

## Pharmacovigilance

« Pharmacovigilance active »

### Erreurs médicamenteuses : à notifier également

Une erreur médicamenteuse est une défaillance involontaire dans le processus du traitement médicamenteux qui conduit à, ou a le potentiel d'entraîner, un préjudice pour le patient. Les erreurs dans la prescription, la délivrance, le stockage, la préparation et l'administration d'un médicament sont les causes évitables les plus fréquentes d'événements indésirables et représentent une préoccupation majeure pour la santé publique.

La législation de l'Union européenne exige que des informations sur les erreurs médicamenteuses soient collectées et rapportées par le biais des systèmes nationaux de pharmacovigilance.

L'Agence européenne des médicaments (EMA, European Medicines Agency) joue un rôle de coordination et a publié, en novembre 2015, un ensemble de guides de bonnes pratiques concernant les erreurs médicamenteuses

([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/general/general\\_content\\_000570.jsp&mid=WC0b01ac0580659655](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000570.jsp&mid=WC0b01ac0580659655)).

Ces guides, qui s'adressent en premier lieu aux firmes pharmaceutiques et aux autorités sanitaires, insistent sur **l'importance de la notification d'événements survenant dans le contexte d'une erreur médicamenteuse** par les professionnels de la santé et les patients. Il est important de préciser que ces notifications d'erreurs médicamenteuses n'ont pas pour objectif de sanctionner l'auteur d'une telle erreur mais bien d'évaluer la cause de l'erreur et, si possible, la façon **d'éviter une répétition de cette erreur**.

### Comment notifier ?

Les médecins, pharmaciens, dentistes, infirmiers et accoucheurs peuvent notifier à l'afmps des effets indésirables présumés de médicaments et, donc, également des erreurs médicamenteuses, par le biais du système en ligne [www.fichejaune.be](http://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 et des erreurs médicamenteuses 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](mailto: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 rappel, le symbole ▼ (avec le lien hypertexte) est dorénavant apposé dans le vig-news lorsqu'un dossier d'activités de minimisation des risques (RMA, Risk Minimisation Activities) est disponible pour un médicament cité et ce, même si ce dossier n'est pas en relation directe avec le sujet discuté. Lorsqu'un dossier RMA est disponible pour plusieurs spécialités contenant un même principe actif, un seul symbole ▼ sera apposé.

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

---

# Pharmacovigilance

« Pharmacovigilance active »

## Sélection de communiqués récents de pharmacovigilance

---

### Système cardio-vasculaire

- **Amiodarone** (BE : CORDARONE® et « génériques ») et *pancréatite*
- **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine** et *psoriasis*

---

### Sang et coagulation

- **Nadroparine** (BE : FRAXIPARINE® et FRAXODI®) et *céphalées ou migraines*
- **Fibrinogène humain/ thrombine humaine** (BE : TACHOSIL®) et risque d'*occlusion intestinale*
- ▼**Turoctocog alfa** (BE: NOVOEIGHT®) : nouvelle spécialité
- ▼**Simoctocog alfa** (BE : NUWIQ®) : nouvelle spécialité

---

### Système gastro-intestinal

- **Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et bumétanide** (BE : BURINEX®) : *risque accru d'hypomagnésémie lors de l'usage concomitant*
- **Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)** : *signal d'interférence avec les taux de Chromogranine A*
- **Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)** et *polypes des glandes fundiques*

---

### Système respiratoire

- ▼**Uméclidinium** (BE : INCRUSE®) : nouvelle spécialité

---

### Système hormonal

- ▼**Gliflozines** (BE : canagliflozine : INVOKANA® et empagliflozine : JARDIANCE®, la dapagliflozine n'est pas commercialisée en Belgique) et *acidocétose diabétique*
- ▼**Canagliflozine en association avec metformine** (BE : VOLKANAMET®) : nouvelle spécialité
- **Insuline lispro à 200 U/ml ▼ – stylo pré-rempli** (BE : HUMALOG 200 U/ml®) : nouvelle spécialité

---

### Gynéco-obstétrique

- **Estriol vaginal** (BE: GYNOFLOR®) et *symptômes pseudo-grippaux*
- Produits d'hormonothérapie substitutive contenant des œstrogènes ou des associations oestroprogestatives et œstrogènes conjugués / bazédoxifène (BE : DUAVIVE®, non commercialisé) et risque de *cancer ovarien*
- **Levonorgestrel + éthinyloestradiol** (BE : ▼SEASONIQUE®) : nouvelle spécialité

---

### Système uro-génital

- **Oxybutinine transdermique** (BE : ▼KENTERA®) : et *troubles psychiatriques*
- Médicaments pouvant provoquer une *incontinence urinaire*

---

## Douleur et fièvre

- **Tramadol** (BE : CONTRAMAL®, DOLZAM®, TRADONAL®, TRAMIUM® et « génériques ») : cas de *dépression respiratoire* chez un enfant avec un métabolisme ultrarapide du CYP2D6
- **Fentanyl** (BE : DUROGESIC®, MATRIFEN® et « génériques ») et administration concomitante de médicaments sérotoninergiques : nouvelles mises en garde concernant un risque de *syndrome sérotoninergique*

---

## Pathologies ostéo-articulaires

- **Dibotermine alfa** (BE : INDUCTOS®) : suspension
- **Léflunomide** ▼ (BE : ARAVA® et « génériques ») : signal d'*hypertension pulmonaire*

---

## Système nerveux

- **Aripiprazole** par voie orale (BE : ABILIFY® et « génériques ») et risque de *suicide*
- **Rispéridone** par voie orale (BE : RISPERDAL® et « génériques ») : rappel des indications thérapeutiques approuvées et des conditions d'utilisation en pédiatrie
- **Aripiprazole** (BE : ABILIFY® et « génériques ») et *troubles du contrôle des impulsions*
- **Paroxétine** (BE : SEROXAT® et « génériques ») et traitement de la dépression chez l'adolescent : nouvelle analyse de l'étude « Study 329 »
- **Acide thioctique ou alpha lipoïque** (pas de médicament autorisé en Belgique) et signal de *Syndrome insulinaire auto-immun (SIA)*

---

## Infections

- ▼ **Association lédipasvir + sofosbuvir** (BE : HARVONI®) : nouvelle spécialité
- ▼ **Dasabuvir** (BE : EXVIERA®) et ▼ **association ombitasvir + paritaprévir + ritonavir** (BE : VIEKIRAX®) : *information importante concernant l'utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique de stade Child-Pugh B*
- ▼ **Siméprévir** (BE : OLYSIO®) et *décompensation et insuffisance hépatiques*
- **Posaconazole** (BE : NOXAFIL®) et *erreurs de dosage lors d'une formulation orale à l'autre*
- **Flucloxacilline** (BE : FLOXAPEN® et STAPHYCID®) et *acidose métabolique suite à une interaction avec le paracétamol*
- ▼ **Dasabuvir** (BE : EXVIERA®) : nouvelle spécialité
- ▼ **Association ombitasvir + paritaprévir + ritonavir** (BE : VIEKIRAX®) : nouvelle spécialité

---

## Immunité

- ▼ **Natalizumab** ▼ (BE : TYSABRI®) et risque de *leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP)*
- ▼ **Aprémilast** (BE : OTEZLA®) : nouvelle spécialité
- ▼ **Siltuximab** (BE : SYLVANT®) : nouvelle spécialité
- **Fingolimod** (BE : GILENYA®) et effets sur le système immunitaire
- **Mycophénolates** et risque sérieux de *téatogénicité*
- ▼ **Sécukinumab** (BE : COSENTYX®) : nouvelle spécialité
- **Diméthyl fumarate** (BE : TECFIDERA®) et risque de *leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP)*
- ▼ **Védolizumab** (BE : ENTYVIO®) : nouvelle spécialité
- **Anakinra** (BE : KINERET®) et signal de *thrombocytopénie*

