

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.

Une étude, ayant pour objectif de déterminer la nature des données utilisées pour appuyer le retrait des autorisations de mise sur le marché (AMM) de produits pharmaceutiques pour des raisons de sécurité dans toute l'Union européenne (UE) entre 2002 et 2011, a été publiée en janvier 2014. Les produits retirés, soit par une agence des médicaments ou un titulaire de l'autorisation de commercialisation, au cours de la période considérée, ainsi que les preuves scientifiques appuyant la décision ont été identifiés en effectuant des recherches détaillées sur les sites internet de PubMed, de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), de l'Agence européenne des médicaments (EMA) et des agences nationales dans toute l'UE, plus la Norvège, l'Islande et le Liechtenstein. L'étude a montré que le niveau de preuve utilisé pour appuyer le retrait d'un médicament s'est amélioré au cours des 10 dernières années, avec une augmentation de recours à des études cas-témoins, des études de cohortes, des essais randomisés contrôlés et des méta-analyses et que celles-ci ont contribué à la prise de décision dans deux tiers des cas ([15.01.2014 – BMJ Open](#)).

Pharmacovigilance

« Pharmacovigilance active »

Sélection de communiqués récents de pharmacovigilance

Système cardio-vasculaire

- **Nicardipine** (BE : RYDENE®) : signal d'*œdème pulmonaire aigu* lors de l'utilisation off-label comme tocolytique dans la grossesse.

Sang et coagulation

- **Prasugrel** (BE : EFIENT®) : risque accru de *graves saignements* chez les patients souffrant d'angor instable (AI)/ d'infarctus non stemi (NSTEMI).
- Nouveaux anticoagulants oraux **apixaban** (BE : ELIQUIS®), **dabigatran** (BE : PRADAXA®) et **rivaroxaban** (BE : XARELTO®) : facteurs de risque d'*hémorragie*.

- **(Peg)filgrastim** (BE : NEUPOGEN®, TEVAGRASTIM® et ZARZIO® (filgrastim), NEULASTA® (pegfilgrastim)) et **Lénograstime** (BE : GRANOCYTE®) : risque de *syndrome de fuite capillaire* chez les patients atteints du cancer.
- **Héparines de bas poids moléculaire** : recommandations visant à réduire le risque de *saignement* au niveau de la colonne vertébrale et le risque de *paralysie*.
- **Clopidogrel** (BE : PLAVIX® et « génériques ») et risque d'*hémophilie acquise*.

Système gastro-intestinal

- **Dompéridone** (BE : MOTILIUM® et « génériques ») et en association avec la cinnarizine TOURISTIL®) : réévaluation de la balance bénéfice-risque.
- **Métoclopramide** (BE : PRIMPERAN®, DIBERTIL® et « génériques ») et dans l'association avec l'acide acétylsalicylique MIGPRIV®) : nouvelles recommandations.
- **Esoméprazole** (BE : NEXIAM® et « génériques »), **oméprazole** (BE : LOSEC® et « génériques ») et *acouphènes*.
- **Oméprazole** (BE : LOSEC® et « génériques ») et *lupus érythémateux cutané subaigu*.

Système respiratoire

- ▼ **Glycopyrronium** (BE : Seebri Breezhaler®) : nouvelle spécialité.
- **Tiotropium** (BE : SPIRIVA®) : signal de *réaction anaphylactique*.

Système hormonal

- ▼ **Lixisénatide** (BE : LYXUMIA®) : nouvelle spécialité.
- **Ulipristal** (BE : ESMYA®) : nouvelle spécialité.
- **Exénatide** (BE : BYETTA®) et **liraglutide** (BE : VICTOZA®) : signal de *sténose et d'obstruction intestinale*.

Gynéco-obstétrique

- **Contraceptifs Hormonaux Combinés (CHC's)** : réévaluation et balance bénéfices/ risques positive.
- **Bêta-agonistes à courte durée d'action** (BE : PRE-PAR® et VENTOLIN®) : restriction de l'utilisation dans les indications obstétricales.

Système uro-génital

- ▼ **Dapoxétine** (BE : PRILIGY®) : nouvelle spécialité.
- ▼ **Mirabégron** (BE : BETMIGA®) : nouvelle spécialité.

Douleur et fièvre

- **Paracétamol** : signal de *syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), nécrolyse épidermique toxique*, et de *pustulose exanthématique aiguë généralisée*.
- **Paracétamol** et exposition durant la grossesse.
- **Paracétamol** : recommandation de la FDA de supprimer les dosages supérieurs à 325 mg
- **Tramadol** (BE : CONTRAMAL®, DOLZAM®, TRADONAL®, TRAMIUM® et « génériques ») : signal d'*hypoglycémie*.

Pathologies ostéo-articulaires

- ▼ **Ranélate de strontium** (BE : PROTELOS®) : restrictions supplémentaires lors de la prescription
- ▼ **Eptotermine alfa** (BE : OSIGRAFT®) : nouvelle spécialité.
- ▼ **Bazédoxifène** (BE : CONBRIZA®) : nouvelle spécialité.
- **Colchicine** (BE : COLCHICINE OPOCALCIUM®) : importance du respect des règles de bon usage.
- **Tériparatide** (BE : FORSTEO®) : signal de *choc anaphylactique*.

- **Léflunomide** (BE : ARAVA® et « génériques ») : signal de *réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques* (DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms).
- **Bisphosphonates** et *vision trouble*.

Système nerveux

- **Méthylphénidate** utilisé dans le trouble de l'hyperactivité avec déficit de l'attention (TDAH) (BE : RILATINE® et CONCERTA®) : risque de *priapisme*.
- **Lamotrigine** (BE : LAMICTAL®, LAMBIPOL® et « génériques ») : signal de *syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse*.
- **Lévétiracetam** (BE : KEPPRA®) : signal d'*hyponatrémie et syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)*.
- **Valproate** (BE : DEPAKINE®, CONVULEX® et « génériques ») et des substances apparentées: réévaluation.
- **Agomélatine** (BE : VALDOXAN®) : nouvelle contre-indication et rappel de l'importance du contrôle de la fonction hépatique.
- **Rispéridone** (BE : RISPERDAL® et « génériques ») et **palipéridone** (BE : INVEGA® et XEPLION®) : risque de *syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP)* chez les patients subissant une chirurgie de la cataracte.
- **Bromocriptine** (BE : PARLODEL®) : réévaluation de la balance bénéfices/ risques.
- **Trazodone** (BE : TRAZOLAN®, NESTROLAN®, et « génériques ») et *incontinence urinaire*.
- **Gabapentine** (BE : NEURONTIN® et « génériques ») et *hypoglycémie sévère*.
- **Zolpidem** (BE : STILNOCT® et "génériques") : réévaluation de la balance bénéfices/ risques.

Infections

- ▼ **Ceftaroline fosamil** (BE : ZINFORO®) : nouvelle spécialité.
- ▼ **Rifaximine** (BE : TARGAXAN®) : nouvelle spécialité.
- **Méfloquine** (BE : LARIAM®) et effets indésirables vestibulaires.
- **Méfloquine** (BE : LARIAM®) : matériel éducatif.
- **Doxycycline** (BE : VIBRATAB®, DOXYLETS®, DOXYTAB® et « génériques ») et *photo-onycholyse*.
- **Doxycycline** (BE : VIBRATAB®, DOXYLETS®, DOXYTAB® et « génériques ») et *paresthésie*.
- **Chloroquine** (BE : NIVAQUINE®) et **hydroxychloroquine** (BE : PLAQUENIL®) : signal d'*hypoglycémie*.
- **Lopinavir/ritonavir** (BE : KALETRA®) et autres inhibiteurs de la protéase : signal de *sédation majeure due à l'interaction avec la quétiapine* (BE : SEROQUEL® et « génériques »).
- **Nitrofurantoïne** (BE : FURADANTINE MC®) et rappel des précautions d'utilisation, spécialement chez les patients (âgés) insuffisants rénaux.
- **Fluoroquinolones** et *dommages nerveux permanents*.
- **Kétoconazole** : suspension des autorisations de mise sur le marché des formes orales.

Immunité

- Inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha **adalimumab** (BE : HUMIRA®) et **étanercept** (BE : ENBREL®) : signal de *dermatomyosite*.
- **Immunisation des prématurés** (BE : INFANRIX HEXA® et PREVENAR 13®) et *apnée*.
- **CERVARIX®** et *fatigue durable* après l'immunisation.

Médicaments antitumoraux

- ▼ **Décitabine** (BE : DACOGEN®) : nouvelle spécialité.
- ▼ **Eribuline** (BE : HALAVEN®) : nouvelle spécialité.
- ▼ **Axitinib** (BE : INLYTA®) : nouvelle spécialité.
- ▼ **Brentuximab védotine** (BE : ADCETRIS®) : nouvelle spécialité.
- ▼ **Crizotinib** (BE : XALKORI®) : nouvelle spécialité.
- ▼ **Brentuximab védotine** (BE : ADCETRIS®) et *toxicité pulmonaire*.

- **Cétuximab** (BE : ERBITUX®) et modification de l'indication thérapeutique.
- **Capécitabine** (BE : XELODA® et « génériques ») et *réactions cutanées graves*.
- **Témzolomide** (BE : TEMODAL® et « génériques ») et *toxicité hépatique grave*.
- **Cabazitaxel** (BE : JEVтана®) et risque d'erreur lors de la préparation.
- **Rituximab** (BE : MABTHERA®) et dépistage du virus de l'hépatite B avant le traitement.
- **Mercaptopurine** (BE : PURI-NETHOL®) et *photosensibilité*.

Vitamines, minéraux et toniques

- **Fer** intraveineux (BE : FERCAYL®, VENOfer® et INJECTAFER®) et réactions sévères d'*hypersensibilité* : nouvelles recommandations.

Dermatologie

- ▼ **Ingénol mébutate** (BE : PICATO®) : nouvelle spécialité.
- Préparations à base d'**acide borique** et/ou de ses dérivés : mises en garde.

Ophthalmologie

- ▼ **Ocriplasmine** (BE : JETREA®) : nouvelle spécialité.
- ▼ **Aflibercept** (BE : Eylea®) : nouvelle spécialité.

Oto-rhino-laryngologie

- Suppositor Eucalipto : arrêt de la distribution.

Médicaments divers

- ▼ **Tafamidis** (BE: VYNDAQEL®): nouvelle spécialité.
- NUMETZAH® 13% : suspension, reformulation et mesures de minimisation des risques.
- Hydroxyéthyl amidon (HEA) : restriction de l'utilisation.
- **Chlorure de méthylthioninium** ou **bleu de méthylène** (BE : Proveblue®): nouvelle spécialité.
- Compléments alimentaires à base de levure de riz rouge : mises en garde de l'ANSM.

Matériorigilance

- Problème avec l'alarme audio des pompes "GemStar Infusion System" (Hospira).
 - Publication d'informations de **sécurité des dispositifs médicaux** sur le site web de l'afmps.
-

Abréviations

afmps : agence fédérale des médicaments et des produits de santé
AGEP: Acute Generalized Exanthematous Pustulosis
AI : Angor Instable
AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco
AIMD: Active Implantable Medical Devices
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)
ATE : Arterial Thromboembolism
BE : commercialisé en Belgique
BfArM : Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (autorité compétente en matière de médicaments en Allemagne)
BMJ : British Medical Journal
BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
CBIP : Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique, ASBL
CCRm : Carcinome Colorectal métastatique
CHC : Contraceptifs Hormonaux Combinés
CHMP : Comité pour les Médicaments à usage Humain (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CLS: Capillary Leak Syndrome
CMDh: Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human
CMP : Commission pour les Médicaments à base de Plantes à usage humain
CYP: Cytochrome P450
DHPC: Direct Healthcare Professional Communication
DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age
DRESS: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor
EMA: European Medicines Agency
FDA: Food and Drug Administration des Etats-Unis
FSN: Field Safety Notices
HBPM: Héparines de Bas Poids Moléculaire
HEA : HydroxyEthyl Amidon
GABA: γ -AminoButyric Acid
GLP-1: Glucagon-like peptide
P-gp : Glycoprotéine P
ICP : Intervention Coronaire Percutanée
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons
ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
Lareb : Centre de Pharmacovigilance des Pays-Bas
LECS : Lupus Erythémateux Cutané Subaigu
MHRA : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (autorité compétente en matière de médicaments au Royaume-Uni)
NET : Nécrolyse Epidermique Toxique
NSTEMI : Infarctus Non STEMI
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PDCO: Agency's Paediatric Committee
PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR: Periodic Safety Update Report
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SABA : Short-Acting Beta-Agonists
SIADH : Sécrétion Inappropriée d'Hormone Anti- Diurétique
SIHP : Syndrome de l'Iris Hypotonique Peropératoire
SSJ : Syndrome de Stevens-Johnson
TCA : Temps de Céphaline Activée
TEV: Thromboembolie Veineuse
UE: Union Européenne
VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor
VHB: Virus de l'Hépatite B
VEGFR: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

▼: "black triangle drug" (médicament à base d'un nouveau principe actif ou nouveau médicament biologique, pour lequel une attention particulière est demandée en ce qui concerne les effets indésirables. Ce symbole ▼ est mentionné durant les trois premières années qui suivent la commercialisation.)

