau-nés ainsi que d'autres troubles respiratoires, le PRAC a recommandé une évaluation du mécanisme d'action sous-jacent des réactions respiratoires, notamment l'apnée, et l'influence de l'âge sur ces réactions ([06-09.01.2014 – PRAC](#)). Après analyse des nouvelles données du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, le PRAC a estimé que celles-ci étaient insuffisantes pour conclure à une association causale entre le médicament et les troubles respiratoires dans la population pédiatrique. Cependant, l'utilisation hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) de ce produit dans la population pédiatrique doit être prise en compte et pourrait expliquer le faible nombre de cas. Par ailleurs, les cas rapportés chez les adultes ont fourni des éléments de preuve suffisants pour une association causale entre le médicament et les troubles respiratoires. Etant donné que le mécanisme d'action reste incertain, il est donc possible que ce risque s'applique également aux patients pédiatriques. La co-administration de dexmédétomidine avec certains autres médicaments (anesthésiques, sédatifs, hypnotiques, et opioïdes) est en outre susceptible de contribuer au renforcement de ces effets. Sur base de ces conclusions, le PRAC a estimé qu'une mise à jour du RCP et de la notice du produit afin d'y inclure ces nouvelles informations est nécessaire ([10-13.06.2014 – PRAC](#)).

- **Lidocaïne visqueuse** (en Belgique : XYLOCAINE 2% Gel®) : contre-indiquée pour traiter les douleurs liées à la poussée dentaire

En 2014, la FDA a évalué 22 rapports de réactions indésirables graves, y compris des décès, chez des nourrissons et des jeunes enfants de 5 mois à 3 ans et demi ayant reçu une solution à base de

lidocaïne visqueuse 2% pour le traitement de douleurs buccales, y compris la douleur liée à la poussée dentaire et la stomatite, ou ayant ingéré accidentellement la solution. La FDA a informé les professionnels de la santé que la solution de lidocaïne visqueuse 2% ne doit pas être prescrite pour traiter les douleurs liées à la poussée dentaire chez les nourrissons et les enfants et exige qu'une mise en garde encadrée soit ajoutée aux étiquettes des produits concernés afin de mettre en évidence cette information. Ces solutions ne sont pas autorisées pour traiter les douleurs de dentition, chez les nourrissons et les jeunes enfants. En Belgique, la Xylocaïne 2% Gel® est indiquée chez les adultes et les enfants de tout âge, lorsque l'on désire obtenir une anesthésie de l'urètre efficace, profonde et de longue durée: en particulier pour les cathétérisations, explorations par sondages ou cystoscopies ou comme anesthésique superficiel et comme lubrifiant au niveau des cavités nasales et pharyngées lors d'actes endoscopiques comme une gastroscopie et une bronchoscopie. Les analgésiques topiques et les médicaments qui sont frottés sur les gencives ne sont pas nécessaires ou même utiles parce qu'ils sont évacués de la bouche du bébé en quelques minutes. Lorsque trop de lidocaïne visqueuse est donnée aux nourrissons et aux jeunes enfants ou lorsqu'ils avalent accidentellement trop de produit, elle peut entraîner des convulsions, des lésions cérébrales graves et des problèmes cardiaques. Selon la FDA, des cas de surdosage en raison de mauvais dosage ou d'ingestion accidentelle ont entraîné l'hospitalisation ou la mort de nourrissons et de jeunes enfants ([26.06.2014 - FDA](#)).

Médicaments divers

- **Sodium contenu dans les formulations effervescentes, solubles et dispersibles : signal d'évènements cardiovasculaires**

Suite à la publication des résultats d'une étude cas-témoins mettant en évidence un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires chez les patients exposés à des formulations de médicaments effervescentes, solubles et dispersibles contenant du sodium comparativement à ceux exposés aux mêmes médicaments sous des formes standards non solubles, le Royaume-Uni a généré un signal en vue d'améliorer les lignes directrices actuelles de l'étiquetage des excipients. Malgré les limites de l'étude, le PRAC estime que, l'association d'une consommation élevée de sodium à des événements cardiovasculaires, notamment l'hypertension et l'AVC (Accident Vasculaire Cérébral), étant bien établie, l'association observée dans cette étude entre les médicaments solubles contenant du sodium et un AVC non mortel peut être considérée comme plausible. En ce qui concerne les lignes directrices de l'étiquetage des excipients, le PRAC a recommandé au « EMA Excipients guideline group » d'examiner si des mises à jour pouvaient être apportées à l'étiquetage des médicaments contenant du sodium afin de le rendre plus clair et plus significatif pour les patients et, en particulier, comment l'étiquetage pourrait exprimer plus clairement la teneur en sodium dans les médicaments dans le cadre des régimes alimentaires pour lesquels l'apport en sel doit être contrôlé ([7-10.04.2014 - PRAC](#)). Lors de sa réunion de septembre, le PRAC a pris note des propositions de l'« EMA Excipients guideline group » concernant les modifications du texte d'étiquetage des médicaments contenant du sodium et d'amélioration du texte actuellement recommandé par les lignes directrices et estimé qu'il était également nécessaire de préciser dans les avertissements que le risque d'événement cardiovasculaire était plus important pour des traitements à long terme. En outre, PRAC a estimé qu'il serait utile de demander l'avis de différentes parties prenantes telles que le comité pédiatrique (PDCO) afin d'étiqueter les médicaments de façon précise en fonction des seuils tolérables de consommation de sodium en fonction de l'âge et que cette évaluation pourrait être étendue à différentes populations et différents types de sodium (aussi bien en tant qu'ingrédient actif qu'excipient). Le PRAC donnera ses recommandations finales lors de sa réunion de décembre ([8-11.09.2014 - PRAC](#)).