---

## Médicaments antitumoraux

- **Erlotinib** (BE : TARCEVA®) : *l'indication thérapeutique du traitement de maintenance de première ligne est à présent limitée aux patients dont la tumeur présente une mutation activatrice de l'EGFR (Epidermal Growth Factor)*
- ▼ **Nintédanib** (BE : OFEV®) : nouvelle spécialité
- ▼ **Idélasib** (BE : ZYDELIG®) : nouvelle spécialité
- ▼ **Olaparib** (BE : LYNPARZA®) : nouvelle spécialité
- ▼ **Obinutuzumab** (BE : GAZYVARO®) : nouvelle spécialité
- **Thalidomide** (BE : THALIDOMIDE CELGENE®) : *la dose initiale de thalidomide, lorsqu'il est administré en association avec le melphalan, doit être réduite chez les patients âgés de plus de 75 ans*
- **Palifermine** (BE : KEPIVANCE®) et signal d'infection
- **Vemurafenib** (BE : ZELBORAF®) : *potentialisation des effets toxiques de la radiothérapie associés au Zelboraf*
- **Crizotinib** (BE : XALKORI®) : *inclusion d'une nouvelle mise en garde relative à l'insuffisance cardiaque*
- ▼ **Régorafénib** (BE : STIRVAGA®) : nouvelle spécialité
- **Oxaliplatine** (BE : ELOXATIN® et « génériques ») : augmentation du nombre de notifications de réactions indésirables

---

## Dermatologie

- **Ivermectine** (BE : SOOLANTRA®) : nouvelle spécialité

---

## Médicaments divers

- Publication en ligne du Formulaire de soins aux personnes âgées de l'asbl Farmaka
-

---

## Abréviations

**afmps** : agence fédérale des médicaments et des produits de santé  
**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché  
**ansm** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (autorité compétente en matière de médicaments en France)  
**BE** : commercialisé en Belgique  
**BPCO** : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive  
**CBIP** : Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique, ASBL  
**CgA** : Chromogranine A  
**CHMP** : Comité pour les Médicaments à usage Humain (Committee for Medicinal Products for Human Use)  
**CYP** : Cytochrome P450  
**DHPC** : Direct Healthcare Professional Communication  
**EGFR** : Epidermal Growth Factor  
**EMA** : European Medicines Agency  
**FDA** : Food and Drug Administration des Etats-Unis  
**GIST** : Gastro Intestinale Stromal Tumor  
**HLA** : Human Leukocyte Antigen  
**IECA** : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine  
**IPP** : Inhibiteur de la Pompe à Protons  
**JCV** : John Cunningham Virus  
**LAMA** : Long-Acting Muscarinic Antagonist  
**Lareb** : Centre de Pharmacovigilance des Pays-Bas  
**LEMP** : Leuco-Encéphalopathie Multifocale Progressive  
**MRS** : Maisons de Repos et de Soins  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**PRAC** : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee  
**RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit  
**RMA** : Risk Minimisation Activities  
**RMP** : Risk Management Plan  
**SAOS** : Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil  
**SGLT2** : Sodium/Glucose coTransporter 2  
**SIA** : Syndrome Insulinique Auto-Immune  
**TDH** : Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité  
**TRPM** : Transient Receptor Potential Melastatin

▼ : "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](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be).  
Si vous ne souhaitez plus recevoir ce bulletin d'information, il vous suffit d'envoyer un courriel à cette adresse.

### A propos du vig-news

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

A propos de l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé (afmps).

L'afmps est depuis le 1<sup>er</sup> 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.

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



# Pharmacovigilance

« Pharmacovigilance active »

## Sélection de communiqués récents de pharmacovigilance

---

### Système cardio-vasculaire

- **Amiodarone** (en Belgique : CORDARONE® et « génériques ») et *pancréatite*

Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) de l'Agence européenne des médicaments (EMA, European Medicines Agency) a examiné la revue cumulative des cas de pancréatite associés à l'amiodarone, ainsi que la revue de la littérature. Les rapports de cas spontanés de pancréatite sont évocateurs d'une association causale avec l'amiodarone. Deux études cas-témoins ont été récemment publiées, elles sont cohérentes dans leurs conclusions et concluent que les utilisateurs de l'amiodarone ont un risque accru de pancréatite. Après avoir examiné les données disponibles, le PRAC a convenu qu'il existe des preuves suffisantes pour soutenir une association causale entre l'amiodarone et la pancréatite/pancréatite aiguë et que le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice des médicaments qui contiennent de l'amiodarone doivent être mis à jour pour inclure ce nouvel effet indésirable ([06-09.07.2015 – PRAC](#)).

- **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)** et *psoriasis*

Le Centre néerlandais de Pharmacovigilance Lareb a reçu 25 rapports d'aggravation ou d'apparition du psoriasis en association avec l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). Les IECA sont, entre autres, utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque. Le psoriasis est une maladie fréquente, affectant 2 à 3 % de la population en Europe du Nord. A côté d'une susceptibilité génétique, les facteurs de risque possibles du psoriasis sont le stress, les infections bactériennes et virales, le tabagisme, l'obésité, l'alcool et la consommation de drogues. Bien qu'il ne soit pas facile d'établir une relation causale évidente dans une maladie fluctuante comme le psoriasis, dans 9 des 25 rapports reçus par le Lareb, les patients ont récupéré après l'arrêt de la prise de l'IECA impliqué. Le mécanisme supposé est lié au blocage de l'inactivation de la bradykinine, conduisant à des concentrations élevées de médiateurs inflammatoires. Il est important de reconnaître le rôle possible des IECA dans cette maladie (ou l'exacerbation de celle-ci) ([17.08.2015 - Lareb](#)).

---

### Sang et coagulation

- **Nadroparine** (en Belgique : FRAXIPARINE® et FRAXODI®) et *céphalées ou migraines*

Les céphalées ne sont pas reprises comme effet indésirable dans le RCP néerlandais (ou belge) des produits contenant de la nadroparine. Le Lareb a reçu 14 cas de céphalées ou de migraine associés au traitement par nadroparine. La latence rapportée varie entre 20 minutes et 3 jours. Dans la majorité des cas, l'effet indésirable est apparu dans les quelques heures suivant l'administration de la nadroparine. Pour 10 patients, les effets indésirables ont disparu après l'arrêt du traitement (dechallenge positif). Pour 6 patients, un rechallenge positif a été observé (réapparition des effets indésirables suite à la réadministration du produit). La vasodilatation induite par les héparines par le relâchement d'oxyde nitrique pourrait expliquer l'apparition des céphalées. Le Lareb estime que des recherches plus approfondies sont nécessaires afin de confirmer cette réaction indésirable possible ([04.02.2016 – Lareb](#)).

- **Fibrinogène humain/thrombine humaine** (en Belgique : TACHOSIL®) et *risque d'occlusion intestinale*

A la suite d'une publication d'un cas d'obstruction intestinale associé au TACHOSIL® et la mise en évidence de 4 cas dans la banque de données européenne EudraVigilance, un signal a été identifié par l'EMA. Une recherche approfondie a mis en évidence 6 cas. Etant donné que, pour 4 des 6 cas, la

relation causale a été considérée comme possible et que, dans 5 cas, une intervention chirurgicale a été nécessaire, le PRAC a demandé au titulaire de la mise sur le marché d'effectuer une revue cumulative des cas d'obstruction intestinale, d'obstruction de l'intestin grêle et d'iléus ([6-9.07.2015 – PRAC](#)). Après évaluation de l'ensemble des données fournies, le PRAC a marqué son accord pour l'ajout de l'obstruction gastro-intestinale dans le RMP (Risk Management Plan) comme nouveau risque important identifié et dans les sections adéquates du RCP du TACHOSIL®. Le PRAC a également recommandé au titulaire de la mise sur le marché de faire circuler une communication à l'attention des professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) ([30.11-3.12.2015 – PRAC](#)) ([01.02.2016 – DHPC version médecins](#)) ([01.02.2016 – DHPC version pharmaciens](#)).