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

A propos du Vig-news

Le Vig-news est une newsletter électronique trimestrielle destinée aux professionnels de la santé, rédigée par la Division Vigilance de l'afmps. Le Vig-news présente une sélection de récents communiqués de pharmacovigilance émanant de différentes sources.

A propos de l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé (afmps)
L'afmps est depuis le 1^{er} janvier 2007 l'autorité compétente en Belgique en matière de médicaments et de produits de santé.
Son rôle est de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments et des produits de santé en développement clinique et sur le marché.
Dans l'intérêt de la Santé publique, l'afmps veille à ce que la population dispose des médicaments et des produits de santé dont elle a besoin.

Pharmacovigilance

« Pharmacovigilance active »

Sélection de communiqués récents de pharmacovigilance

Système cardio-vasculaire

- **Nicardipine** (en Belgique : RYDENE®) : signal d'*œdème pulmonaire aigu* lors de l'utilisation off-label comme tocolytique dans la grossesse
Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) a évalué les informations disponibles sur le risque d'œdème pulmonaire aigu lié à la nicardipine lorsqu'elle est utilisée comme tocolytique pendant la grossesse ; cette utilisation est off-label, c'est-à-dire qu'elle n'est pas mentionnée parmi les indications approuvées du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Le PRAC a estimé que la réaction était soutenue par un effet biologique plausible lié à l'effet inotrope négatif de la nicardipine et à ses effets sur la perméabilité vasculaire, combinés aux changements hémodynamiques de la grossesse. Le risque d'œdème semble supérieur lors de grossesses multiples et lorsque des β 2-mimétiques sont également utilisés comme tocolytique. Le RCP et la notice des médicaments contenant de la nicardipine devront dès lors être mis à jour de façon à mettre en évidence le risque d'œdème pulmonaire aigu, surtout en cas de grossesse multiple et/ou de l'usage concomitant d'un β 2-mimétique ([02-05.09.2013 – Minutes PRAC](#)).

Sang et coagulation

- **Prasugrel** (en Belgique : EFIENT®) : risque accru de *graves saignements* chez les patients souffrant d'*angor instable (AI)*/ d'*infarctus non stemi (NSTEMI)*
Chez les patients souffrant d'angor instable (AI) ou d'infarctus non stemi (NSTEMI), lorsque l'angiographie coronaire est faite dans les 48 heures après l'admission, la dose de charge de prasugrel ne devrait être administrée qu'au moment de l'intervention coronaire percutanée (ICP) afin de minimiser le risque de saignement. Ceci est basé sur les résultats d'une étude clinique qui ont montré un accroissement du risque de saignement avec le schéma d'une dose de charge initiale avant l'angiographie coronaire, suivie d'une dose additionnelle au moment de l'ICP, par comparaison avec la dose de charge unique de prasugrel au moment de l'ICP. Il n'y a pas eu de différence d'efficacité entre les deux schémas posologiques ([12.2013 – afmps](#)).
- Nouveaux anticoagulants oraux **apixaban** (en Belgique : ELIQUIS®), **dabigatran** (en Belgique : PRADAXA®) et **rivaroxaban** (en Belgique : XARELTO®) : *facteurs de risque d'hémorragie*
Contrairement aux antagonistes de la vitamine K, l'administration de nouveaux anticoagulants oraux ne nécessite pas de surveillance régulière de l'activité anticoagulante. Cependant, les essais cliniques et l'expérience après la mise sur le marché ont démontré que les événements hémorragiques majeurs, dont des événements conduisant au décès, représentent également des risques importants associés aux nouveaux anticoagulants oraux. Il est important de prêter attention à la posologie recommandée et aux mises en garde et précautions d'emploi afin de réduire autant que possible le risque de saignement. Cela comprend une évaluation minutieuse du rapport bénéfices/ risques chez les patients qui ont, ont eu, ou ont subi des lésions, des maladies, des procédures et/ou un traitement augmentant le risque de saignement majeur. De plus, il est recommandé de procéder à une surveillance clinique des signes et symptômes de saignements durant toute la durée du traitement, notamment chez les patients à risque accru de saignement. L'insuffisance rénale pouvant également représenter une contre-indication ou un motif pour envisager de réduire la dose du médicament, il y a lieu de prêter attention à la fonction rénale. Il n'existe actuellement aucun antidote spécifique qui soit disponible pour ces médicaments ; le RCP et la notice de chaque médicament contiennent des recommandations sur le traitement à apporter en cas de complications hémorragiques ([11.09.2013 – afmps](#)).

- **(Peg)filgrastim** (en Belgique : NEUPOGEN®, TEVAGRASTIM® et ZARZIO® (filgrastim), NEULASTA® (pegfilgrastim)) et **Lénograstime** (en Belgique : GRANOCYTE®) : risque de *syndrome de fuite capillaire* chez les patients atteints du cancer

Le syndrome de fuite capillaire (CLS, Capillary Leak Syndrome) a été rapporté chez des patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie ainsi que chez un donneur sain subissant une mobilisation des cellules souches progénitrices dans le sang périphérique, après l'administration de filgrastim ou de pegfilgrastim. Le CLS est caractérisé par une hypotension, une hypoalbuminémie, un œdème et une hémococoncentration. Les épisodes varient en sévérité et en fréquence et peuvent être fatals. Les patients et donneurs sains recevant ces médicaments doivent être étroitement surveillés afin de déceler les symptômes de CLS et initier immédiatement un traitement symptomatique standard en cas de symptômes. Il est également conseillé aux patients et aux donneurs sains de contacter immédiatement leur médecin s'ils présentent des symptômes tels qu'un gonflement généralisé du corps ou des boursoufflures (pouvant être associés à une diminution du débit urinaire), des difficultés respiratoires, un gonflement abdominal, et de la fatigue. Le RCP et la notice du filgrastim et du pegfilgrastim ont été actualisés afin d'inclure ces nouvelles informations. La balance bénéfices/ risques du filgrastim et du pegfilgrastim reste positive pour les indications approuvées ([09.2013 – afmps](#)). Suite aux recommandations du PRAC concernant ces deux médicaments, un signal de CLS a également été identifié par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA, European Medicines Agency) pour un médicament de la même classe: le lénograstime. Le PRAC a constaté qu'il existe plus d'une centaine de cas rapportant des réactions associées au CLS, dont neuf cas où le CLS est rapporté en tant que tel. Une association temporelle a été observée dans la plupart des cas, avec un dechallenge positif (disparition ou amélioration de l'effet indésirable après l'arrêt du médicament) dans six cas et/ou un rechallenge positif (réapparition de l'effet indésirable suite à la réadministration du médicament) dans un cas. Sur base de ces éléments et étant donnée la gravité potentielle de la réaction, le PRAC a confirmé que la notice et le RCP des produits contenant du lénograstime doivent être mis à jour afin d'y ajouter des informations concernant le risque de CLS. Les professionnels de la santé doivent être informés de cette mise à jour ainsi que du risque similaire de survenue de ces effets indésirables avec les autres médicaments de la même classe thérapeutique ([04-07.11.2013 – Minutes PRAC](#)).

- **Héparines de bas poids moléculaire** : recommandations visant à réduire le risque de *saignement au niveau de la colonne vertébrale et le risque de paralysie*

Les hématomes épiduraux et spinaux sont un risque connu des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) lors des procédures spinales et sont déjà décrits dans le RCP et la notice des produits contenant une HBPM. Ces effets indésirables graves continuent néanmoins à être notifiés. La FDA (Food and Drug Administration des Etats-Unis) recommande donc aux professionnels de la santé de considérer avec prudence le moment de la pose et du retrait du cathéter spinal chez les patients sous anticoagulants, tels que l'énoxaparine. Il est également recommandé, après une injection spinale de retarder l'administration de médicaments anticoagulants après le retrait du cathéter afin de diminuer le risque de saignement spinal et de paralysie subséquente. La FDA rappelle que tous les anticoagulants comportent un risque de saignement spinal lorsqu'ils sont utilisés en même temps qu'une anesthésie épidurale/spinale ou une ponction lombaire ([11.06.2013 – FDA](#)).

- **Clopidogrel** (en Belgique : PLAVIX® et « génériques ») et risque d'*hémophilie acquise*

Un faible nombre de cas d'hémophilie acquise associée au traitement par clopidogrel a été rapporté chez des patients sans antécédent d'anomalie de l'hémostase. Ces cas, au regard du nombre important de patients traités par clopidogrel, ne remettent pas en cause la balance bénéfices/ risques de ces médicaments. L'hémophilie acquise doit être rapidement diagnostiquée afin de réduire la durée pendant laquelle le patient présente un risque de saignements et éviter ainsi tout saignement majeur. En cas de confirmation de la prolongation isolée du temps de céphaline activée (TCA), avec ou sans saignement, l'hémophilie acquise doit être envisagée. Les patients ayant un diagnostic confirmé d'hémophilie acquise doivent être pris en charge par un spécialiste : le traitement par clopidogrel doit être arrêté et les procédures invasives doivent être évitées. Le RCP et la notice ont été mis à jour afin d'inclure ces informations ([03.2013 – afmps](#)).

Systeme gastro-intestinal

- **Dompéridone** (en Belgique : MOTILIUM® et « génériques » et en association avec la cinnarizine TOURISTIL®) : réévaluation de la balance bénéfico-risque

Le PRAC de l'EMA a achevé la réévaluation des médicaments contenant de la dompéridone. Le PRAC considère que les bénéfices des médicaments contenant de la dompéridone sont toujours supérieurs aux risques, lorsqu'ils sont administrés à court terme et à de faibles doses pour traiter les nausées ou les vomissements. Le PRAC a émis des recommandations d'utilisation, fondées sur une évaluation minutieuse de toutes les données disponibles sur l'efficacité et la sécurité de la dompéridone, incluant les études et revues publiées, les données expérimentales, les rapports d'effets indésirables, les études post-commercialisation, ainsi que d'autres informations et commentaires externes. Ces recommandations ont été transmises pour avis au Groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée pour les médicaments à usage humain (CMDh : Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human) . Le CMDh a approuvé l'avis du PRAC.

Il est donc dès lors recommandé de réserver le traitement aux indications restreintes recommandées par le PRAC (traitement symptomatique des nausées et des vomissements) et de prendre en compte le risque cardiaque (dont l'allongement de l'intervalle QT et la mort subite d'origine cardiaque) en particulier chez les patients qui présentent des facteurs de risque (allongement existant de l'intervalle QT, troubles électrolytiques importants, insuffisance cardiaque congestive...). À ce stade, il est recommandé de limiter la prescription à la durée de traitement la plus courte (usuellement sept jours maximum) et à la dose la plus faible possible, sans dépasser 30 mg/jour chez l'adulte et 0.25mg/kg jusqu'à trois fois par jour par voie orale chez l'enfant de moins de 35Kg (sans dépasser 0.75mg/kg/jour). Pour rappel, le risque cardiaque peut être plus élevé chez les patients âgés de plus de 60 ans ou chez ceux qui sont traités par des doses quotidiennes supérieures à 30 mg. Le risque augmente aussi lorsque le médicament est utilisé chez les patients prenant d'autres médicaments ayant des effets similaires sur le cœur ou réduisant la dégradation de la dompéridone dans l'organisme. En l'absence de troubles cardiaques, les patients actuellement sous traitement peuvent, en concertation avec leur médecin, continuer la prise de dompéridone. Il est recommandé de ne plus utiliser l'association dompéridone/cinnarizine. Une DHPC résumant ces nouvelles recommandations sera prochainement envoyée aux professionnels de la santé ([07.03.2014 – afmps](#)).

- **Métoclopramide** (en Belgique : PRIMPERAN®, DIBERTIL® et « génériques » et dans l'association avec l'acide acétylsalicylique MIGPRIV®) : nouvelles recommandations

Suite à la réévaluation des données disponibles, l'EMA a émis les recommandations suivantes :

- La durée du traitement au métoclopramide doit être limitée à 5 jours maximum (auparavant 3 mois); le métoclopramide ne peut pas être utilisé pour les pathologies chroniques telles que la gastroparésie, la dyspepsie ou le reflux gastro-œsophagien.
- Chez les adultes, le métoclopramide reste indiqué pour le traitement des nausées et des vomissements (même dans le cadre d'une crise de migraine par exemple), et pour la prévention des nausées et des vomissements suite à une intervention chirurgicale, une radiothérapie ou une chimiothérapie.
- Le métoclopramide est contre-indiqué chez les enfants de moins d'un an (ceci est déjà le cas en Belgique). Chez les enfants plus âgés, le métoclopramide doit être réservé uniquement en seconde intention pour le traitement des nausées et des vomissements post-opératoires et pour la prévention des nausées et des vomissements induits par la chimiothérapie.
- La dose maximale chez les adultes est de 10 mg 3 fois par jour; chez les enfants, la dose de 0,1-0,15 mg/kg de poids corporel 3 fois par jour ne doit pas être dépassée.
- La prudence est de mise, en particulier en cas d'administration intraveineuse, chez les personnes présentant un risque accru d'effets indésirables cardio-vasculaires, telles que les personnes âgées ou les personnes souffrant de bradycardie.

