

Pharmacovigilance

« Pharmacovigilance active »

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

Depuis septembre 2012, les patients peuvent également notifier directement à l'afmps des effets indésirables présumés de médicaments au moyen d'une fiche de notification disponible [sur notre site web](#). Les questions relatives à la notification par des patients peuvent être adressées à patientinfo@afmps.be.

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

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

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

Dans le vig-news, le symbole ▼ (avec le lien hypertexte) est dorénavant également apposé lorsqu'un dossier RMA 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.

Afin d'être tenu au courant des dernières actualités, nous vous conseillons de consulter les « news » de l'afmps, accessibles sur la page d'accueil du site internet de l'afmps (<http://www.fagg-afmps.be/fr/>) et de vous abonner à la lettre d'information.

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

Pharmacovigilance

« Pharmacovigilance active »

Sélection de communiqués récents de pharmacovigilance

Système cardio-vasculaire

- **Olmésartan** (BE : BELSAR®, OLMETEC®, et dans les associations BELSAR PLUS®, OLMETEC PLUS®, FORZATEN®, SEVIKAR®, FORZATEN/HCT®, SEVIKAR/HCT®) et rappel du risque d'*entéropathies graves*

Sang et coagulation

- **Rivaroxaban** ▼ (BE : XARELTO®) et *atteinte hépatique*

Système gastro-intestinal

- **Dexlansoprazole**, **esoméprazole** (BE : NEXIAM® et « génériques »), **lansoprazole** (BE : DAKAR® et « génériques »), **oméprazole** (BE : LOSEC® et « génériques »), **pantoprazole** (BE : PANTOMED® et « génériques »), **rabéprazole** (BE : PARIET®) et *lupus érythémateux cutané subaigu*

Système respiratoire

- Médicaments antitussifs contenant de la **codéine** : nouvelles mesures
- **Noscapine** (BE : NOSCAFLEX®, NOSCAFLEX EXPECTORANS®, NOSCA MEREPRINE®) et *angioedème*
- **Corticoïdes inhalés** : démarrage d'une réévaluation

Système hormonal

- ▼**Canagliflozine** (BE : INVOKANA®) : nouvelles informations sur le risque de *fractures osseuses* et de *baisse de la densité minérale osseuse*
- ▼**Canagliflozine + metformine** (BE : Vokanamet®) : nouvelle spécialité
- Inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines) (BE : ▼**alogliptine** : VIPIDIA® et VIPDOMET® en association avec la metformine ; ▼**linagliptine** : TRAJENTA® et JENTADUETO® en association avec la metformine ; **saxagliptine** : ONGLYZA® et KOMBOGLYZE® en association avec la metformine ; **sitagliptine** : JANUVIA® et JANUMET® en association avec la metformine et **vildagliptine** : GALVUS® et EUCREAS® en association avec la metformine) et *arthralgies*
- **Répaglinide** (BE : NOVONORM® et « génériques ») et **clopidogrel** (BE : PLAVIX® et « génériques ») : interaction pouvant mener à une *hypoglycémie*
- ▼**Gliflozines** (BE : **canagliflozine** : INVOKANA® et **empagliflozine** : JARDIANCE®, la **dapagliflozine** n'est pas commercialisée en Belgique) et *acidocétose diabétique*
- **Méthylprednisolone** administrée par voie intraveineuse (BE : SOLU-MEDROL®) et *atteinte hépatique*
- ▼**Albiglutide** (BE : EPERZAN®) : nouvelle spécialité

Système uro-génital

- ▼**Mirabégron** (BE : BETMIGA®) : nouvelles recommandations relatives au risque d'*augmentation de la pression artérielle*

Douleur et fièvre

- **Tramadol** (BE : CONTRAMAL®, DOLZAM®, TRADONAL®, TRAMIUM® et « génériques ») et *anorgasmie*

- **Paracétamol** : maintient de la place du paracétamol comme analgésique ou antipyrétique de premier choix

Pathologies ostéo-articulaires

- Bisphosphonates▼ et *ostéonécrose du conduit auditif externe*
- **Fébuxostat** (BE : ADENURIC®) et *agranulocytose*
- **Léflunomide**▼ (BE : ARAVA® et « génériques ») et *colite*
- **Ibuprofène** et *risque cardio-vasculaire* à doses élevées

Système nerveux

- **Galantamine** (BE : REMINYL® et « génériques ») et *réactions cutanées graves* : nouvelles mises en garde
- **Donépézil** (BE : ARICEPT® et « génériques ») et *rhabdomyolyse*
- ▼**Valproate**▼ (BE : CONVULEX®, DEPAKINE® et «génériques») et risque chez les femmes en âge de procréer : mise à disposition du matériel éducationnel
- **Triptians** (vasoconstricteurs sérotoninergiques sélectifs) et *réactivation de la douleur*
- **Lamotrigine** (BE : LAMICTAL®, LAMBIPOL® et « génériques ») et *alopécie*
- **Azathioprine** (BE : IMURAN® et « génériques ») et réactions de *photosensibilité*
- **Interféron α -2a** (BE : ROFERON A®), **Interféron α -2b** (BE : IntronA®), **Interféron β -1a** (BE : AVONEX®, REBIF®), **Interféron β -1b** (BE : BETAFERON®), **Peginterféron α -2a** (BE : PEGASYS®), **Peginterféron α -2b** (BE : PEGINTRON®), **Peginterféron β -1a** (BE : PLEGRIDY®): signal d'*hypertension artérielle pulmonaire*
- ▼**Rhodolia rosea** (BE: RODIZEN®) : Nouvelle spécialité
- **Aripiprazole** ▼ (BE : ABILIFY®) et *agressivité*