- **▼Turoctocog alfa** (en Belgique : **NOVOEIGHT®**) : nouvelle spécialité  
Le Turoctocog alfa est un analogue biosynthétique du facteur VIII de coagulation qui a pour indication thérapeutique le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A ([01.2016 - CBIP](#)).
- **▼Simoctocog alfa** (en Belgique : **NUWIQ®**) : nouvelle spécialité  
Le Simoctocog alfa est un analogue biosynthétique du facteur VIII de coagulation qui a pour indication thérapeutique le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A ([14.10.2015 - CBIP](#)).

---

## Systeme gastro-intestinal

- **Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et bumétanide** (en Belgique : **BURINEX®**) : risque accru d'hypomagnésémie lors de l'usage concomitant  
Le Lareb a reçu 3 cas d'hospitalisation de patients pour une hypomagnésémie avec manifestations cliniques suite à l'utilisation concomitante d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) et de bumétanide. Dans les 3 cas, le bumétanide a été initié après l'IPP et tous les cas reçus concernent des patients âgés (70 ans en moyenne). La co-administration de plusieurs médicaments potentiellement hypomagnésémiant, tels que les inhibiteurs de la pompe à protons, les diurétiques de l'anse et les diurétiques thiazidiques, peut avoir un effet additif. Le mécanisme d'hypomagnésémie due à l'utilisation des IPP est mal compris, mais peut refléter l'absorption gastro-intestinale altérée du magnésium par inhibition de canaux intestinaux à cations TRPM (Transient Receptor Potential Melastatin) 6 et 7 qui sont responsables du transport actif de magnésium. La plupart des autres médicaments associés à une hypomagnésémie provoquent une perte rénale de magnésium, mais chez les patients chez lesquels une hypomagnésémie induite par un IPP est suspectée, la prise en charge du magnésium rénal est souvent préservée. Il est généralement admis que les diurétiques, en raison de l'augmentation de l'excrétion urinaire, peuvent causer une hypomagnésémie. L'ampleur et l'importance de cet effet suscite cependant la controverse depuis un certain temps. L'âge moyen des patients mentionnés dans l'article du Lareb est de 70 ans. Etant donné que les personnes âgées sont plus sujettes aux effets d'une déplétion en magnésium en raison d'un apport alimentaire insuffisant, l'âge peut être considéré comme un facteur de risque supplémentaire pour les niveaux sériques de magnésium bas. Le Lareb recommande une vigilance accrue pour les patients traités de façon concomitante par un IPP et par le bumétanide, surtout s'ils ont d'autres facteurs de risque. Aux Pays-Bas, un avertissement a été ajouté dans le RCP et la notice des médicaments concernés ([18.02.2016 – Lareb](#)). Voir aussi l'article publié dans les Folia au sujet de l'hypomagnésémie induite par les IPP ([07.2013 – CBIP](#)).
- **Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : signal d'interférence avec les taux de Chromogranine A**  
Un signal de pharmacovigilance a mis en lumière la possibilité que l'utilisation d'un IPP puisse induire une augmentation des taux de Chromogranine A (CgA). Cette protéine circulante est utilisée comme biomarqueur pour le diagnostic et la progression de différents cancers ; une « fausse » augmentation des taux de CgA suite à la prise d'IPP pourrait dès lors confondre ces tests et, en particulier, engendrer des problèmes comme la contribution à un faux diagnostic de cancer. Cet effet est déjà connu et mentionné dans le RCP et la notice de certains IPP, comme le LOSEC® et le NEXIAM®. Le signal envisage ici un potentiel effet de classe pour tous les IPP ([14-17.03.2016 – PRAC](#)).

- **Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et polypes gastriques**

Le Lareb a reçu 8 rapports de polypes gastriques en association avec des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Les polypes sont des excroissances anormales dans les membranes muqueuses, ils se trouvent généralement dans le côlon, l'estomac, l'utérus et le nez. Il existe plusieurs types de polypes gastriques, y compris les polypes des glandes fundiques. Ce sont principalement ces polypes des glandes fundiques qui ont été associés à l'utilisation des IPP. L'utilisation à long terme est un facteur de risque possible et il existe un mécanisme plausible potentiel. Comme mentionné dans la littérature et sur la base des défis positifs décrits dans certains des rapports, les polypes des glandes fundiques peuvent régresser après le retrait des IPP. Bien que l'association soit bien décrite dans la littérature, la preuve d'une relation de cause à effet est encore peu concluante ([02.11.2015 – Lareb](#)).

---

## Système respiratoire

- ▼ **Uméclidinium** (en Belgique : INCRUSE®) : nouvelle spécialité

L'uméclidinium est un anticholinergique à longue durée d'action (LAMA, long-acting muscarinic antagonist) utilisé en inhalation dans le traitement d'entretien de la BPCO (bronchopathie chronique obstructive). L'uméclidinium était déjà disponible en association avec le vilantérol, un  $\beta_2$ -mimétique à longue durée d'action, sous le nom de spécialité ANORO® ([10.2015 – CBIP](#)).

---

## Système hormonal

- ▼ **Gliflozines** (en Belgique : **canagliflozine** : INVOKANA® et **empagliflozine** : JARDIANCE®, la **dapagliflozine** n'est pas commercialisée en Belgique) et *acidocétose diabétique*

Le PRAC a achevé la réévaluation des inhibiteurs du sodium/glucose cotransporteur 2 (SGLT2) (une classe de médicaments utilisés dans le traitement du diabète de type 2) et a formulé des recommandations afin de minimiser le risque d'acidocétose diabétique. L'acidocétose diabétique est une complication grave du diabète, causée par de faibles taux d'insuline. De rares cas d'acidocétose diabétique, dont certains ont engagé le pronostic vital, sont survenus chez des patients prenant des inhibiteurs du SGLT2 pour traiter un diabète de type 2. Un certain nombre de ces cas étaient atypiques, dans le sens où ils sont survenus chez des patients ne présentant pas une glycémie aussi élevée qu'attendu. Une acidocétose diabétique qui se présente de manière atypique peut retarder le diagnostic et le traitement. Ainsi, les professionnels de la santé doivent envisager la possibilité d'une acidocétose chez des patients prenant des inhibiteurs du SGLT2 qui présentent des symptômes compatibles avec cette condition, même si la glycémie n'est pas élevée. Les patients qui prennent un de ces médicaments doivent être informés des symptômes de l'acidocétose diabétique, parmi lesquels une rapide perte de poids, des nausées ou des vomissements, des douleurs à l'estomac, une soif excessive, une respiration rapide et profonde, de la confusion, de la somnolence ou une fatigue inhabituelle, une haleine « fruitée », un goût sucré ou métallique dans la bouche, ou une odeur inhabituelle de l'urine ou de la sueur. En présence de l'un de ces symptômes, les patients doivent prendre contact avec leur médecin ([12.02.2016 - afmps](#) et [03.2016 - DHPC](#)).