Cette réévaluation du métoclopramide a été réalisée à la demande de l'agence française de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ([07.08.2013 – afmps](#); [10.2013 – CBIP](#)).

- **Esoméprazole** (en Belgique : NEXIAM® et « génériques »), **oméprazole** (en Belgique : LOSEC® et « génériques ») et *acouphènes*

Le Centre de pharmacovigilance néerlandais Lareb a reçu dix notifications d'acouphènes ou d'aggravation des acouphènes liée à l'utilisation de l'(es)oméprazole. Six cas décrivaient un dechallenge positif (disparition ou amélioration de l'effet indésirable après l'arrêt du médicament) et un cas décrivait un rechallenge positif (réapparition de l'effet indésirable suite à la réadministration du

médicament). L'association entre les acouphènes et l'oméprazole (ainsi que les autres inhibiteurs de la pompe à protons, IPP) est présente de façon marginalement disproportionnée dans la base de données de l'OMS, Vigibase, et dans celle de l'EMA, EudraVigilance. Les acouphènes sont mentionnés dans les notices et RCP des médicaments contenant de l'(es)oméprazole aux Etats-Unis. Un mécanisme avancé pour expliquer cet effet indésirable est une altération, voire une inhibition, par les IPP de la pompe à protons présente au niveau de l'oreille interne, et pouvant résulter en des modifications des concentrations ioniques ; ces modifications pouvant elles-mêmes mener à des symptômes de type Ménière. Ce mécanisme est cependant remis en question dans certains articles de la littérature. À ce stade, une association entre l'(es)oméprazole et les acouphènes ne peut pas être exclue ([18.07.2013 – Lareb](#)).

- **Oméprazole** (en Belgique : LOSEC® et « génériques ») et *lupus érythémateux cutané subaigu*
Le Lareb a reçu deux notifications de lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) survenues lors de l'utilisation d'oméprazole. Le LECS est un sous-type de lupus érythémateux cutané qui se manifeste habituellement sous forme de plaques érythémateuses squameuses, annulaires, polycycliques, non-cicatricielles ou sous forme de lésions confluentes papulosquameuses (psoriasiformes) au niveau de la peau exposée au soleil ; l'implication systémique est limitée. Habituellement, les endroits les plus touchés sont le haut du dos, la poitrine, la face externe des bras et les côtés du cou mais aussi le visage et le cuir chevelu. Le diagnostic est basé sur une corrélation clinique et histopathologique ; une immunofluorescence directe et des tests sérologiques peuvent être contributifs. L'association LECS-oméprazole est soutenue par plusieurs publications ainsi que par les rapports présents dans les bases de données de l'OMS, Vigibase, et de l'EMA, EudraVigilance ; il en est de même pour l'association entre le LECS et les autres IPP, suggérant dès lors un effet de classe ([16.05.2013 – Lareb](#)).

Système respiratoire

- ▼ **Glycopyrronium** (en Belgique : Seebri Breezhaler®) : nouvelle spécialité
Le glycopyrronium est un anticholinergique à longue durée d'action proposé sous forme de poudre à inhaler dans le traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Les effets indésirables du glycopyrronium sont ceux des anticholinergiques inhalés (tels que sécheresse de la bouche, troubles de la vision, palpitations, constipation, rétention urinaire) ; la possibilité d'un risque accru d'effets indésirables cardio-vasculaires tels que allongement de l'intervalle QT, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque congestive et syncope a été signalée et incite à la prudence ([17.10.2013 – CBIP](#)).
- **Tiotropium** (en Belgique : SPIRIVA®) : signal de *réaction anaphylactique*
Au cours des activités de routine de détection de signaux, un signal de réaction anaphylactique a été identifié par l'agence britannique des médicaments et des produits de santé (MHRA, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), basé sur 6 cas signalés. Le PRAC a examiné les cas de réactions anaphylactiques et a noté que le RCP et la notice des produits contenant du tiotropium décrivaient déjà l'hypersensibilité (y compris des réactions immédiates) et l'angio-œdème parmi les effets indésirables rares. Une recherche dans EudraVigilance a mis en évidence de nouveaux cas de réactions anaphylactiques et 6 cas de choc anaphylactique, dont certains avec le tiotropium comme seul médicament signalé. Par conséquent, le PRAC a considéré que ce signal nécessitait un examen plus approfondi ([07-10.01.2013 – Minutes PRAC](#)). Le PRAC considère que le nombre de cas signalés de réactions anaphylactiques est très faible compte tenu du grand nombre de patients exposés. Néanmoins, parmi les cas de réaction anaphylactique, certains présentent un rechallenge positif (réapparition de l'effet indésirable suite à la réadministration du médicament) qui est apparu peu de temps après la première dose de tiotropium. Le PRAC recommande donc d'inclure les réactions anaphylactiques parmi les effets indésirables afin de fournir des informations plus détaillées au prescripteur / patient concernant la nature des réactions d'hypersensibilité possibles ([10-13.06.2013 – Minutes PRAC](#)).

Système hormonal

- ▼ **Lixisénatide** (en Belgique : LYXUMIA®) : nouvelle spécialité

Le lixisénatide est un incrétinomimétique ou analogue du GLP-1 (glucagon-like peptide-1) ; il est autorisé pour le traitement du diabète de type 2 en association (bi- ou trithérapie) à des antidiabétiques oraux et/ou une insuline basale (c'est-à-dire une insuline à durée d'action intermédiaire ou un analogue insulinique à longue durée d'action). Ses effets indésirables sont comparables à ceux des autres analogues du GLP-1 (surtout troubles digestifs, hypoglycémies en association à un sulfamidé hypoglycémiant et/ou une insuline basale). Les analogues du GLP-1 ralentissent la vidange gastrique avec modification possible de la vitesse d'absorption d'autres médicaments ([12.2013 – CBIP](#)).

- **Ulipristal** (en Belgique : ESMYA®) : nouvelle spécialité
ESMYA® est une nouvelle spécialité proposée pour le traitement symptomatique préopératoire des fibromes utérins. L'ulipristal est un modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone déjà disponible en Belgique pour la contraception d'urgence (ELLAONE®). Les principaux effets indésirables de l'ulipristal consistent en une aménorrhée, un épaissement de l'endomètre, des douleurs mammaires et des troubles digestifs. L'ulipristal est un substrat du CYP3A4 avec possibilité d'interactions ([10.2013 – CBIP](#)).
- **Exénatide** (en Belgique : BYETTA®) et **liraglutide** (en Belgique : VICTOZA®) : signal de *sténose et d'obstruction intestinale*
Le PRAC de l'EMA a évalué les données disponibles, y compris des données publiées, et a conclu qu'il y a un fondement biologique plausible pour l'effet des incrétinomimétiques sur la motilité intestinale. Le PRAC a aussi pris en considération l'existence de cas non confondus présentant une relation temporelle compatible et les cas présentant un dechallenge positif (disparition ou amélioration de l'effet indésirable après l'arrêt du médicament) ou un rechallenge positif (réapparition de l'effet indésirable suite à la réadministration du médicament). Le PRAC a décidé d'ajouter l'obstruction intestinale à la liste des effets indésirables des médicaments contenant de l'exénatide ou de la liraglutide ([10-13.06.2013 - Minutes PRAC](#)).

Gynéco-obstétrique

- **Contraceptifs Hormonaux Combinés (CHC's)** : réévaluation et balance bénéfiques/ risques positive
Le PRAC a réévalué le risque de thromboembolie veineuse (TEV) avec les contraceptifs hormonaux combinés (CHC's) et a conclu que les bénéfices des CHC's dans la prévention des grossesses non désirées continuent à l'emporter sur les risques. Cette réévaluation confirme que le risque de TEV est faible avec tous les CHC's et montre qu'il existe des différences faibles entre les CHC's en fonction du type de progestatif qu'ils contiennent. En outre, elle conforte l'importance d'assurer une bonne information des femmes qui utilisent ces médicaments et des professionnels de la santé qui fournissent les conseils et les soins médicaux. En effet, il est important que les médecins évaluent régulièrement le risque individuel de TEV chez la femme, étant donné que ce risque change au fil du temps. Les facteurs de risque comprennent entre autres le tabagisme, le surpoids, l'avancement en âge, le fait d'avoir des migraines, les antécédents familiaux de TEV et un accouchement dans les semaines qui précèdent. Les médecins doivent également prendre en considération le risque de TEV par comparaison à d'autres CHC's. Il est important que les femmes et les médecins restent vigilants quant aux signes et symptômes de thromboembolie. En cas d'apparition d'un de ces signes ou symptômes chez une femme, elle doit immédiatement consulter un médecin. La réévaluation a également porté sur le risque de thromboembolie artérielle (ATE : arterial thromboembolism). Ce risque est très faible et il n'existe aucune preuve d'une différence de niveau de risque entre les produits en fonction du type de progestatif. Le RCP et la notice seront mis à jour pour aider les femmes à prendre leur décision au sujet de leur choix de contraception, en concertation avec leur médecin. Dans l'intervalle, il est recommandé aux femmes qui ont des questions d'en discuter avec leur médecin lors de leur prochain rendez-vous de routine. Les femmes qui utilisent des CHC's sans aucun problème n'ont aucune raison d'interrompre leur traitement ([23.10.2013 – afmps](#)). Une DHPC (Direct Healthcare Professional Communication) a été envoyée aux professionnels de la santé en janvier de cette année ([27.01.2014 – DHPC](#)). Une check-list pour le prescripteur a également été mise à disposition des professionnels de la santé sur le site de l'afmps ([Check-list](#)) afin de guider la conversation avec les patientes visant à la décision relative au choix du produit à utiliser. Une carte destinée aux femmes est également fournie sur le site ([Information pour le patient](#)).

- **Bêta-agonistes à courte durée d'action** (en Belgique : PRE-PAR® et VENTOLIN®): restriction de l'utilisation dans les indications obstétricales

Ayant évalué les données disponibles et pris en compte les lignes directrices de traitement pertinentes, le PRAC a conclu qu'il y a un risque d'effets indésirables cardiovasculaires graves à la fois pour la mère et pour le bébé à naître lorsque les bêta-agonistes à courte durée d'action (short-acting beta-agonists, SABA's) sont utilisés dans des indications obstétricales. Le risque d'effets indésirables cardiovasculaire est un risque connu et les RCP et les notices des produits concernés comportent déjà des mises en garde et des contre-indications pour les patientes à risque. Néanmoins, les données soutenant les bénéfices des formes orales ou des suppositoires en tant que tocolytique à court ou à long terme étant très limitées, le PRAC recommande de ne plus utiliser les formes orales et rectales des SABA's dans les indications obstétricales, telles que la suppression du travail prématuré de l'accouchement ou des contractions excessives. Les données disponibles montrant que les formes injectables sont efficaces dans la suppression à court terme des contractions du travail de l'accouchement, le PRAC estime que les bénéfices des formes injectables l'emportent sur les risques cardio-vasculaires dans des conditions spécifiques. Les formes injectables de ces médicaments restent donc autorisées pour une utilisation obstétricale à court terme dans des conditions spécifiques ([23.09.2013 – afmps](#)). Lors de sa réunion du 21 au 23 octobre 2013, le CMDh a approuvé par consensus les recommandations du PRAC sur les SABA's ([28.10.2013 – afmps](#)). Deux DHPC's ont été envoyées aux professionnels de la santé afin de les informer de la restriction d'utilisation des SABA's, de leur rappeler les mises en garde et contre-indications liées aux risques cardiovasculaires et de les informer sur la limitation de l'utilisation à 48 heures maximum des SABA's par voie parentérale ([30.09.2013 – DHPC](#), [06.11.2013- DHPC](#)).

Système uro-génital

- ▼**Dapoxétine** (en Belgique : PRILIGY®): nouvelle spécialité

La dapoxétine est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) chimiquement apparenté à la fluoxétine mais de courte durée d'action. La dapoxétine est proposée dans le traitement de l'éjaculation précoce. Les effets indésirables de la dapoxétine sont ceux des ISRS en général (tels que troubles gastro-intestinaux, troubles neurologiques, hyponatrémie, syndrome sérotoninergique) ; des cas d'hypotension orthostatique et des syncopes ont en outre été décrits. La dapoxétine est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4, un faible inhibiteur du CYP2D6 et un inducteur du CYP3A4 ; des interactions pharmacocinétiques sont donc possibles. D'autre part, des interactions pharmacodynamiques avec des antidépresseurs et d'autres médicaments à effet sérotoninergique ne peuvent être exclues. La dapoxétine est contre-indiquée en cas de troubles maniaques ou de dépression sévère. Le risque d'hypotension est accru en cas d'association à d'autres médicaments hypotenseurs ([10.2013 – CBIP](#)).