- **Substitution d'une spécialité par une autre (« switch ») : prudence en cas de médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite**

Le CBIP rappelle qu'il est important d'être très attentif lors de la substitution d'une spécialité par une autre (qu'il s'agisse d'un médicament original ou d'un générique) avec tout médicament présentant une marge thérapeutique-toxique étroite. Il est de ce fait préférable de suivre le patient de près pour pouvoir détecter à temps les problèmes éventuels, si possible en s'appuyant sur les concentrations plasmatiques. Malgré les exigences de bioéquivalence par rapport au produit de référence lors de la demande d'autorisation d'un générique, des petits changements de concentrations plasmatiques ne peuvent pas être exclus en cas de substitution et ceux-ci peuvent, s'il s'agit de médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite, avoir des conséquences importantes en termes d'efficacité et

d'effets indésirables. La liste des médicaments avec une marge thérapeutique- toxique étroite, telle que publiée sur le [site internet de l'afmps](#) dans un document établi dans le cadre de la prescription en DCI (Dénomination Commune Internationale), est disponible sur le site du CBIP. Ces médicaments appartiennent à la catégorie " NO SWITCH ", ce qui signifie que la substitution d'une spécialité par une autre n'est pas recommandée, et que si celle-ci est nécessaire pour l'une ou l'autre raison, cela doit se faire avec prudence ([07.2014 – CBIP](#)).

- **Orlistat** (en Belgique : ALLI®, ZENICAL® et « génériques ») : signal *d'interaction médicamenteuse pharmacocinétique* avec le traitement antirétroviral hautement actif (TAHA) conduisant à une perte de l'efficacité du traitement TAHA

En 2013, au cours des activités de détection de signaux, un signal d'interaction médicamenteuse pharmacocinétique avec le traitement antirétroviral hautement actif (TAHA) a été identifié par l'EMA sur la base de deux articles de la littérature évoquant cette interaction médicamenteuse conduisant à la perte d'efficacité du traitement et de 7 cas d'utilisation concomitante provenant d'EudraVigilance. Le PRAC a estimé que les données disponibles sur cette interaction étaient limitées et il a convenu que ce signal nécessitait une évaluation plus approfondie de la part du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concerné étant donné que le gain de poids pouvait être fréquemment observé chez les patients traités contre le VIH et qu'une co-administration avec l'orlistat était donc possible ([13-16.05.2013 – PRAC](#)). En octobre 2013, Le PRAC a discuté de l'évaluation des données fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et a décidé que, compte tenu de l'importance cruciale de la gestion thérapeutique adéquate du VIH et la prise en compte du statut OTC de l'orlistat, du risque de diminution de l'efficacité du traitement antirétroviral et du risque ultérieur de l'émergence d'une résistance virale, l'utilisation concomitante d'orlistat avec le TAHA doit être contre-indiquée bien que le nombre de rapports a été considéré comme faible dans le contexte de l'exposition totale à l'orlistat ([07-10.10.2013 – PRAC](#)). Suite à cette réunion, le PRAC a demandé l'avis du Pharmacokinetic Working Party (PKWP) qui a mis en évidence le manque de données fiables pour démontrer une interaction pharmacocinétique claire. Le PRAC estime néanmoins que les cas rapportés dans la littérature ont fourni des preuves pour soutenir une interaction potentielle des médicaments contenant de l'orlistat avec le traitement antirétroviral et a maintenu sa recommandation d'introduire une mise en garde générale dans le RCP et la notice des médicaments contenant de l'orlistat, déconseillant l'utilisation concomitante de l'orlistat avec le TAHA sans un examen attentif de l'impact possible sur leur efficacité ([06-09.01.2014 – PRAC](#)).

Matéiovigilance

- **Risques liés à l'utilisation de l'acide hyaluronique dans le cadre de l'augmentation mammaire**
Lorsque l'acide hyaluronique est utilisé dans le cadre de l'augmentation mammaire, cela risque d'engendrer des perturbations des clichés d'imagerie et de difficultés de palpation des seins lors d'examen cliniques. Ces perturbations de clichés ainsi que les difficultés de palpation peuvent altérer le dépistage et le diagnostic de pathologies mammaires (kystes, tumeurs bénignes ...) et du cancer du sein retardant par conséquent l'instauration précoce des traitements médicaux adaptés. Par conséquent, l'afmps déconseille vivement l'utilisation de l'acide hyaluronique et de ses dérivés dans le cadre de l'augmentation mammaire ([11.07.2014 – afmps](#)).