- ▼ **Canagliflozine en association avec metformine** (en Belgique : VOLKANAMET®) : nouvelle spécialité

Les gliflozines (syn. inhibiteurs du SGLT2) exercent leur effet hypoglycémiant en diminuant l'absorption rénale de glucose provoquant ainsi une glucosurie. Les effets indésirables du VOLKANAMET® sont ceux des constituants, et la prudence s'impose particulièrement chez les patients avec une diminution de la fonction rénale vu le risque de troubles rénaux et d'acidocétose [voir plus haut]. Le bénéfice d'une telle association fixe en termes d'observance doit être mis en balance avec les possibilités plus limitées d'adaptation de la dose ([10.2015 – CBIP](#)).

- **Insuline lispro à 200 U/ml** ▼ – stylo pré-rempli (en Belgique : HUMALOG 200 U/ml®) : nouvelle spécialité

La spécialité HUMALOG®, déjà disponible en stylo injectable pré-rempli à une concentration de 100U/ml, est maintenant aussi disponible à une concentration plus élevée de **200 U/ml** ([10.2015 –](#)



[CBIP](#)). Afin de minimiser le risque d'erreur médicamenteuse, du matériel éducationnel est rendu disponible pour les professionnels de la santé et pour les patients sur le [site de l'afmps](#) ▼.

---

## Gynéco-obstétrique

- **Estriol vaginal (en Belgique : GYNOFLOR®) et symptômes pseudo-grippaux**  
En 2008, le Lareb a publié une information concernant 13 cas de symptômes pseudo-grippaux ou de fièvre associés à l'administration vaginale d'estriol. En novembre 2015, le nombre de cas s'élevait à 49. Le temps de latence varie entre une apparition des effets indésirables suivant immédiatement l'administration à un délai de 3 jours après l'administration. Parmi les 44 cas pour lesquels l'évolution est connue, un « dechallenge positif » est observé pour 36 cas, les effets disparaissant dans un délai de 24 heures maximum. Chez 20 femmes, l'estradiol a été réadministré et une réaction similaire a été observée (« rechallenge positif »). Ni les symptômes pseudo-grippaux ni la fièvre ne sont repris dans le RCP néerlandais (et belge) des produits contenant de l'estriol administrés par voie vaginale. En dehors de la publication du Lareb de 2008, aucun article pertinent n'a été retrouvé sur le sujet. Malheureusement, aucun mécanisme connu ne permet actuellement d'expliquer ces réactions. Cela pourrait être lié à une augmentation temporaire des taux d'œstrogènes entraînant des changements de température du corps et des symptômes pseudo-grippaux ou de la fièvre chez les femmes ménopausées. L'autre hypothèse suggère que ces réactions se produisent en particulier après l'administration vaginale d'œstrogènes, en raison de la production locale potentielle de métabolites agissant comme des haptènes dans l'utérus et les ovaires. Le Lareb a reçu seulement 30 rapports concernant les comprimés oraux d'estriol (par rapport à plus de 200 rapports pour la voie d'administration vaginale) et parmi ceux-ci, il n'y a qu'un rapport de symptômes pseudo-grippaux. Le Lareb a reçu un grand nombre de cas rapportant cette association en comparaison avec les bases de données de l'EMA et de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Ceci pourrait s'expliquer par l'absence de produit contenant l'estriol aux Etats-Unis et la différence de disponibilités de ces produits dans les différents pays. De plus, la publication du Lareb a pu motiver un plus grand nombre de notifications. Le Lareb estime que les symptômes pseudo-grippaux et la fièvre devraient être mentionnés dans le RCP des produits contenant de l'estriol administrés par voie vaginale ([22.01.2016 – Lareb](#)).
- **Produits d'hormonothérapie substitutive contenant des œstrogènes ou des associations oestroprogestatives et œstrogènes conjugués / bazédoxifène (en Belgique : DUAVIVE®, non commercialisé) et risque de cancer ovarien**  
Durant les activités de routine de détection des signaux, une publication récente du Lancet sur le risque de cancer ovarien associé au traitement hormonal de la ménopause a été identifié par l'EMA. Bien que le risque de cancer ovarien chez les femmes en post-ménopause traitées hormonalement soit connu et repris dans les RCP des produits concernés, l'EMA a estimé que cette publication pouvait fournir de nouvelles informations et a donc validé le signal. Le PRAC a donc décidé qu'une évaluation poussée de cette publication était nécessaire, en se concentrant sur les produits d'hormonothérapie substitutive contenant des œstrogènes ou une association oestroprogestative ([7-10.04.2015 – PRAC](#)). Lors de sa réunion de juin 2015, le PRAC a estimé, au vu de l'évaluation de la méta-analyse effectuée par le Groupe collaboratif sur les études épidémiologiques sur le cancer, que celle-ci justifiait la révision de l'information actuelle contenue dans les RCP des produits d'hormonothérapie substitutive contenant des œstrogènes ou des combinaisons oestroprogestatives. Le PRAC a néanmoins estimé que certains aspects de la méta-analyse nécessitaient d'être clarifiés avant de pouvoir finaliser la mise à jour des RCP ([8-11.06.2015 – PRAC](#)). En septembre 2015, le PRAC a conclu que les résultats de la méta-analyse ainsi que les réponses à la liste de questions adoptée en juin apportaient des preuves tangibles justifiant la révision des RCP des produits concernés ([7-10.09.2015 – PRAC](#)).
- **Levonorgestrel + éthinylestradiol (en Belgique : ▼SEASONIQUE®): nouvelle spécialité**  
SEASONIQUE® est un contraceptif oral « à cycle étendu », à prendre en continu pendant trois mois. La posologie de SEASONIQUE® est la suivante : 1 comprimé à base de 0,15 mg de lévonorgestrel et de 0,03 mg d'éthinylestradiol pendant 84 jours suivi de 1 comprimé à base de 0,01 mg d'éthinylestradiol pendant 7 jours au cours desquels surviennent les menstruations; puis le traitement est poursuivi sans interruption ([09.2015 – CBIP](#)).

---

## Système uro-génital

- ▼ **Oxybutinine transdermique** (en Belgique : KENTERA®) et *troubles psychiatriques*  
Ayant considéré la revue cumulative des cas, les preuves provenant d'essais cliniques et le plausible mécanisme biologique, ainsi que les informations données par le Comité Pédiatrique de l'EMA, le PRAC a estimé qu'une mise à jour du RCP et de la notice des médicaments à usage transdermique contenant de l'oxybutinine était nécessaire. Ces documents doivent mentionner certains effets indésirables psychiatriques et du système nerveux central avec une attention particulière pour les personnes âgées et pour les enfants ([11-14.01.2016 – PRAC](#)).
- **Médicaments pouvant provoquer une incontinence urinaire**  
En décembre 2015, le Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique, en collaboration avec le Centre de Pharmacovigilance, a publié un article faisant le point sur les médicaments pouvant provoquer une incontinence urinaire. Cet effet indésirable est en principe réversible, mais le médicament est rarement le seul facteur déclenchant. En effet, ce sont surtout les patients qui présentent déjà un ou plusieurs facteurs de risque d'incontinence urinaire qui développeront une incontinence urinaire d'origine médicamenteuse ([12.2015 – CBIP](#)).