- ▼**Mirabégron** (en Belgique : BETMIGA®): nouvelle spécialité

Le mirabégron est un antispasmodique urinaire proposé dans le traitement de l'instabilité vésicale. Le mirabégron est un agoniste des récepteurs β_3 -adrénergiques ; son mécanisme d'action est donc différent de celui des anticholinergiques. Les principaux effets indésirables du mirabégron consistent en de la tachycardie et des infections urinaires. Le mirabégron est un inhibiteur du CYP2D6 et de la glycoprotéine P (P-gp), avec possibilité d'interactions pharmacocinétiques ([10.2013 – CBIP](#)).

Douleur et fièvre

- **Paracétamol**: signal de *syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), nécrolyse épidermique toxique, et de pustulose exanthématique aiguë généralisée*

Suite à une [communication de la FDA](#) avertissant de cas de réactions cutanées rares mais graves associés à la prise de paracétamol, l'afmps a effectué une analyse approfondie et une recherche supplémentaire dans EudraVigilance et a identifié un signal de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique (NET), et de pustulose exanthématique aiguë généralisée (acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP). Cette analyse a été portée au PRAC ([04-07.11.2013 – Minutes PRAC](#)). Suite à l'analyse approfondie des données disponibles, en raison des facteurs confondants et des limitations de ces études, le PRAC a conclu, lors de sa réunion de février 2014, que le lien possible de causalité n'est pas clairement établi, en particulier vu la population extrêmement

élevée qui est exposée au paracétamol. Néanmoins, le PRAC recommande une mise à jour des RCP et notices des produits concernés afin d'y inclure de l'information sur les très rares cas de réactions cutanées graves ([03-06.02.2014 – Minutes PRAC](#)).

- **Paracétamol et exposition durant la grossesse**

Suite à la publication d'une étude sur l'exposition au paracétamol durant la grossesse et le développement neurologique de l'enfant, ce signal a été porté à l'attention du PRAC. Ce dernier a estimé que les limitations de cette étude ne permettaient pas de tirer de conclusion sur cette association et qu'il était nécessaire d'obtenir des clarifications de la part des auteurs de l'étude ([03-06.02.2014 – Minutes PRAC](#)).

- **Paracétamol : recommandation de la FDA de supprimer les dosages supérieurs à 325 mg**

La FDA recommande aux professionnels de la santé de ne plus prescrire ou délivrer des associations fixes de médicaments qui contiennent plus de 325 mg de paracétamol par comprimé, gélule ou autre unité de dosage. Dans le cadre des associations fixes, il n'y a pas de données disponibles montrant que la prise de plus de 325 mg de paracétamol par unité de dose présente un bénéfice supérieur aux risques supplémentaires d'hépatotoxicité. En outre, la limitation de la quantité de paracétamol par unité de dose permet de réduire le risque de lésions hépatiques graves en cas de surdosage accidentel de paracétamol, pouvant conduire à une insuffisance hépatique, la transplantation hépatique et la mort. Des cas d'atteinte hépatique grave avec du paracétamol ont été observés chez les patients qui avaient pris plus que la dose prescrite d'un produit contenant du paracétamol dans un délai de 24 heures, avaient pris plus d'un produit contenant du paracétamol-en même temps, ou avaient bu de l'alcool tout en prenant du paracétamol (En cas de surdosage, l'alcool pourrait majorer le risque hépatique). En Belgique, la délivrance de paracétamol se fait en pharmacie. Les pharmaciens doivent bien informer les patients des spécialités contenant du paracétamol et des risques de surdosage en cas de prise simultanée de deux produits contenant du paracétamol ([14.01.2014 – FDA](#)).

- **Tramadol (en Belgique : CONTRAMAL®, DOLZAM®, TRADONAL®, TRAMIUM® et « génériques ») : signal d'hypoglycémie**

Un signal d'hypoglycémie a été identifié par l'ANSM suite à une enquête nationale sur les effets indésirables des médicaments contenant du tramadol. Cette enquête a été menée suite au retrait des produits contenant du dextropropoxyphène en France, afin de surveiller les risques potentiels liés à la prescription accrue de tramadol ([04-07.02.2013 – Minutes PRAC](#)). Suite à l'évaluation des nouvelles informations disponibles, le PRAC a estimé qu'il y avait des cas très pertinents appuyant une association entre le tramadol et l'hypoglycémie. L'analyse de rapports spontanés a montré que le tramadol est associé à la survenue d'une hypoglycémie en particulier chez les patients à risque (les patients âgés, les patients diabétiques sous traitement, les patients atteints d'insuffisance rénale). Les données disponibles montrent que le tramadol a un effet hypoglycémiant dans deux modèles expérimentaux du diabète sucré. Par conséquent, le PRAC a estimé qu'il était nécessaire de mettre à jour la notice et le RCP des médicaments contenant du tramadol afin d'y ajouter le risque d'hypoglycémie ([10-13.06.2013 – Minutes PRAC](#)).

Pathologies ostéo-articulaires

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

En janvier 2014, le PRAC de l'EMA avait recommandé de suspendre les spécialités contenant du ranélate de strontium (PROTELOS®). Cette recommandation faisait suite au risque d'événements cardio-vasculaires lié au ranélate de strontium, qui s'ajoutait au risque connu depuis longtemps de thromboembolie veineuse et de réactions cutanées graves. L'avis du PRAC a été examiné par le Comité pour les médicaments à usage humain (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) de l'EMA.

Le CHMP a rendu son avis le 21 février 2014 de quand même maintenir sur le marché les spécialités à base de ranélate de strontium, moyennant quelques restrictions supplémentaires. Le CHMP approuve l'évaluation formulée par le PRAC concernant les risques liés au ranélate de strontium, mais il estime que ce médicament peut néanmoins constituer une option, sous certaines conditions, chez des patients pour lesquels il n'existe pas d'alternatives. De plus, le CHMP estime qu'il n'est pas

prouvé que le ranélate de strontium provoque des problèmes cardio-vasculaires chez les patients ne présentant pas de maladies cardio-vasculaires. Les mesures restrictives proposées par le CHMP sont les suivantes :

- Le ranélate de strontium doit être réservé au traitement de l'ostéoporose sévère chez les hommes et les femmes ménopausées à risque élevé de fracture, et ce lorsque d'autres traitements contre l'ostéoporose sont contre-indiqués ou non tolérés.
- Le ranélate de strontium ne peut pas être utilisé chez les patients présentant ou ayant des antécédents de cardiopathies ischémiques, d'artériopathies périphériques, de maladies vasculaires cérébrales, ni chez les patients présentant une hypertension non contrôlée.
- Les patients sous ranélate de strontium doivent être évalués tous les 6 à 12 mois, et le traitement doit être interrompu si le patient développe des problèmes cardio-vasculaires, ou en cas d'hypertension non contrôlée.

Cet avis doit encore être ratifié par la Commission européenne; ensuite, il sera contraignant dans tous les Etats membres ([28.02.2014 – CBIP](#)).

- **▼Eptotermine alfa** (en Belgique : OSIGRAFT®): **nouvelle spécialité**
L'éptotermine alfa est une protéine inductrice de tissu osseux utilisée en chirurgie orthopédique dans le traitement de fractures non consolidées du tibia ([11.2013 - CBIP](#)).
- **▼Bazédoxifène** (en Belgique : CONBRIZA®): **nouvelle spécialité**
Le bazédoxifène est un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes, il est proposé dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique. Comme le raloxifène, le bazédoxifène a un effet agoniste sur les récepteurs aux estrogènes du squelette et du foie, et un effet antagoniste sur les récepteurs aux estrogènes du sein et de l'utérus. Les effets indésirables du bazédoxifène sont comparables à ceux du raloxifène et consistent surtout en des bouffées de chaleur, des crampes musculaires au niveau des jambes et un risque accru de thromboembolies veineuses ([10.2013 – CBIP](#)).
- **Colchicine** (en Belgique : COLCHICINE OPOCALCIUM®): **importance du respect des règles de bon usage**
La colchicine est un médicament à marge thérapeutique étroite, ce qui signifie que la différence entre sa dose toxique et sa dose thérapeutique est faible. Toute variation de sa concentration dans l'organisme peut ainsi entraîner des effets indésirables potentiellement graves ou d'évolution fatale. C'est pourquoi il est primordial de surveiller la survenue de diarrhées puisqu'elles peuvent constituer un premier signe de surdosage. La survenue, en France, de nouveaux cas de décès de patients traités par colchicine a conduit l'ANSM à rappeler l'importance du respect des règles de bon usage de la colchicine, notamment en termes de contre-indications et de mises en garde spéciales et précautions d'emploi ([16.12.2013 – ANSM](#)). D'autre part, nous rappelons également le risque d'interactions médicamenteuses, notamment avec les inhibiteurs du CYP 3A4 ou de la glycoprotéine-P. Ce risque, dont l'issue peut potentiellement être grave, voire fatale, a été mentionné en novembre 2009 dans les Folia Pharmacotherapeutica du CBIP ([11.2009 – CBIP](#)) ; le RCP et la notice de la COLCHICINE OPOCALCIUM® sont en cours de révision.
- **Tériparatide** (en Belgique : FORSTEO®) : **signal de choc anaphylactique**
Le PRAC a analysé les dix cas rapportés de choc anaphylactique survenu suite à l'administration de FORSTEO® ; treize cas de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes ont en outre été identifiés dans la base de données de l'EMA (EudraVigilance). Des événements allergiques (dyspnée aiguë, œdème oro/facial, urticaire généralisé, douleur thoracique, œdème – principalement périphérique) survenant rapidement après l'injection ont été rapportés pour le tériparatide ; ils étaient déjà mentionnés dans le RCP et la notice du médicament mais l'anaphylaxie n'était jusqu'à présent pas décrite. Le PRAC a décidé que l'anaphylaxie devait être mentionnée comme un effet indésirable potentiel dans le RCP et la notice du tériparatide ([04-07.11.2013 – Minutes PRAC](#)).
- **Léflunomide** (en Belgique : ARAVA® et « génériques ») : **signal de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques** (DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
Le PRAC a étudié les cas rapportés de suspicion de DRESS et a reconnu que certains, y compris des cas de la littérature, présentaient une relation temporelle plausible avec le traitement par le

léflunomide. Le PRAC a noté que les effets cutanés du léflunomide avaient été observés dans des études animales ainsi que dans des essais cliniques, 33% des événements indésirables rapportés concernaient la peau ou le tissu sous-cutané. Depuis la mise sur le marché de l'ARAVA®, d'autres réactions cutanées ou sous-cutanées graves, telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et l'érythème multiforme, ont été rapportées. Le PRAC a dès lors conclu qu'une association causale entre le léflunomide et le DRESS ne pouvait être exclue et que cette information devait être mentionnée dans le RCP et la notice des médicaments contenant du léflunomide ([04-07.11.2013 – Minutes PRAC](#)).

- **Bisphosphonates et vision trouble**

Le Lareb a reçu vingt notifications de vision trouble associées à la prise de bisphosphonates. La base de données de l'OMS (Vigibase) et de l'EMA (EudraVigilance) contiennent plus de 600 rapports de vision trouble lors de la prise de bisphosphonates. Dans certains cas, une médication concomitante peut être un facteur confondant pour l'établissement d'un lien de causalité. Cependant, la description détaillée de l'apparition de la vision trouble et quatre cas présentant un rechallenge positif (réapparition de l'effet indésirable suite à la réadministration du médicament) sont des indicateurs puissants d'une association avec les bisphosphonates. Des cas de vision trouble sont également décrits dans la littérature lors de l'utilisation de bisphosphonates. Les bisphosphonates sont connus pour être associés à des effets indésirables oculaires inflammatoires, tels que conjonctivite, uvéite et épisclérite. La vision trouble peut être un symptôme de telles réactions. Une réaction inflammatoire n'a été mentionnée que dans un des vingt cas rapportés au Lareb. Cela indique qu'il devrait exister un autre mécanisme sous-jacent pouvant expliquer la vision trouble. Des études plus approfondies sont recommandées ([18.07.2013 – Lareb](#)).

Système nerveux

- **Méthylphénidate utilisé dans le trouble de l'hyperactivité avec déficit de l'attention (TDAH) (en Belgique : RILATINE® et CONCERTA®) : risque de priapisme**

La FDA signale de rares cas d'érections prolongées et parfois douloureuses (priapisme) associés au méthylphénidate utilisé pour traiter le trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (TDAH). S'il n'est pas traité immédiatement, le priapisme peut conduire à des dommages permanents du pénis. Il peut survenir chez les hommes de tout âge. Un autre médicament pour le TDAH, Strattera® (atomoxétine), a également été associé à un risque de priapisme chez les enfants, les adolescents et les adultes. Bien que les informations disponibles à ce sujet soient limitées, le priapisme semble être plus fréquent chez les patients prenant l'atomoxétine que chez ceux traités par du méthylphénidate. Les professionnels de la santé devraient discuter avec les patients de sexe masculin (et/ ou les parents du patient) afin de s'assurer qu'ils connaissent les signes et symptômes du priapisme et souligner la nécessité d'un traitement médical immédiat si cela se produit. Les jeunes garçons qui n'ont pas encore atteint la puberté, en particulier, peuvent ne pas reconnaître le problème ou être gênés d'en parler ([17.12.2013 – FDA](#)).

- **Lamotrigine (en Belgique : LAMICTAL®, LAMBIPOL® et « génériques ») : signal de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse**

Au cours des activités de routine de détection de signaux, un signal de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) a été identifié par le Pays-Bas, sur base de plusieurs rapports extraits d'EudraVigilance et soutenus par huit articles publiés depuis 2012 concernant cette association potentielle. Le PRAC a examiné les cas présumés de DRESS et a également noté que d'autres réactions cutanées graves ont été déjà incluses dans la notice et le RCP des produits contenant la lamotrigine lors de précédentes mises à jour. Depuis la dernière mise à jour, le diagnostic clinique du DRESS a progressé et un grand nombre de cas a été progressivement ajouté dans EudraVigilance. Le PRAC a dès lors confirmé que sur base des informations contenues dans les rapports et dans la littérature, le traitement par lamotrigine peut être associé au développement d'un DRESS. Par conséquent, il serait approprié d'inclure le DRESS comme effet indésirable dans la notice et le RCP des produits ([02-05.12.2013 – Minutes PRAC](#)).

- **Lévétiracetam (en Belgique : KEPPRA®) : signal d'hyponatrémie et syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)**

Si le PRAC a estimé, lors de sa réunion de juillet 2013, que l'information actuellement disponible était insuffisante pour montrer un lien de causalité entre le lévétiracétam et SIADH, il a noté que deux rapports de cas publiés démontraient une relation de causalité probable entre l'utilisation du lévétiracétam et l'hyponatrémie. Etant donné que cet aspect n'était pas couvert par le rapport fourni par le titulaire de l'AMM, le PRAC a estimé qu'il était nécessaire d'obtenir davantage d'informations afin de permettre une évaluation du signal ([08-11.07.2013 – Minutes PRAC](#)). Le PRAC a examiné les conclusions de l'évaluation des données supplémentaires et l'examen des cas spontanés post-commercialisation d'hyponatrémie qui avait permis la mise en évidence de deux cas notifiés avec un rechallenge positif (réapparition de l'effet indésirable suite à la réadministration du médicament). En dépit de quelques facteurs de confusion et / ou d'informations manquantes dans ces deux cas, les dechallenge positifs (disparition ou amélioration de l'effet indésirable après l'arrêt du médicament) et rechallenge positifs observés renforcent le signal de l'hyponatrémie induite par lévétiracétam. L'analyse des données disponibles ne suggère pas que des interactions médicamenteuses entre le lévétiracétam et d'autres médicaments antiépileptiques puissent avoir joué un rôle dans le développement de l'hyponatrémie. Par conséquent, le PRAC recommande que les notices et le RCP du produit soient mis à jour pour tenir compte de ces conclusions ([04-07.11.2013 – Minutes PRAC](#)).

- **Valproate** (en Belgique : DEPAKINE®, CONVULEX® et « génériques ») et des substances apparentées: réévaluation

L'augmentation du risque de malformations congénitales associé à l'utilisation de médicaments anti-épileptiques chez les femmes enceintes et le risque plus élevés de certaines malformations congénitales associé aux médicaments à base de valproate par comparaison aux autres médicaments anti-épileptiques sont connus depuis un certain temps. Il est également connu qu'un retard de développement peut être observé chez les enfants nés de femmes traitées par des médicaments à base de valproate durant la grossesse. Dans l'Union européenne (UE), les RCP et notices des médicaments à base de valproate contiennent des informations sur les risques liés à leur utilisation pendant la grossesse. La réévaluation des médicaments à base de valproate a été demandée par la MHRA suite à la publication de nouvelles études suggérant que chez certains enfants des problèmes de développement, pouvant inclure l'autisme, peuvent également survenir. La MHRA a également noté qu'il était nécessaire de mettre à jour les RCP et les notices de ces médicaments, afin de les mettre en conformité avec les données actuelles. L'EMA va réévaluer les données disponibles sur les bénéfices et les risques du valproate et des substances apparentées et elle émettra un avis sur l'utilisation de ces médicaments chez les femmes enceintes ([22.10.2013-afmps](#), [7-10.10.2013 – Minutes PRAC](#)).

- **Agomélatine** (en Belgique : VALDOXAN®) : nouvelle contre-indication et rappel de l'importance du contrôle de la fonction hépatique

En octobre 2012, une DHPC a été envoyée aux professionnels de la santé afin d'informer du risque d'hépatotoxicité lié à l'agomélatine et de souligner l'importance du contrôle de la fonction hépatique ([17.01.2013 – Vignews](#)). Une nouvelle lettre est envoyée afin de rappeler ce risque et d'informer les professionnels de la santé des nouvelles recommandations sur l'utilisation de ce produit, étant donné que des cas additionnels d'effets indésirables hépatiques graves ont été rapportés. L'agomélatine est contre-indiquée chez les patients présentant des transaminases dépassant 3 fois la limite supérieure des valeurs normales. Il est rappelé aux prescripteurs d'effectuer un contrôle de la fonction hépatique chez tous les patients traités par ce produit et d'arrêter le traitement chez ceux présentant des symptômes ou des signes de lésion hépatique. Aucun effet bénéfique significatif n'ayant été documenté chez les sujets âgés de 75 ans et plus, l'agomélatine ne peut donc pas être utilisée chez les patients de cette tranche d'âge. Les patients doivent être informés des symptômes d'une éventuelle lésion hépatique, et doivent être avertis d'arrêter immédiatement le traitement et consulter d'urgence un médecin dès l'apparition de ces symptômes ([14.10.2013 –DHPC](#)).

- **Rispéridone** (en Belgique : RISPERDAL® et « génériques ») et **palipéridone** (en Belgique : INVEGA® et XEPLION®) : risque de *syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP)* chez les patients subissant une chirurgie de la cataracte

Il existe un risque de syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) pendant les chirurgies de la cataracte ainsi que des complications oculaires liées pendant et après l'opération chez les patients traités par la rispéridone, par la palipéridone ou par le palmitate de palipéridone. Le SIHP étant associé à un taux accru de complications opératoires de la cataracte, les patients recevant ou ayant reçu un traitement par ces médicaments doivent être questionnés lors de la consultation préopératoire

sur leurs antécédents médicamenteux. Les chirurgiens doivent aborder l'opération avec prudence et prendre les mesures nécessaires en cas de SIHP suspecté, afin de prévenir un prolapsus de l'iris pendant la chirurgie de la cataracte. La notice et le RCP des produits concernés sont en cours de mise à jour ([04.10.2013 – DHPC](#)).

- **Bromocriptine** (en Belgique : PARLODEL®) : réévaluation de la balance bénéfices/ risques
En 2012, suite à des signalements d'effets indésirables graves cardiovasculaires (notamment accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde et hypertension artérielle) et neuropsychiatriques (convulsions, hallucinations, confusion mentale), l'ANSM a initié une réévaluation de la balance bénéfices/ risques des médicaments à base de bromocriptine utilisés chez des femmes prenant l'un de ces médicaments pour prévenir ou interrompre la lactation après un accouchement ou une interruption de grossesse. Ces effets indésirables sont connus et mentionnés dans le RCP et la notice des médicaments concernés, avec notamment la présence de contre-indications et de précautions d'emploi ayant pour but de sécuriser l'utilisation de la bromocriptine dans cette indication. Malgré ces mises en garde, la réévaluation a confirmé la persistance de ces effets indésirables graves, souvent associés à une utilisation non conforme au RCP ou à la notice des médicaments à base de bromocriptine (notamment non respect de la posologie ou des contre-indications). Par conséquent, en juillet 2013, l'ANSM a porté ce dossier au niveau européen ([25.07.2013 – ANSM](#)). Suite à cela, le PRAC a initié une réévaluation de la balance bénéfices/ risques de ces médicaments ([02-05.09.2013 – Minutes PRAC](#)).
- **Trazodone** (en Belgique : TRAZOLAN®, NESTROLAN®, et « génériques ») et *incontinence urinaire*
En mars 2013, la base de données du Lareb contenait 3 rapports d'incontinence urinaire associés à l'utilisation de la trazodone. Cette association est présente de façon disproportionnée et pour chacun de ces 3 cas, l'arrêt du traitement par trazodone a été suivi par un arrêt rapide de l'effet indésirable (dechallenge positif). L'occurrence disproportionnée dans les bases de données de l'OMS et de l'EMA (EudraVigilance) soutient également le lien causal entre l'incontinence (urinaire) et la trazodone. Cet effet indésirable n'est pas spécifiquement mentionné dans le RCP des produits concernés dans lequel seuls les troubles de la miction sont décrits. Le RCP recommande en outre de suivre une posologie bien déterminée et d'exercer une surveillance régulière chez les patients présentant des troubles de la miction bien que ces troubles ne soient pas susceptibles d'apparaître en raison de l'effet anticholinergique mineur de la trazodone. Le RCP américain mentionne quant à lui l'incontinence urinaire parmi les effets indésirables rares. Le mécanisme par lequel la trazodone induirait une incontinence urinaire peut s'expliquer par un effet agoniste sur les récepteurs 5HT4 du dôme de la vessie. Cette activation provoque la contraction de la vessie. Les effets anticholinergiques et l'inhibition de la reprise de la sérotonine dans le système nerveux central pourraient également conduire à une incontinence urinaire. La somnolence et l'effet sédatif associés à la trazodone pourraient de plus contribuer à cet effet indésirable. Le Lareb estime donc que, bien que des facteurs confondants tels l'indication, la comédication et l'histoire médicale des patients ne puissent être exclus, la présence disproportionnée de cette association dans les bases de données du Lareb, de l'OMS et de l'EMA, la mention de cet effet indésirable dans le RCP américain, et l'observation de dechallenge positif (disparition ou amélioration de l'effet indésirable après l'arrêt du médicament) pour chaque cas suggèrent un rôle causal de la trazodone dans l'occurrence de l'incontinence urinaire ([18.07.2013 - Lareb](#)).
- **Gabapentine** (en Belgique : NEURONTIN® et « génériques ») et *hypoglycémie sévère*
En janvier 2013, la base de données du Lareb contenait 6 rapports de diminution du glucose sanguin ou d'hypoglycémie sévère associés à la gabapentine. Cependant, quelques facteurs confondants sont à prendre en compte lors de l'analyse de ces rapports. La base de données de l'OMS contient quant à elle 150 rapports dont près de 50% concernent des patients sans antécédents de traitement de médicaments hypoglycémisants. Certains rapports du Lareb et de la base de données de l'OMS présentent un dechallenge positif (disparition ou amélioration de l'effet indésirable après l'arrêt du médicament) ce qui soutient cette association. La gabapentine a des propriétés pharmacologiques qui augmentent la libération d'insuline par le renforcement des canaux Ca²⁺ voltage-dépendant ou comme un agoniste du récepteur GABAA. Le Lareb estime que l'hypoglycémie sévère ainsi que l'hypoglycémie chez les patients diabétiques et non diabétiques devraient être mentionnées dans les RCP et les notices des produits contenant de la gabapentine ([16.05.2013 – Lareb](#)).
- **Zolpidem** (en Belgique : STILNOCT® et "génériques") : réévaluation de la balance bénéfices/ risques

Dans l'UE, un avertissement par rapport au risque de somnolence, en particulier chez les patients ne dormant pas suffisamment longtemps après la prise d'un tel médicament figure dans le RCP et la notice des médicaments contenant du zolpidem. En juin 2013, le PRAC a analysé les informations provenant de rapports au sujet de problèmes de conduite et d'accidents de la route chez les patients traités par ces médicaments et a estimé qu'aucun changement dans le RCP et la notice des médicaments concernés n'était justifié. Suite à une demande de l'Agence italienne du médicament (AIFA : Agenzia Italiana del Farmaco), le PRAC a estimé qu'une réévaluation plus approfondie et une analyse de données supplémentaires sur les avantages et les risques du zolpidem, notamment des données relatives à son efficacité à faibles doses, étaient nécessaires afin de déterminer si des modifications devaient être apportées aux AMM des médicaments contenant du zolpidem dans l'UE ([12.07.2013 – afmps](#); [08-11.07.2013 – Minutes PRAC](#)). Lors de sa réunion de mars 2014, le PRAC a formulé ses recommandations sur le zolpidem. Il recommande à présent d'apporter des modifications au RCP et à la notice du zolpidem, parmi lesquelles une mise en exergue des risques d'altération de la capacité de conduire et d'altération de la vigilance, et un renforcement des mises en garde et précautions, dans le but de minimiser ces risques. Le PRAC considère que la dose quotidienne recommandée de zolpidem doit être maintenue à 10 mg, et que cette dose ne peut pas être dépassée. Les patients doivent prendre la dose efficace la plus faible, en une seule prise juste avant le coucher, et une nouvelle dose du médicament ne peut pas être reprise durant la même nuit. Chez les patients âgés, de même que chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique, la dose recommandée de zolpidem est maintenue à 5 mg par jour. En outre, il est recommandé de ne pas conduire et de ne pas accomplir des activités qui requièrent de la vigilance jusqu'à 8 heures après la prise de zolpidem. Le zolpidem ne peut pas être pris en même temps que d'autres médicaments ayant un effet sur le système nerveux central, ou que de l'alcool ou d'autres substances affectant les facultés mentales. Pour rappel, comme pour tous les hypnotiques, une utilisation à long terme du zolpidem n'est pas recommandée. Le traitement doit être aussi court que possible. En général, la durée du traitement varie de quelques jours à 2 semaines avec un maximum de 4 semaines, y compris la période de sevrage. ([07.03.2014 – afmps](#)).