---

## Douleur et fièvre

- **Tramadol** (en Belgique : CONTRAMAL®, DOLZAM®, TRADONAL®, TRAMIUM® et « génériques ») : *cas de dépression respiratoire chez un enfant avec un métabolisme ultrarapide du CYP2D6*  
Une étude de cas récemment publiée décrit le cas d'un enfant de cinq ans vivant en France ayant reçu une dose unique de 20 mg de tramadol sous forme de solution orale pour des douleurs post-opératoires (adénotonsillectomie ambulatoire sous anesthésie générale pour un syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS)). Le lendemain matin, les parents ont retrouvé l'enfant léthargique et ils l'ont amené à l'hôpital. À son arrivée, l'enfant était dans un état comateux avec une constriction des pupilles, un effort respiratoire minimal, des épisodes fréquents d'apnée et une saturation en oxygène de 48 % à l'air ambiant. L'état du patient s'est grandement amélioré suite à une ventilation non invasive et l'administration de naloxone. Des mesures des concentrations urinaires du tramadol et de son métabolite actif, l'O-desméthyltramadol, ont révélé des valeurs élevées pour le métabolite (comparativement au composé d'origine). Les résultats du génotypage du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) correspondaient à un métabolisme ultrarapide du CYP2D6. Il est aussi mentionné dans l'évaluation du cas que la présence du SAOS aurait pu contribuer à la sévérité accrue de la dépression respiratoire.  
Une fois ingéré, le tramadol est converti en son métabolite actif O-desméthyltramadol par l'enzyme hépatique CYP2D6. Certains individus, identifiés comme métaboliseurs ultrarapides, présentent des variations génétiques du CYP2D6 qui entraînent une activité enzymatique accrue et, de ce fait, une conversion plus rapide du tramadol en O-desméthyltramadol. L'O-desméthyltramadol a une affinité 200 fois plus élevée pour les récepteurs  $\mu$  opiacés que son composé d'origine, ce qui contribue aux propriétés analgésiques du tramadol. Toutefois, les patients qui sont des métaboliseurs ultrarapides du CYP2D6 sont plus susceptibles d'avoir des concentrations anormalement élevées d'O-desméthyltramadol, ce qui peut entraîner des effets indésirables. Le tramadol, tout comme d'autres analgésiques opioïdes tels que la codéine et la morphine, est associé à un risque accru de dépression du système nerveux central et de dépression respiratoire lorsqu'il est pris en quantités excessives. Le RCP et la notice des produits contenant du tramadol ne mentionnent pas les risques associés au métabolisme ultrarapide du CYP2D6, tels que la dépression respiratoire (en Belgique, la dépression respiratoire est reprise dans les effets indésirable des médicaments) ([11.2015 – Santé Canada](#)).
- **Fentanyl** (en Belgique : DUROGESIC®, MATRIFEN® et « génériques ») et administration concomitante de médicaments sérotoninergiques : *nouvelles mises en garde concernant un risque de syndrome sérotoninergique*  
Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) a été distribuée ([26.10.2015 – DHPC](#)).

---

## Pathologies ostéo-articulaires

- **Dibotermine alfa** (en Belgique : INDUCTOS®) : suspension  
La spécialité INDUCTOS® qui était utilisée en chirurgie orthopédique est suspendue depuis janvier 2016, à la demande du Comité pour les Médicaments à usage Humain (CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use), en raison de problèmes de fabrication ([02.2016 – CBIP](#)).
- **Léflunomide** ▼ (en Belgique : ARAVA® et « génériques ») : signal d'*hypertension pulmonaire*  
Tenant compte des preuves disponibles dans la banque de données de l'EMA, EudraVigilance, dans la littérature, ainsi que de données additionnelles soumises par le détenteur de l'autorisation de mise sur le marché du médicament ARAVA®, le PRAC a convenu que le RCP et la notice des médicaments contenant du léflunomide devait être mis à jour pour inclure l'hypertension pulmonaire comme un nouvel avertissement et comme un nouvel effet indésirable ([07-10.09.2015 – PRAC](#)).

---

## Système nerveux

- **Aripiprazole par voie orale** (en Belgique : ABILIFY® et « génériques ») et risque de *suicide*  
Une utilisation de l'aripiprazole hors des indications thérapeutiques autorisées dans le cadre de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), et plus particulièrement dans les troubles autistiques, a été identifiée par l'agence française (ansm). Celle-ci tient à rappeler que la sécurité et l'efficacité de l'aripiprazole dans les troubles autistiques n'ont pas été établies, notamment chez les patients de moins de 18 ans. Concernant le profil de sécurité de l'aripiprazole, le suicide et les comportements suicidaires sont des effets identifiés et mentionnés dans le RCP et la notice de ce médicament, qui recommandent en conséquence une surveillance rapprochée des patients à risque. Au niveau international, depuis la commercialisation de l'aripiprazole en 2002, 7 cas de suicides et 137 cas de comportements/idées suicidaires ou de tentatives de suicide ont été rapportés chez des enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans ([12.02.2016 – ansm](#)). Une DHPC a été envoyée en mars 2016 en France ([03.03.2016 – ansm](#)).
- **Rispéridone par voie orale** (en Belgique : RISPERDAL® et « génériques ») : Rappel des indications thérapeutiques approuvées et des conditions d'utilisation en pédiatrie  
Suite à l'identification, en France, d'utilisations en pédiatrie dans des indications thérapeutiques non-autorisées dans le cadre de l'AMM, en particulier dans l'autisme et le TDAH (Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité), l'ansm rappelle, dans le cadre d'une DHPC, que la rispéridone doit être utilisée uniquement dans les indications thérapeutiques approuvées en France et que la durée d'utilisation chez l'enfant doit être courte (jusqu'à 6 semaines). La forme injectable de la rispéridone n'est pas approuvée pour une utilisation dans la population pédiatrique. Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une fréquence supérieure ou égale à 5 % chez les patients pédiatriques (5 à 17 ans), soit une fréquence au moins double de celle observée dans les essais cliniques réalisés chez des adultes : somnolence/sédation, fatigue, céphalées, augmentation de l'appétit, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, infections respiratoires hautes, toux, congestion nasale, sensation de vertiges, pyrexie, tremblements et énurésie ([28.01.2016 – ansm](#)).
- **Aripiprazole** (en Belgique : ABILIFY® et « génériques ») et *troubles du contrôle des impulsions*  
Santé Canada a entrepris un examen de l'innocuité du produit à la suite d'une mise à jour du RCP et de la notice en Europe, associant l'utilisation d'aripiprazole au risque de dépendance incontrôlable au jeu (jeu pathologique), un trouble du contrôle des impulsions. L'examen a évalué le lien possible entre l'aripiprazole et certains troubles du contrôle des impulsions : la dépendance incontrôlable au jeu (jeu pathologique) mais également les comportements sexuels incontrôlables (hypersexualité). Santé Canada avait reçu, au moment de l'examen, cinq déclarations de dépendance au jeu et/ou d'hypersexualité, toutes deux soupçonnées d'être associées à l'aripiprazole. À la suite d'une revue de ces cas, aucune conclusion n'avait pu être établie concernant le rôle du médicament, due à l'information limitée. Sur 14 des 18 cas internationaux de dépendance au jeu identifiés dans le cadre d'un examen des publications scientifiques et médicales, les problèmes de comportement ont disparu ou se sont améliorés suivant l'interruption du traitement par l'aripiprazole ou à la suite d'une réduction

de la dose. La même situation a été observée dans 5 des 6 cas d'hypersexualité associés à l'aripiprazole qui avaient été identifiés dans la littérature. L'EMA a inclus une mise en garde concernant le risque de dépendance au jeu dans l'information contenue dans le RCP et la notice des produits contenant de l'aripiprazole. L'hypersexualité fait également partie des effets indésirables. Après avoir examiné l'ensemble des informations sur le sujet, et étant donné que l'utilisation d'ABILIFY® est en nette augmentation depuis plusieurs années, Santé Canada a conclu qu'il existe un lien entre l'utilisation d'aripiprazole et le risque possible de dépendance au jeu ou d'hypersexualité et a mis à jour l'information posologique canadienne concernant ces produits pour inclure une mise en garde sur le risque de dépendance au jeu et l'inclusion de l'hypersexualité comme effet indésirable survenu après la mise en marché du médicament. Une mise à jour a été publiée pour informer les Canadiens de ces changements ([02.11.2015 – Santé Canada](#)).