Infections

- **▼Ceftaroline fosamil (en Belgique : ZINFORO®) : nouvelle spécialité**
Le ceftaroline fosamil est la prodrogue de la ceftaroline; il est proposé dans le traitement en milieu hospitalier des pneumonies acquises en communauté et des infections graves de la peau et des tissus mous. Les effets indésirables de la ceftaroline sont ceux des céphalosporines (surtout réactions allergiques, troubles digestifs, troubles hématologiques, troubles rénaux). La ceftaroline est principalement éliminée par voie rénale, et son utilisation est déconseillée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère. La ceftaroline expose à des interactions pharmacodynamiques avec des médicaments ayant aussi une toxicité rénale tels que les aminoglycosides, les diurétiques de l'anse. Il n'est pas prouvé que la ceftaroline soit plus efficace que les autres antibiotiques auxquels elle a été comparée tant dans les pneumonies acquises en communauté que dans les infections de la peau et des tissus mous. La ceftaroline n'est donc pas un antibiotique de premier choix mais peut être une alternative en cas d'échec à d'autres antibiotiques ([12.2013 – CBIP](#)).
- **▼Rifaximine (en Belgique : TARGAXAN®) : nouvelle spécialité**
La rifaximine est un antibiotique de la famille des rifamycines; elle est proposée en prévention des récurrences d'épisodes d'encéphalopathie hépatique chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique chronique. Les principaux effets indésirables de la rifaximine consistent en un œdème périphérique, une ascite, une anémie, des arthralgies, de la fièvre et des vertiges. Des cas de diarrhée à *Clostridium difficile* ont également été décrits. ([09.2013 – CBIP](#)).
- **Méfloquine (en Belgique : LARIAM®) et effets indésirables vestibulaires**
Outre les effets indésirables psychiatriques bien connus, on a décrit, pour la méfloquine, des effets indésirables d'origine vestibulaire, tels que des vertiges, des troubles de l'équilibre et des acouphènes. Ces effets indésirables neurologiques apparaissent généralement peu de temps après le début du traitement par la méfloquine (parfois après une ou deux doses) et persistent parfois des mois voire des années après l'arrêt de la méfloquine ou semblent irréversibles. Chez la plupart des patients, ces troubles vestibulaires sont accompagnés d'effets indésirables psychiatriques ([11.2013 – CBIP](#)).

- **Méfloquine** (en Belgique : LARIAM®) : matériel éducationnel
 L'afmps a assorti l'AMM du LARIAM de certaines conditions, dont l'envoi aux Professionnels de la Santé d'une communication (DHPC – Direct Healthcare Professionals Communication) accompagnée de matériel éducationnel (Guide pour les Professionnels de la Santé, check-list pour le prescripteur de méfloquine et carte de surveillance pour le patient). La DHPC rappelle les principaux effets indésirables associés à la méfloquine et mentionne également les différents moyens pour commander des exemplaires supplémentaires de matériel éducationnel ([10.2013 – DHPC](#)).
- **Doxycycline** (en Belgique : VIBRATAB®, DOXYLETS®, DOXYTAB® et « génériques ») et *photo-onycholyse*
 Le Lareb a reçu douze notifications de photo-onycholyse associées à la prise de doxycycline. Le PRAC a évalué les informations liées à ces notifications et a noté que dans la majorité des cas, la doxycycline était le seul médicament suspecté. La photosensibilité est un effet indésirable connu de la doxycycline. Il y a moins de mélanine au niveau du lit de l'ongle et la protection aux ultra-violet y est moindre. Le RCP et la notice des médicaments contenant de la doxycycline devront dès lors être mis à jour de façon à mentionner le risque de photo-onycholyse ([07-10.10.2013 – Minutes PRAC](#) et [16.05.2013 - Lareb](#)).
- **Doxycycline** (en Belgique : VIBRATAB®, DOXYLETS®, DOXYTAB® et « génériques ») et *paresthésie*
 Le Lareb a reçu dix notifications de paresthésie associées à la prise de doxycycline. Un dechallenge positif a été décrit dans cinq de ces cas. En Australie et en Nouvelle-Zélande, la paresthésie est mentionnée comme effet indésirable dans les RCP et les notices des spécialités contenant de la doxycycline. La base de données du Lareb ne permet pas d'établir une association entre la paresthésie et la doxycycline statistiquement significative, au contraire des bases de données de l'OMS et de l'EMA (EudraVigilance). Dans la plupart des cas néerlandais, les patients prenaient de la doxycycline pour traiter une maladie de Lyme, ceci peut indiquer que la paresthésie ait un effet dose-dépendant car les doses utilisées pour cette indication sont plus élevées. Bien que la maladie de Lyme, pour laquelle la doxycycline est prescrite, puisse elle-même causer des troubles nerveux périphériques lorsqu'elle atteint le stade disséminé, les cas du Lareb supportés par les données de l'OMS et d'EudraVigilance suggèrent que la doxycycline pourrait jouer un rôle dans l'occurrence de la paresthésie ([16.05.2013 - Lareb](#)).
- **Chloroquine** (en Belgique : NIVAQUINE®) et **hydroxychloroquine** (en Belgique : PLAQUENIL®) : *signal d'hypoglycémie*
 Le PRAC a été informé qu'en Irlande, suite à une évaluation nationale d'un PSUR (Periodic Safety Update Report) du PLAQUENIL®, le risque d'hypoglycémie serait mentionné dans le RCP et la notice de ce médicament. Le PRAC a examiné les cas d'hypoglycémie associés à la prise de chloroquine et d'hydroxychloroquine et a conclu que, compte-tenu du mécanisme d'action décrit dans la littérature, le risque d'hypoglycémie ne doit pas être restreint à l'hydroxychloroquine et doit être considéré comme un effet de classe. Dès lors, le PRAC a décidé que le RCP et la notice des médicaments contenant de la chloroquine ou de l'hydroxychloroquine devront être mis à jour de façon à mentionner le risque d'hypoglycémie ([02-05.09.2013 – Minutes PRAC](#)).
- **Lopinavir/ritonavir** (en Belgique : KALETRA®) et autres inhibiteurs de la protéase : *signal de sédation majeure due à l'interaction avec la quétiapine* (en Belgique : SEROQUEL® et « génériques »)
 En juillet 2013, le PRAC a examiné le cas rapporté de sédation majeure menant à un coma profond chez un patient sous quétiapine et traité par lopinavir/ritonavir et emtricitabine/tenofovir dans le cadre d'une prophylaxie HIV post-exposition. Cette interaction médicamenteuse est considérée comme étant due à une exposition accrue à la quétiapine causée par une inhibition du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) par lopinavir/ritonavir. L'usage concomitant avec des inhibiteurs de la protéase est explicitement contre-indiqué dans le RCP et la notice des médicaments contenant de la quétiapine, en raison du risque d'exposition accrue à la quétiapine. Le RCP et la notice des médicaments contenant l'association lopinavir/ritonavir ne mentionne pas la contre-indication mais rapporte que les médicaments dont la clairance est fortement dépendante du cytochrome P450 3A (CYP3A) et pour lesquels une augmentation des concentrations plasmatiques est associée à des événements graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital ne devraient pas être co-administrés. Le PRAC a conclu que l'interaction avec la quétiapine et la contre-indication devaient être mentionnées dans le RCP et la notice des médicaments

contenant l'association lopinavir/ritonavir ou tout autre inhibiteur de la protéase ([07-10.10.2013 – Minutes PRAC](#)).

Suite cette recommandation du PRAC, les détenteurs de l'AMM du VICTRELIS® (bocéprévir) et du CRIXIVAN® (indinavir) ont fourni une justification pour ne pas inclure cette contreindication dans le RCP et la notice de ces médicaments, faisant valoir qu'aucun cas d'interaction médicamenteuse avec la quétiapine n'avait été rapporté pour le bocéprévir et l'indinavir. Le PRAC a examiné cette justification et a conclu qu'il n'y avait pas de raison de distinguer ces principes actifs des autres inhibiteurs de la protéase en ce qui concerne cette interaction. Le PRAC a rappelé que l'interaction et la contreindication sont déjà mentionnées dans le RCP et la notice des médicaments contenant de la quétiapine et devraient également être clairement reflétées dans le RCP et la notice de tous les inhibiteurs de la protéase ([07-10.10.2013 – Minutes PRAC](#)).

- **Nitrofurantoïne** (en Belgique : FURADANTINE MC®) et rappel des précautions d'utilisation, spécialement chez les patients (âgés) insuffisants rénaux

La MHRA a publié un rappel des précautions d'utilisation de la nitrofurantoïne suite à la réception, depuis janvier 2012, de onze notifications de patients insuffisants rénaux à qui de la nitrofurantoïne a été prescrite. Chez certains de ces patients, cette utilisation s'est traduite par un échec thérapeutique. La nitrofurantoïne est un antibactérien utilisé par voie orale dans le traitement des infections urinaires. L'efficacité antibactérienne dépend de la sécrétion rénale de la nitrofurantoïne dans le tractus urinaire. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, la sécrétion rénale de la nitrofurantoïne est réduite, cela peut résulter en un échec thérapeutique. La nitrofurantoïne est pour cette raison contreindiquée chez les patients ayant une clairance à la créatinine <60 ml/min. La MHRA recommande aux professionnels de la santé d'être attentifs à la fonction rénale des patients lorsque de la nitrofurantoïne leur est prescrite, en particulier chez les sujets âgés ([08.2013 - MHRA](#)).

- **Fluoroquinolones et dommages nerveux permanents**

Aux Etats-Unis, les RCP et les notices des médicaments contenant une fluoroquinolone ont été mis à jour afin de mieux décrire l'effet indésirable grave de neuropathie périphérique. Ces dommages nerveux graves potentiellement causés par des fluoroquinolones peuvent survenir rapidement après l'initiation du traitement (oral ou injectable) et peuvent être permanents. Si un patient développe des symptômes d'une neuropathie périphérique, la prise de fluoroquinolone devrait être arrêtée, et le patient devrait être traité par un antibactérien d'une autre classe, sauf si les bénéfices attendus par la poursuite du traitement dépassent les risques. La neuropathie périphérique est un trouble neurologique qui peut apparaître au niveau des bras ou des jambes. Les symptômes incluent de la douleur, une sensation de brûlure, des fourmillements, un engourdissement, de la faiblesse, ou une modification dans la sensation du toucher, de la douleur ou de la température ; le sens de la position du corps peut également être altéré ([15.08.2013 – FDA](#)).

- **Kétoconazole** : suspension des autorisations de mise sur le marché des formes orales

Le CHMP de l'EMA recommande la suspension de toutes les AMM des médicaments à base de kétoconazole par voie orale dans l'Union européenne. Après évaluation des données disponibles, le CHMP estime que, bien que les lésions du foie comme l'hépatite soient un effet indésirable connu des médicaments antifongiques, l'incidence et la gravité des lésions hépatiques associées au kétoconazole par voie orale sont plus élevées qu'avec d'autres antifongiques. Le CHMP constate que les lésions hépatiques rapportées se produisent peu de temps après le début du traitement aux doses recommandées, et qu'il n'est pas possible d'identifier des mesures pour réduire les risques. Le CHMP souligne également que le bénéfice clinique du kétoconazole par voie orale est incertain. De plus, les données sur son efficacité sont limitées et ne répondent pas aux normes actuelles. Enfin, des traitements alternatifs sont disponibles. Le CHMP estime dès lors que les bénéfices ne l'emportent pas sur les risques. Les formulations topiques de kétoconazole (tels que les crèmes, les onguents et les shampooings) peuvent continuer à être utilisées puisque la quantité de kétoconazole absorbée dans l'organisme avec ces formulations est très faible ([02.08.2013 – afmps et 19.08.2013 – DHPC](#)).