- **Paroxétine** (en Belgique : SEROXAT® et « génériques ») et traitement de la dépression chez l'adolescent : nouvelle analyse de l'étude « Study 329 »

Une nouvelle analyse d'une étude, financée par le fabricant, sur la paroxétine dans le traitement de la dépression chez l'adolescent ne constate pas d'effet thérapeutique positif de la paroxétine par rapport au placebo, et montre un risque accru d'effets indésirables psychiatriques sévères (tels que des idées suicidaires) contrairement à ce qui était montré dans la publication originale en 2001. La même constatation a d'ailleurs été faite pour l'imipramine (en Belgique : TOFRANIL®) qui était également évaluée dans cette étude. Concernant l'utilisation des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent, le CBIP publiait dans son Folia d'[aout 2006](#) ainsi que dans le [chapitre 10.3](#) de son répertoire : « Chez les enfants et les adolescents, l'efficacité d'aucun antidépresseur n'a été prouvée de manière convaincante; par contre, un risque accru d'idées suicidaires et d'automutilation a été constaté surtout lors de l'instauration du traitement » ([15.10.2015 – CBIP](#)).

- **Acide thioctique ou alpha lipoïque** (pas commercialisé en Belgique) et signal de *Syndrome insulinique auto-immun (SIA)*

Se basant sur une publication de rapports de cas de syndrome insulinique auto-immun (SIA) potentiellement associés au traitement par l'acide thioctique ainsi que sur des informations reçues par le titulaire de l'AMM d'un des produits contenant cette substance active, l'Allemagne a identifié un signal, qui a été discuté lors de la réunion du PRAC de septembre 2015. Vu le nombre de cas bien documentés, dont certains décrivent un rechallenge positif, la mise en évidence d'une prédisposition au SIA chez une certaine sous-population de patients, ainsi que le mécanisme identifié par lequel l'acide thioctique peut déclencher un SIA chez cette sous-population de patients, le PRAC a estimé qu'il y avait suffisamment d'éléments pour affirmer qu'il existe une relation de cause à effet entre l'acide thioctique et le développement de SIA chez les patients avec les allèles HLA-DRB1\*04:06 and HLA-DRB1\*04:03 de l'HLA (Human Leukocyte Antigen) et que celle-ci doit être mentionnée dans le RCP et la notice des produits concernés ([07-10.09.2015 – PRAC](#)).

---

## Infections

- ▼ **Association lédipasvir + sofosbuvir** (en Belgique : HARVONI®) : nouvelle spécialité  
L'association lédipasvir + sofosbuvir est une association fixe d'antiviraux à action directe (c.-à-d. ciblant des étapes spécifiques du cycle du virus de l'hépatite C), qui a pour indication thérapeutique le traitement de l'hépatite C chronique ([01.2016 – CBIP](#)).

- ▼ **Dasabuvir** (en Belgique : EXVIERA®) et ▼ **association ombitasvir + paritaprèvir + ritonavir** (en Belgique : VIEKIRAX®) : information importante concernant l'utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique de stade Child-Pugh B

Des cas de décompensation hépatique et d'insuffisance hépatique, pouvant aboutir à une transplantation hépatique ou un décès, ont été rapportés après la mise sur le marché chez des patients traités par VIEKIRAX® avec EXVIERA®, des médicaments de l'hépatite C chronique. C'est pourquoi VIEKIRAX®, avec ou sans EXVIERA®, n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) et reste contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C). Les patients traités par VIEKIRAX® et EXVIERA® doivent être informés qu'ils doivent être attentifs à l'apparition de symptômes précoces d'inflammation du foie, d'insuffisance hépatique ou de décompensation hépatique et qu'ils doivent consulter leur

médecin sans délais si de tels symptômes apparaissent. Les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) actuellement sous traitement par VIEKIRAX®, avec ou sans EXVIERA®, peuvent être maintenus sous traitement après une réévaluation des bénéfices et des risques à poursuivre le traitement. L'apparition de signes de décompensation hépatique tels que décrits plus haut doit être surveillée chez tous les patients pour lesquels le traitement est maintenu. Les RCP et notices de ces médicaments ont été mis à jour avec ces nouvelles recommandations. Les patients qui développent des signes de décompensation hépatique cliniquement pertinente doivent arrêter le traitement ([04.01.2016 – DHPC](#)).

▪ ▼ **Siméprévir** (en Belgique : OLYSIO®) et *décompensation et insuffisance hépatiques*

Des cas de décompensation hépatique et d'insuffisance hépatique (y compris des cas mortels) ont été signalés par Santé Canada, chez des patients traités pour une hépatite C chronique avec du siméprévir en association avec le peginterféron-alfa et la ribavirine ou en association avec le sofosbuvir. La plupart des cas ont été signalés chez des patients atteints de cirrhose avancée et/ou décompensée qui présentent un risque accru de décompensation hépatique ou d'insuffisance hépatique. Santé Canada mentionne que le siméprévir n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (classe B ou C de Child-Pugh) et qu'il faut surveiller les paramètres biochimiques hépatiques avant le traitement d'association avec siméprévir et pendant le traitement en fonction des signes cliniques. Il faut surveiller de près les patients qui présentent une élévation de plus de 2,5 fois la limite supérieure de la normale du taux de bilirubine totale et mettre fin au traitement par siméprévir si l'élévation du taux de bilirubine est accompagnée par de hausses pertinentes sur le plan clinique des transaminases hépatiques, ou par des signes et symptômes cliniques de décompensation hépatique ([01.2016 – Santé Canada](#)). Ces informations ne sont, à ce jour, pas exactement reflétées dans le RCP et la notice européens d'OLYSIO®.

▪ **Posaconazole** (en Belgique : NOXAFIL®) et *erreurs de dosage lors d'une formulation orale à l'autre*

La Food and Drug Administration (FDA, Etats-Unis) étatsunienne avertit que les différences dans les schémas posologiques entre les deux formulations orales du NOXAFIL®, un antifongique à base de posaconazole, ont donné lieu à des erreurs de dosage. NOXAFIL® est disponible sous les formulations orales de suspensions buvables et de comprimés gastro-résistants. Aux USA, pour aider à prévenir de nouvelles erreurs médicamenteuses, les notices des médicaments ont été révisées pour indiquer que les deux formulations orales ne peuvent être directement substituées, mais nécessitent un changement de dose. Une substitution entre les formulations sans adaptation de la posologie (c'est-à-dire sans que le nombre de mg à administrer soit modifié) peut se traduire par des niveaux de médicament qui sont plus bas ou plus élevé que nécessaire pour traiter efficacement certaines infections fongiques.

Les prescripteurs doivent préciser la forme pharmaceutique (formulation), la dose et la fréquence sur toutes les ordonnances qu'ils écrivent pour NOXAFIL®. Les pharmaciens devraient demander des éclaircissements aux prescripteurs lorsque ces informations ne sont pas spécifiées. Les patients devraient parler à leur professionnel de la santé avant de passer d'une formulation orale à l'autre ([04.01.2016 – FDA](#)).

En Europe, le RCP du NOXAFIL® mentionne que les comprimés sont la formulation privilégiée pour optimiser les concentrations plasmatiques, et fournit généralement des expositions plasmatiques au médicament plus élevées qu'avec NOXAFIL® suspension buvable. Le comprimé et la suspension buvable ne sont pas interchangeables du fait des différences de dosage de chaque formulation.

▪ **Flucloxacilline** (en Belgique : FLOXAPEN® et STAPHYCID®) et *acidose métabolique suite à une interaction avec le paracétamol*

Le Lareb a reçu 10 rapports (dont 6 rapports de cas publiés) d'une interaction indésirable entre le paracétamol et la flucloxacilline qui a entraîné une acidose métabolique. Tous les cas concernaient des femmes avec un âge moyen de 73 ans (52-87 ans). Le délai moyen entre l'acidose métabolique et la date de début du dernier médicament initié ou l'augmentation de la dose de l'un des deux médicaments est de 24 jours (9-60 jours). Dans un cas, le délai n'a pas été rapporté.

Le mécanisme proposé de cette interaction se situe au niveau du cycle de la gamma-glutamyl. Une carence en glutathion par le paracétamol entraînerait une perte de rétro-contrôle sur l'activité de la gamma-glutamylcystéine synthétase et l'augmentation de la production de gamma-glutamylcystéine qui est partiellement transformée en 5-oxoproline, un résidu acide. La flucloxacilline inhibe la 5-oxoprolinase, ce qui ajoute à l'accumulation de 5-oxoproline. Plusieurs publications mentionnent le

sexe féminin, la malnutrition et les maladies infectieuses comme facteurs de risque possibles pour l'acidose métabolique à trou anionique augmenté. D'autres conditions qui semblent prédisposer à cette maladie sont la grossesse, le végétarisme, la septicémie, l'insuffisance rénale chronique, et/ou un dysfonctionnement hépatique, en particulier une maladie du foie qui résulte de la consommation chronique d'alcool. Le Lareb recommande une vigilance supplémentaire pour les patients traités avec les deux médicaments pendant une période de plus de deux semaines, surtout quand ils sont des femmes, plus âgés et ont des facteurs de risque supplémentaires ([29.10.2015 – Lareb](#)).

- ▼ **Dasabuvir** (en Belgique : EXVIERA®) : nouvelle spécialité  
Nouvel antiviral ayant pour indication thérapeutique le traitement de l'hépatite C chronique, en association avec d'autres médicaments ([14.10.2015 – CBIP](#)).
- ▼ **Association ombitasvir + paritaprévir + ritonavir** (en Belgique : VIEKIRAX®) : nouvelle spécialité  
Nouvelle association d'antiviraux ayant pour indication thérapeutique le traitement de l'hépatite C chronique, en association avec d'autres médicaments ([14.10.2015 – CBIP](#)).

---

## Immunité

- ▼ **Natalizumab** ▼ (en Belgique : TYSABRI®) et risque de *leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP)*  
Le PRAC a achevé la réévaluation du risque de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) lors de l'utilisation du TYSABRI® (voir [vig-news 01.2016](#)) et recommande de nouvelles mesures pour minimiser ce risque. Des études récentes suggèrent que la détection précoce, possible par IRM, et le traitement de la LEMP, lorsque la maladie est asymptomatique, sont d'une importance cruciale pour limiter le degré des lésions cérébrales causées par la maladie et l'invalidité qui en résulte. Sur base de ces données, le PRAC a conclu que pour les patients à risque accru de LEMP, des IRM plus fréquentes (par exemple tous les 3 à 6 mois) devraient être envisagées. Les facteurs de risque connus de développement d'une LEMP chez les patients traités par TYSABRI® sont : la présence d'anticorps contre le virus de John Cunningham, JCV (signe que la personne a déjà été exposée au virus), le traitement par TYSABRI® pendant plus de deux ans, l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs avant de commencer le TYSABRI®. Chez les patients à risque accru de développer une LEMP, le traitement ne peut être poursuivi que si les avantages l'emportent sur les risques et, en cas de suspicion de LEMP, il doit être arrêté jusqu'à ce que la LEMP soit exclue ([12.02.2016 – afmps](#)).
- ▼ **Aprémilast** (en Belgique : OTEZLA®) : nouvelle spécialité  
L'aprémilast, un inhibiteur de la phosphodiesterase-4, est un immunomodulateur qui a pour indication thérapeutique le traitement de l'arthrite psoriasique et du psoriasis modéré à sévère. Outre les effets indésirables communs des immunomodulateurs (infections, risque accru d'affections malignes), l'aprémilast expose à des troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées) et à une perte de poids. L'aprémilast est un substrat du CYP3A4 ([02.2016 - CBIP](#)).
- ▼ **Siltuximab** (en Belgique : SYLVANT®) : nouvelle spécialité  
Le siltuximab, un anticorps monoclonal inhibiteur de l'interleukine 6, est un immunomodulateur qui a pour indication thérapeutique le traitement de la maladie de Castleman (maladie lymphoproliférative rare). Outre les effets indésirables communs des immunomodulateurs (infections, risque accru d'affections malignes), le siltuximab expose à des réactions allergiques parfois graves, des atteintes buccales et des troubles cutanés. Il s'agit d'un médicament orphelin ([02.2016 - CBIP](#)).
- **Fingolimod** (en Belgique : GILENYA®) et effets sur le système immunitaire  
Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) a été distribuée ([22.01.2016 – DHPC](#)).
- **Mycophénolates** et risque sérieux de *tératogénicité*  
Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) a été distribuée ([10.11.2015 – DHPC](#) et [11.01.2016 – DHPC](#)).

- ▼ **Sécukinumab** (en Belgique : COSENTYX®) : nouvelle spécialité  
 Le sécukinumab, un anticorps monoclonal humain contre l'interleukine 17A, a pour indication thérapeutique le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère. Ses principaux effets indésirables consistent en des réactions allergiques parfois graves, de l'urticaire et une sensibilité accrue aux infections. Comme avec tous les immunosuppresseurs, un risque accru d'affection maligne ne peut être exclu ([12.2015 – CBIP](#)).
- ▼ **Diméthyl fumarate** (en Belgique : TECFIDERA®) et risque de *leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP)*  
 Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) a été distribuée ([11.2015 – DHPC](#)).
- ▼ **Védolizumab** (en Belgique : ENTYVIO®) : nouvelle spécialité  
 Le védolizumab est un anticorps monoclonal immunosuppresseur proche du natalizumab (TYSABRI®, utilisé dans la sclérose en plaques). Il est proposé dans le traitement des formes actives modérées à sévères de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse en cas d'échec ou d'intolérance aux autres traitements ([10.2015 – CBIP](#)).
- ▼ **Anakinra** (en Belgique : KINERET®) et signal de *thrombocytopénie*  
 Le signal a été détecté par l'EMA sur base de 9 cas mis en évidence dans EudraVigilance. Parmi ces cas, 4 cas présentaient un « dechallenge positif » et un cas, un « rechallenge positif ». Se basant sur ces cas, ainsi que sur la littérature, et considérant la relation temporelle et l'inhibition de l'interleukine β comme mécanisme potentiel, le PRAC a demandé au titulaire de l'AMM de lui fournir une revue cumulative des cas de thrombocytopénie associés à l'anakinra ([08-11.06.2015 – PRAC](#)). Lors de la réunion d'octobre 2015, le PRAC a estimé, au vu de la revue cumulative et des informations exposées précédemment, que le RCP et la notice du produit devaient être mis à jour afin d'y inclure la thrombocytopénie comme effet indésirable ([05-08.10.2015 – PRAC](#)).