Immunité

- Inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha **adalimumab** (en Belgique : HUMIRA®) et **étanercept** (en Belgique : ENBREL®) : signal de *dermatomyosite*

Lors de sa réunion de septembre 2012, suite à l'évaluation des cas de dermatomyosite associés à l'adalimumab, le PRAC a recommandé que l'EMA examine les cas de dermatomyosite en association avec des substances pharmacologiquement liées à l'adalimumab présents dans la base de données européenne EudraVigilance et de faire rapport au PRAC ([03-05.09.2013 – Minutes PRAC](#)). En novembre 2012, le PRAC, après révision de l'analyse cumulative effectuée par le titulaire de l'AMM, a recommandé que la notice et le RCP des produits contenant de l'adalimumab soient renforcés afin d'y inclure la dermatomyosite ainsi que l'aggravation des symptômes de la dermatomyosite. Le secrétariat de l'EMA a informé le PRAC que la recherche préliminaire dans EudraVigilance n'a pas révélé de cas pour golimumab et certolizumab, tandis qu'un certain nombre de rapports ont été retrouvés pour l'éтанercept. Le PRAC a conclu que ces cas doivent encore être évalués. ([26-29.11.2012 – Minutes PRAC](#)). En janvier 2013, après examen des cas signalés, le PRAC a conclu que, dans certains cas, une association de cause à effet ne peut être exclue. Compte tenu de cette conclusion ainsi que des recommandations précédentes pour d'autres inhibiteurs de facteur de nécrose tumorale (TNF α) (adalimumab et l'infliximab), le PRAC a convenu qu'une enquête plus approfondie du signal était justifiée ([07-10.01.2013 – Minutes PRAC](#)). En juin 2013, le PRAC a convenu que l'examen des conclusions de l'analyse cumulative soumise par le MAH justifie une mise à jour des RCP et notices des produits contenant de l'éтанercept tel que cela avait été fait pour l'adalimumab ([10-13.06.2013 – Minutes PRAC](#)).

- **Immunisation des prématurés (en Belgique : INFANRIX HEXA® et PREVENAR 13®) et apnée**
Entre juin 2005 et avril 2013, le Lareb a reçu 9 rapports d'apnée et un rapport de diminution de la saturation en oxygène chez des prématurés entre 28 et 35 semaines. Pour la plupart des rapports, l'effet indésirable apparaît dans les 24 heures suivant l'immunisation. Le RCP des produits concernés (en Belgique : PREVENAR 13® et INFANRIX HEXA®, en Hollande : INFANRIX HEXA® et SYNFLORIX®) ne décrivent l'apnée infantile que chez les grands prématurés (moins de 28 semaines). Le RCP d'INFANRIX HEXA® signale de plus parmi ses mises en garde que le risque d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48-72 heures doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire. Etant donné le nombre de rapport, le Lareb estime que les RCP des produits concernés devraient mentionner l'apnée chez les enfants prématurés sans spécification de l'âge gestationnel ([18.07.2013 – Lareb](#)).
- **CERVARIX® et fatigue durable après l'immunisation**
Suite à une publication concernant le CERVARIX® dans la presse nationale des Pays-Bas, le Lareb a observé une augmentation soudaine du nombre de notifications de fatigue associés à la vaccination par CERVARIX®. Dans plus de la moitié des cas, la fatigue a duré plus de 6 mois et dans 6 cas, l'effet indésirable a conduit à l'hospitalisation de la patiente. Un des facteurs confondants importants à prendre en compte est l'âge des patientes vaccinées. La fatigue durable survient en effet chez un pourcentage considérable de jeunes filles vers 12-13 ans. Une explication possible pour la durée des plaintes pourrait être que la fatigue de courte durée, effet indésirable bien connu de l'immunisation par CERVARIX®, peut se développer en fatigue durable en raison de la présence d'autres facteurs. Afin de pouvoir confirmer ou rejeter la relation causale entre l'immunisation par CERVARIX® et la fatigue durable, le Lareb estime que des études épidémiologiques supplémentaires sont nécessaires ([18.07.2013 – Lareb](#)).

Médicaments antitumoraux

- **▼Décitabine (en Belgique : DACOGEN®) : nouvelle spécialité**
La décitabine est un analogue des pyrimidines proposé dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde chez l'adulte. Ses effets indésirables consistent essentiellement en des troubles digestifs et des troubles hématologiques (avec risque d'infections graves et de saignements) ([12.2013 - CBIP](#)).
- **▼Eribuline (en Belgique : HALAVEN®) : nouvelle spécialité**
L'éribuline est un analogue de l'halichondrine B, un antitumoral proposé dans le traitement du cancer mammaire localement avancé ou métastasé. Ses effets indésirables consistent principalement en des

troubles hématologiques (surtout neutropénie, anémie) et en des neuropathies périphériques ([11.2013 - CBIP](#)).

▪ **▼Axitinib** (en Belgique : INLYTA®) : nouvelle spécialité

L'axitinib est un inhibiteur des protéines kinases au niveau des récepteurs du facteur de croissance vasculaire (Vascular endothelial growth factor, VEGF) ; il est proposé dans le traitement du cancer du rein avancé. Les principaux effets indésirables consistent en des troubles gastro-intestinaux, des éruptions cutanées, des hémorragies, des troubles thyroïdiens, une hypertension artérielle et des accidents thromboemboliques artériels et veineux. L'axitinib est un substrat du CYP3A4 avec possibilité d'interactions pharmacocinétiques ([10.2013 – CBIP](#)).

▪ **▼Brentuximab védotine** (en Belgique : ADCETRIS®) : nouvelle spécialité

Le brentuximab védotine est un anticorps monoclonal reconnaissant l'antigène CD30 à la surface des lymphocytes et conjugué à un inhibiteur des microtubules; il est proposé dans le traitement de certains lymphomes. Ses principaux effets indésirables consistent en une leucoencéphalopathie, une neuropathie périphérique, un syndrome de Stevens-Johnson et des troubles hématologiques ([09.2013 – CBIP](#)).

▪ **▼Crizotinib** (en Belgique : XALKORI®) : nouvelle spécialité

Le crizotinib est un inhibiteur des protéines kinases ; il est proposé dans le traitement de certains cas avancés de cancer du poumon non à petites cellules. Ses principaux effets indésirables sont un allongement de l'intervalle QT, une hépatotoxicité, une pneumonie interstitielle, des troubles visuels et une neuropathie ([09.2013 – CBIP](#)).

▪ **▼Brentuximab védotine** (en Belgique : ADCETRIS®) et *toxicité pulmonaire*

Suite à une évaluation des données cumulatives sur la toxicité pulmonaire du brentuximab védotine, il a été décidé d'inclure ce risque dans les mises en garde mentionnées dans le RCP et la notice de l'ADCETRIS®. L'effet possible d'un traitement antérieur par la bléomycine dans la survenue d'une toxicité pulmonaire devrait rester sous surveillance attentive ([02-05.09.2013 – PRAC](#)).

▪ **Cétuximab** (en Belgique : ERBITUX®) et *modification de l'indication thérapeutique*

Le cétuximab est un anticorps monoclonal chimérique reconnaissant le récepteur du facteur de croissance épidermique humain ou EGFR ; il est utilisé en monothérapie ou en association à la chimiothérapie dans certains cas de carcinome colorectal métastatique (CCRm), et en association à la chimiothérapie ou la radiothérapie, dans certaines tumeurs de la tête et du cou. En ce qui concerne l'indication dans le cancer colorectal métastatique, la détermination du statut RAS (exons 2, 3 et 4 de KRAS et NRAS) de type sauvage est désormais obligatoire avant l'instauration du traitement par ERBITUX®. Des données complémentaires ont en effet démontré que le statut RAS de type sauvage défini ci-dessus est nécessaire pour que l'ERBITUX® soit actif. La preuve du statut mutationnel KRAS de type sauvage exon 2 était déjà requise avant l'instauration d'un traitement par ERBITUX®. La contre-indication concernant l'utilisation d'ERBITUX® en association avec une chimiothérapie à base d'oxaliplatine inclut désormais tous les patients atteints d'un CCRm avec RAS muté (exons 2, 3 et 4 de KRAS et NRAS) ou dont le statut RAS n'est pas connu ([01.2014 - DHPC](#)).

▪ **Capécitabine** (en Belgique : XELODA® et « génériques ») et *réactions cutanées graves*

De très rares cas de réactions cutanées graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), incluant des cas fatals, ont été rapportées chez des patients traités par XELODA®. Les professionnels de la santé doivent être attentifs au risque de telles réactions et doivent immédiatement arrêter le XELODA® si elles surviennent. XELODA® doit être définitivement arrêté chez les patients qui présentent une réaction cutanée grave pendant le traitement. Les patients doivent être informés du risque de telles réactions et de l'urgence de consulter un médecin en cas de survenue de symptômes de réactions cutanées graves ([12.2013 - DHPC](#)).

▪ **Témozolomide** (en Belgique : TEMODAL® et « génériques ») et *toxicité hépatique grave*

Des cas de lésions hépatiques, dont une insuffisance hépatique fatale, ont été rapportés chez des patients traités par le témozolomide. Une toxicité hépatique peut survenir plusieurs semaines voire plus après le début du traitement par le témozolomide, elle peut également survenir après l'arrêt du traitement. Des examens de la fonction hépatique devront être réalisés avant le début du traitement et

après chaque cycle de traitement. Chez les patients qui ont un cycle de traitement de 42 jours, les examens devront être répétés au milieu du cycle. En cas d'anomalie de la fonction hépatique, les bénéfices et les risques liés à l'initiation ou la poursuite du traitement par témozolomide devront être considérés attentivement pour chaque patient ([12.2013 - DHPC](#)).

- **Cabazitaxel** (en Belgique : JEVANA®) et risque d'erreur lors de la préparation
Suite à des cas d'erreurs lors de la reconstitution de JEVANA®, une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC) a été publiée afin de rappeler les instructions pour la préparation adéquate de ce médicament. Les erreurs de reconstitution peuvent mener à des surdosages, avec des doses administrées de 15 à 20% plus élevées que celles réellement prescrites. Les complications attendues liées au surdosage consistent en une exacerbation des réactions indésirables, telles qu'une dépression de la moelle osseuse et des troubles gastro-intestinaux ([11.2013 - DHPC](#)).
- **Rituximab** (en Belgique : MABTHERA®) et dépistage du virus de l'hépatite B avant le traitement
Il est recommandé aux professionnels de la santé de pratiquer un dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) chez *tous* les patients (et pas uniquement chez les patients à risque pour le VHB), avant l'initiation d'un traitement avec MABTHERA®. Les patients atteints d'une hépatite B ne peuvent pas être traités avec MABTHERA®. Les patients ayant une sérologie positive pour l'hépatite B, mais sans maladie active, doivent consulter un médecin spécialisé en hépatologie avant le début du traitement avec MABTHERA®. Ces patients doivent être surveillés et pris en charge conformément aux recommandations médicales locales afin de prévenir une réactivation du VHB ([11.2013 - DHPC](#)).
- **Mercaptopurine** (en Belgique : PURI-NETHOL®) et photosensibilité
Le Lareb a reçu deux rapports de réactions de photosensibilité associés à l'utilisation de la mercaptopurine. En 2008, le Lareb a rédigé un rapport concernant des réactions de photosensibilité chez des patients traités par azathioprine. La conclusion de ce rapport était que les réactions de photosensibilité peuvent être liées à l'utilisation de ce médicament. Étant donné que la mercaptopurine est un métabolite actif de l'azathioprine, il est plausible que des réactions similaires apparaissent chez des patients traités par mercaptopurine ([18.07.2013 - Lareb](#)).

Vitamines, minéraux et toniques

- **Fer intraveineux** (en Belgique : FERCAYL®, VENOFER® et INJECTAFER®) et réactions sévères d'*hypersensibilité* : nouvelles recommandations
Le CHMP a finalisé la réévaluation des médicaments contenant du fer administrés par voie intraveineuse et estime que les avantages de ces médicaments sont supérieurs à leurs risques, à condition que des mesures adéquates soient prises pour minimiser le risque de réactions allergiques par la mise en place de mesures assurant la détection précoce et la gestion efficace des réactions allergiques. Les médicaments injectables à base de fer ne devraient être administrés que dans un environnement où les moyens de réanimation sont disponibles, afin de permettre un traitement immédiat des patients développant une réaction allergique. Par ailleurs, le CHMP considérant que l'administration préalable au patient d'une petite dose d'essai n'est pas un moyen fiable de prédire la réaction du patient lorsque la dose complète lui sera administrée, la dose d'essai n'est donc plus recommandée. La prudence s'impose lors de chaque administration, même si les administrations précédentes ont été bien tolérées. Le CHMP considère également que les réactions allergiques étant particulièrement préoccupantes pendant la grossesse car elles peuvent mettre en danger à la fois la mère et l'enfant, ces médicaments ne peuvent pas être utilisés chez la femme enceinte, sauf en cas de nécessité absolue. Le traitement devrait être limité au deuxième ou troisième trimestre de grossesse, à condition que les avantages du traitement l'emportent clairement sur les risques pour le bébé à naître. Le CHMP recommande en outre d'autres mesures, telles que des réévaluations annuelles sur base des rapports de réactions allergiques et une étude pour confirmer la sécurité des médicaments contenant du fer administrés par voie intraveineuse ([17.07.2013 – afmps](#)).