---

## Médicaments antitumoraux

- ▼ **Erlotinib** (en Belgique : TARCEVA®) : l'indication thérapeutique du traitement de maintenance de première ligne est à présent limitée aux patients dont la tumeur présente une mutation activatrice de l'EGFR (Epidermal Growth Factor)  
 Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a été distribuée ([14.01.2016 – DHPC](#)).
- ▼ **Nintédanib** (en Belgique : OFEV®) : nouvelle spécialité  
 Le nintédanib est un inhibiteur de tyrosine kinases qui a pour indication thérapeutique le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique. Il s'agit d'un médicament orphelin ([14.12.2015 – CBIP](#)).
- ▼ **Idélasib** (en Belgique : ZYDELIG®) : nouvelle spécialité  
 L'idélasib est un inhibiteur d'une kinase indiqué dans le traitement de certaines formes de leucémie lymphoïde chronique et de lymphome folliculaire. L'idélasib est un inhibiteur du CYP3A4 et un substrat de la P-gp ([14.12.2015 – CBIP](#)).
- ▼ **Olaparib** (en Belgique : LYNPARZA®) : nouvelle spécialité  
 L'olaparib est un inhibiteur des polymérases qui a pour indication thérapeutique le traitement de certains cas avancés de cancer de l'ovaire. L'olaparib expose à une toxicité hématologique, des troubles gastro-intestinaux, de la dysgueusie et une tératogénéicité. Il s'agit d'un médicament orphelin ([14.12.2015 – CBIP](#)).
- ▼ **Obinutuzumab** (en Belgique : GAZYVARO®) : nouvelle spécialité  
 L'obinutuzumab est un anticorps monoclonal reconnaissant l'antigène CD20 à la surface des lymphocytes B. Il a pour indication thérapeutique, tout comme le rituximab, le traitement de certains cas de leucémie lymphoïde chronique. Ses principaux effets indésirables consistent comme le rituximab

en des réactions anaphylactiques, un syndrome de lyse tumorale, une toxicité cardiaque et une LEMP (leuco-encéphalopathie multifocale progressive) ([17.11.2015 – CBIP](#)).

- **Thalidomide** (en Belgique : THALIDOMIDE CELGENE®) : la dose initiale de thalidomide, lorsqu'il est administré en association avec le melphalan, doit être réduite chez les patients âgés de plus de 75 ans. Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a été distribuée ([10.11.2015 – DHPC](#)).
- **Palifermine** (en Belgique : KEPIVANCE®) et *signal d'infection*  
La palifermine est un agent détoxifiant indiqué pour réduire la fréquence, la durée et la sévérité de la mucite orale chez les patients adultes atteints d'hémopathies malignes recevant une radiochimiothérapie myéloablatrice associée à une incidence élevée de mucite sévère et nécessitant un support hématopoïétique de cellules souches autologues. Un signal d'infection a été identifié par le Royaume-Uni, sur la base de nouvelles données non cliniques communiquées par la firme qui commercialise le KEPIVANCE®. Sur la base de ces données, le PRAC a estimé qu'il était nécessaire d'adapter le RCP et la notice de ce médicament afin d'y inclure, notamment, une adaptation de la posologie et une nouvelle précaution d'emploi et mise en garde. Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) doit également être envoyée ([03-06.11.2015 – PRAC](#)).
- **Vemurafenib** (en Belgique : ZELBORAF®) : potentialisation des effets toxiques de la radiothérapie associés au Zelboraf  
Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a été distribuée ([19.10.2015 – DHPC](#)).
- **Crizotinib** (en Belgique : XALKORI®) : inclusion d'une nouvelle mise en garde relative à l'insuffisance cardiaque  
Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a été distribuée ([10.2015 – DHPC](#)).
- ▼ **Régorafénib** (en Belgique : STIRVAGA®) : nouvelle spécialité  
Le régorafénib est un inhibiteur de plusieurs protéines kinases impliquées entre autres dans l'angiogenèse et la croissance tumorale. Le régorafénib a pour indication thérapeutique le traitement de formes avancées et/ou métastasées de cancer colorectal et de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST, Gastro Intestinale Stromal Tumor) ([14.10.2015 – CBIP](#)).
- **Oxaliplatine** (en Belgique : ELOXATIN® et « génériques ») : augmentation du nombre de notifications de réactions indésirables  
Le Lareb a signalé une augmentation du nombre de rapports de réactions indésirables associées à l'utilisation de l'oxaliplatine. L'oxaliplatine, en association avec le 5-fluorouracile et l'acide folinique, est indiqué pour le traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III après une résection complète de la tumeur primitive et le traitement du cancer colorectal métastatique.  
Les effets indésirables les plus communs de l'oxaliplatine sont gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements et mucites), hématologiques (neutropénie, thrombopénie) et neurologiques (neuropathie sensitive périphérique). Une hypersensibilité, incluant des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, se produit habituellement pendant la perfusion. Les symptômes associés à ces réactions d'hypersensibilité sont des éruptions cutanées, un urticaire, un angio-oedème, une conjonctivite, un bronchospasme, une hypotension, une douleur thoracique et un choc anaphylactique.  
Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2014 et le 20 mars 2015, le Lareb a reçu 42 rapports notifiant de possibles réactions indésirables associées à l'utilisation d'oxaliplatine. Les réactions rapportées incluent des réactions d'hypersensibilité, une paresthésie, des spasmes musculaires, des bronchospasmes et laryngospasmes. Trois notificateurs ont mentionné dans leurs rapports, qu'ils observaient une augmentation du nombre de réactions indésirables connues suite à l'administration d'oxaliplatine. Ces réactions semblaient également plus graves qu'habituellement. Un notificateur mentionne avoir observé ces effets suite à l'utilisation d'oxaliplatine de différentes firmes, ce qui suggérerait qu'il pourrait y avoir un problème avec la matière première de l'oxaliplatine ([19.08.2015 – Lareb](#)).  
En Belgique, une série de cas a également été rapportée à l'afmps suite à l'utilisation d'oxaliplatine et carboplatine. L'afmps a pris contact avec les pharmaciens hospitaliers ou cliniciens enregistrés comme



'points de contact pharmacovigilance' auprès de l'afmps et leur a demandé s'ils avaient observé une augmentation des réactions indésirables suite à l'utilisation de l'un ou l'autre de ces médicaments. Des informations recueillies, il ne ressort à ce jour aucune tendance particulière et un problème de qualité a été exclu. L'afmps a également discuté de ces cas avec l'agence sanitaire française, l'ansm, qui est responsable au niveau européen du suivi des signaux relatifs à ces deux principes actifs. Les professionnels de la santé sont invités à rapporter leurs observations via [www.fichejaune.be](http://www.fichejaune.be) ou via la feuille de papier jaune (format pdf) disponible sur [http://www.fagg-afmps.be/fr/items-HOME/Effets\\_indesirables/](http://www.fagg-afmps.be/fr/items-HOME/Effets_indesirables/).

---

## Dermatologie

- **Ivermectine** (en Belgique : SOOLANTRA®) : nouvelle spécialité  
L'ivermectine est un antiparasitaire qui présente également des propriétés anti-inflammatoires. L'ivermectine est utilisée par voie orale dans le traitement de la gale [voir Folia d'avril 2015 ; les comprimés d'ivermectine ne sont pas disponibles en Belgique]. L'ivermectine sous forme de crème à 1% présentée ici, est utilisée, à raison d'une application par jour, dans le traitement des lésions inflammatoires de la rosacée ([10.09.2015 – CBIP](#)).

---

## Médicaments divers

- **Publication en ligne du Formulaire de soins aux personnes âgées de l'asbl Farmaka**  
L'asbl Farmaka, subsidiée par l'afmps pour soutenir l'usage rationnel des médicaments, vient de publier une [version renouvelée du Formulaire de soins aux personnes âgées](#) (anciennement connu comme le Formulaire MRS) sur son site internet. Ce formulaire est un outil de référence pour la prescription de médicaments chez les personnes âgées. Il remplace le livre qui a été distribué durant les 10 dernières années. Ce formulaire s'adresse au personnel concerné des Maisons de Repos et de Soins (MRS), aux médecins généralistes, aux infirmiers et au personnel médical travaillant dans le cadre des soins aux personnes âgées ([24.11.2015 – afmps](#)).