Dermatologie

- ▼ **Ingénol mébutate** (en Belgique : PICATO®) : nouvelle spécialité

L'ingénol mébutate est une substance extraite de la plante *Euphorbia peplus*. Il est utilisé localement pour le traitement des kératoses actiniques chez l'adulte, son mode d'action n'est pas clairement élucidé. Le gel d'ingénol mébutate ne peut pas être appliqué sur les muqueuses ni autour des yeux ([01.2014 - CBIP](#)).

▪ **Préparations à base d'acide borique et/ou de ses dérivés : mises en garde**

L'Agence nationale française de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a publié sur son site une mise en garde concernant les risques liés à l'utilisation de préparations hospitalières, magistrales et officinales contenant de l'acide borique et/ou ses dérivés (borax).

L'ANSM rappelle aux prescripteurs, ainsi qu'aux pharmaciens officinaux et hospitaliers, le risque reprotoxique auquel exposent certaines préparations contenant de l'acide borique et/ou ses dérivés (borax). Ainsi, pour les préparations exposant à une quantité supérieure à 0,2 mg équivalent bore/kg/j (quantité de bore = 0,175 x quantité d'acide borique H_3BO_3 ; quantité de bore = 0,113 x quantité de borax $Na_2B_4O_7$), l'ANSM émet les recommandations suivantes : ne pas administrer chez la femme enceinte ou allaitante; chez la femme en âge de procréer, ces préparations peuvent être administrées sous couvert d'une contraception efficace, ininterrompue, débutant 1 mois avant le début du traitement, se poursuivant pendant toute la durée du traitement et se prolongeant 1 mois après la fin du traitement ; ne pas administrer chez l'homme au moment de la puberté.

L'ANSM rappelle également le risque de toxicité grave lié au passage systémique de bore lors de l'utilisation de préparations contenant de l'acide borique ou ses dérivés (borax) dans certaines situations. Pour cette raison, l'ANSM recommande de ne pas utiliser ces préparations chez l'enfant de moins de 30 mois, en cas d'hypersensibilité à l'acide borique et/ou ses dérivés (borax).

Afin de prévenir le risque de toxicité systémique grave, il est recommandé d'être particulièrement prudent lors d'une utilisation chez les personnes âgées et chez les insuffisants rénaux, lors d'une utilisation sur une peau lésée (enflammée ou abrasée), sur une muqueuse ou sur des plaies profondes, ainsi que lors d'une utilisation sur une grande surface.

L'arrêt du traitement doit être envisagé en cas de survenue de signes digestifs, cutanés ou neurologiques ([07.2013 - ANSM](#)).

Ophtalmologie

▪ ▼ **Ocriplasmine** (en Belgique : JETREA®) : nouvelle spécialité

L'ocriplasmine est une protéase recombinante utilisée en injection intravitréenne dans le traitement de la traction vitréo-maculaire. Ses effets indésirables consistent principalement en des troubles visuels et des hémorragies oculaires, rarement un décollement ou une déchirure de la rétine, le plus souvent dus à la procédure d'administration ([11.2013 – CBIP](#)).

▪ ▼ **Aflibercept** (en Belgique : Eylea®) : nouvelle spécialité

L'aflibercept est un inhibiteur du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF). Il est proposé en injection intravitréenne dans le traitement de la forme néovasculaire de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), tout comme le ranibizumab (en Belgique: Lucentis®) et le pegaptanib (en Belgique: Macugen®). Ses principaux effets indésirables consistent en des troubles oculaires souvent dus à la procédure d'administration (endophtalmie, décollement ou déchirure de la rétine, cataracte traumatique) et des troubles cardio-vasculaires ([09.2013 – CBIP](#)).

Oto-rhino-laryngologie

▪ **Suppor Eucalipto** : arrêt de la distribution

Suite à l'évaluation du dossier d'enregistrement de Suppor 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 Suppor 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 Suppor Eucalpto 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 Suppor Eucalpto suppositoires *bébé*, qui n'est actuellement plus sur le marché ([06.01.2014 – afmps](#)).

Médicaments divers

- **▼Tafamidis** (en Belgique: **VYNDAQEL®**): **nouvelle spécialité**
Le tafamidis est un médicament orphelin proposé dans le traitement de l'amylose à transthyréline, une maladie congénitale rare caractérisée par des dépôts de substance amyloïde, avec polyneuropathie et cardiomyopathie. Il existe très peu de données concernant son efficacité et son innocuité ([13.01.2014 – CBIP](#)).
- **NUMETZAH® 13%** : **suspension, reformulation et mesures de minimisation des risques**
Suite à plusieurs rapports d'hypermagnésémie (sans signes cliniques) chez des nouveau-nés prématurés, le PRAC a évalué les données disponibles concernant le risque d'hypermagnésémie avec les préparations de NUMETZAH® 13% et de NUMETZAH® 16% à partir d'études cliniques, de rapports de post-commercialisation et de la littérature publiée et des guidelines de traitement disponibles. Les différents intervenants ont également été invités à soumettre toutes les informations pertinentes pour appuyer l'évaluation, et le comité pédiatrique de l'EMA (PDCO : Agency's Paediatric Committee) a été consulté. Ayant pris en compte toutes ces données, et compte tenu de la teneur en magnésium de NUMETZAH®, le PRAC a conclu que l'administration du NUMETZAH® 13% pourrait conduire à un risque plus élevé d'hypermagnésémie. Il a noté en outre que ce risque est encore accru chez les nouveau-nés prématurés. Etant donné la difficulté d'identifier les symptômes d'hypermagnésémie chez les nouveau-nés prématurés, l'hypermagnésémie ne peut de plus pas être détectée avant qu'elle n'entraîne des complications graves. Par mesure de précaution, le fabricant a décidé de rappeler volontairement le NUMETZAH® 13% dans l'Union européenne. Durant cette suspension, les professionnels de la santé doivent utiliser d'autres solutions pour nutrition pouvant inclure des préparations autorisées standards ou des solutions préparées individuellement. Pour le NUMETZAH® 16%, le PRAC a conclu que, bien que la teneur en magnésium puisse aboutir à une ration de magnésium légèrement supérieure à celle proposée dans certaines guidelines, les mesures proposées, incluant la mise à jour du RCP et de la notice, ainsi que la réalisation d'une étude plus approfondie afin de mieux évaluer les taux sanguins de magnésium chez les nouveau-nés à terme et chez les enfants jusqu'à deux ans, sont suffisantes pour garantir la sécurité d'emploi de ce produit. Le RCP et la notice doivent être mis à jour en conséquence et les professionnels de la santé doivent être informés par écrit du risque potentiel d'hypermagnésémie, qui est augmenté chez les patients présentant une insuffisance rénale et ceux dont les mères ont reçu un supplément de magnésium avant l'accouchement, ainsi que des mesures à prendre pour minimiser ce risque ([12.09.2013 – afmps, DHPC](#)). Lors de sa réunion du 16-18 septembre 2013, le CMDh a approuvé par consensus les recommandations du PRAC ([23.10.2013 – afmps](#)).
- **Hydroxyéthyl amidon (HEA)** : **restriction de l'utilisation**
Suite à des études montrant un risque accru de mortalité chez les patients atteints de septicémie et un risque accru de lésion rénale nécessitant une dialyse chez les patients gravement malades après un traitement avec des solutions d'HEA, la BfArM (autorité compétente en matière de médicaments en Allemagne) a déclenché une réévaluation des solutions d'HEA. Après avoir initialement conclu de suspendre les solutions d'HEA dans toutes les populations de patients, ayant analysé et évalué de nouveaux éléments de preuve qui n'étaient pas disponibles au moment de la recommandation initiale, le PRAC a estimé qu'un groupe de patients pouvait être identifié, pour lequel le traitement avec les solutions d'HEA reste bénéfique. Le PRAC a conclu qu'il y avait une preuve évidente d'un risque accru de lésion rénale et de mortalité chez les patients gravement malades et septiques, et que par conséquent, l'HEA ne peut plus être utilisé chez ces patients. Cependant le PRAC a admis que les solutions d'HEA pouvaient continuer à être utilisées chez les patients présentant une hypovolémie provoquée par une perte aiguë de sang dans les cas où un traitement avec des solutions alternatives

de perfusion dites « cristalloïdes » seules n'est pas considéré comme suffisant. Le PRAC a reconnu la nécessité de prendre des mesures pour minimiser les risques potentiels chez ces patients et a recommandé de ne pas administrer les solutions d'HEA pendant plus de 24 heures et de surveiller la fonction rénale des patients pendant au moins 90 jours. En outre, le PRAC a demandé que des études complémentaires soient effectuées sur l'utilisation de ces médicaments chez les patients en cas de chirurgie électorale et en traumatologie ([22.10.2013 – afmps](#)). Des DHPC's ont été envoyées aux professionnels de la santé afin de les avertir de ces recommandations ([11.2013 – DHPC](#), [11.2013 – DHPC](#)).

- **Chlorure de méthylthioninium** ou bleu de méthylène (en Belgique : Proveblue®): nouvelle spécialité

Le chlorure de méthylthioninium est un antidote proposé pour le traitement symptomatique aigu de la méthémoglobinémie, un trouble hématologique rare pouvant survenir suite à un surdosage de certains médicaments ou à une intoxication par des produits chimiques. L'utilisation du bleu de méthylène (en intraveineuse lente) est réservée à l'usage hospitalier et aux situations d'urgence. Les principaux effets indésirables du bleu de méthylène consistent en des réactions anaphylactiques, nausées, vomissements, douleurs précordiales, céphalées, vertiges, de la confusion et une coloration bleu-vert des urines ([17.09.2013 – CBIP](#)).

- **Compléments alimentaires à base de levure de riz rouge** : mises en garde de l'ANSM

La levure de riz rouge contient de la monacoline K, appelée également lovastatine, possédant les caractéristiques chimiques des médicaments de la famille des statines. Au-delà d'une certaine dose, ces produits peuvent donc présenter une activité pharmacologique hypocholestérolémiante et le même risque d'effets indésirables. Aucun médicament contenant de la lovastatine n'est actuellement présent sur le marché français ou belge. Elle est toutefois commercialisée en tant que tel dans d'autres pays de l'Union européenne, ainsi qu'en Amérique du Nord. Suite à des signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à l'utilisation de ces compléments alimentaires, l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) s'est auto-saisie en septembre 2012 de l'analyse des risques éventuels liés à leur consommation. Dans l'attente des résultats de cette analyse et en raison de la similarité des effets de ces compléments alimentaires avec ceux des médicaments de la classe des statines (principalement d'ordre musculaire et hépatique), l'ANSM recommande aux patients de ne pas considérer les compléments alimentaires à base de levure de riz rouge comme une alternative à la prise en charge médicale de l'hypercholestérolémie. La prise de ces compléments alimentaires n'est pas recommandée: aux patients traités par statine du fait d'un risque de surdosage; aux patients ayant dû arrêter un traitement par statine du fait de leurs effets indésirables identiques; aux patients prenant des médicaments pouvant interagir avec les statines. Dans tous les cas, il est recommandé aux personnes qui présentent une hypercholestérolémie de consulter leur médecin traitant avant d'utiliser un complément alimentaire à base de levure de riz rouge. Par ailleurs, il semble prudent de ne pas consommer de pamplemousse (fruit ou jus) avec un complément alimentaire à base de levure de riz rouge, le pamplemousse augmentant le taux de lovastatine dans le sang et faisant courir ainsi un risque de surdosage. De même, les femmes enceintes et allaitantes devront éviter la consommation de ces compléments alimentaires à base de levure de riz rouge, du fait de la contre-indication des statines dans ce même type de situation ([14.02.2013 – ANSM](#)).

Matéiovigilance

- **Problème avec l'alarme audio des pompes "GemStar Infusion System" (Hospira)** ([26.03.2014 – afmps](#))

- **Publication d'informations de sécurité des dispositifs médicaux sur le site web de l'afmps**

Les informations de sécurité -également appelée Field Safety Notices (FSN)- sont des courriers envoyés aux professionnels de la santé par les fabricants de dispositifs médicaux, afin de les informer de risques potentiels apparus lors de l'utilisation de certains dispositifs médicaux ainsi que des mesures ou des recommandations pour limiter ces risques. Le but de ce type de communication est d'informer au mieux les professionnels de la santé afin d'améliorer la sécurité d'emploi dans le cadre du bon usage des dispositifs médicaux.

Ces informations de sécurité qui concernent les dispositifs de classe III (classe de risque la plus élevée) et AIMD (active implantable medical devices, implantables actifs) sont publiées sur le [site web de l'afmps](#).