Infections

- ▼**Daclatasvir** (BE : DAKLINZA®), ▼**sofosbuvir** (BE : SOVALDI®) et ▼**sofosbuvir, ledipasvir** (BE : HARVONI®) et *arythmie*
- **Interaction entre les antibiotiques à large spectre et les contraceptifs oraux combinés (COC)** : mise à jour

Immunité

- **Vaccins contre les infections à papillomavirus humains (PVH)** (BE : CERVARIX® , GARDASIL®): clarification du profil de sécurité par l'EMA
- ▼**Peginterféron bêta 1a** (BE : PLEGRIDY®): nouvelle spécialité
- **Vaccins tétravalents contre l'influenza** (▼ **α -RIX-TETRA®** et ▼**FLUENZ TETRA®**) : nouveaux vaccins
- **Vaccins contre le rotavirus** (BE : ROTARIX®, ROTATEQ®): réaction du Conseil Supérieur de la Santé (CSS) belge à la décision prise en France d'arrêter la vaccination généralisée des nourrissons contre le rotavirus
- ▼**Anakinra** (BE : KINERET®) : présence de matière solide visible à la surface de l'aiguille
- **Mycophénolate** (BE : MYFORTIC®, CELLCEPT® et « génériques ») : risque d'*avortements spontanés* et de *malformations* en cas d'exposition pendant la grossesse
- **Natalizumab** (BE : TYSABRI®) : démarrage d'une réévaluation
- **Natalizumab** (BE : TYSABRI®) : signal d'*anémie* et d'*anémie hémolytique*
- **Fingolimod** ▼ (BE : GILENYA®) et *leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP)*

Médicaments antitumoraux

- ▼**Ibrutinib** (BE : IMBRUVICA®) : nouvelle spécialité
- **Sorafénib** (BE : NEXAVAR®) et *dysfonctionnement de la glande thyroïde*
- ▼**Trabectédine** (BE : YONDELIS®) et *syndrome de fuite capillaire*
- ▼**Pomalidomide** ▼ (BE : IMNOVID®) : nouvelles recommandations importantes pour minimiser les risques d'*hépatotoxicité grave*, de *syndrome interstitiel pulmonaire* et d'*insuffisance cardiaque*

- ▼ **Dichlorure de radium-223** (BE : XOFIGO®) : modification dans les matériaux de référence standard du NIST

Dermatologie

- ▼ **Ingénol mébutate** (BE : PICATO®) et *réactions indésirables graves*
- **Isotrétinoïne** ▼ (BE : ROACCUTANE® et « génériques ») et *dysfonction érectile*

Ophtalmologie

- ▼ **Népagénac** (BE : NEVANAC®) : nouvelle spécialité
- **Latanoprost** (BE : XALATAN® et « génériques ») : augmentation des notifications de *troubles oculaires* depuis le changement de formulation

Anesthésie

- **Sévoflurane** (non commercialisé en Belgique) : *rythme cardiaque très lent* chez les enfants atteints du syndrome de Down

Agents de diagnostic

- **Hexafluorure de soufre** ▼ (BE : SONOVUE®) : mise à jour de la brochure éducationnelle et révision des contre-indications et mises en garde et précautions d'emploi

Médicaments divers

- Produits amaigrissants : Mises en garde

Abréviations

afmps: agence fédérale des médicaments et des produits de santé (autorité compétente en matière de médicaments en Belgique)
AHOM: Atteinte Hépatique d'Origine Médicamenteuse
AINS: Anti-Inflammatoire Non-Stéroïdien
AMM: Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (autorité compétente en matière de médicaments en France)
ARA: Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine
BE: commercialisé en Belgique
BfArM: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (autorité compétente en matière de médicaments en Allemagne)
BPCO: BronchoPneumopathie Chronique Obstructive
BTK: Bruton's Tyrosinekinase
CBIP: Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique, ASBL
CMDh: Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human
COC's: Contraceptifs Oraux Combinés
CSS: Conseil Supérieur de la Santé de la Belgique
CYP: Cytochrome P450
DHPC: Direct Healthcare Professional Communication
DLP: Doxorubicine Liposomale Pégylée
DMARD: Disease Modifying AntiRheumatic Drug
DPP-4: Dipeptidyl Peptidase-4
EMA: European Medicines Agency
FDA: Food and Drug Administration des Etats-Unis
GLP: Glucagon-Like Peptide
HCSP: Haut Conseil de Santé Publique (France)
HTAP: Hypertension Artérielle Pulmonaire
IPP: Inhibiteurs de la Pompe à Protons
JCV: John Cunningham Virus
Lareb: Centre de Pharmacovigilance des Pays-Bas
LECS: Lupus Erythémateux Cutané Subaigu
LEMP: Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive
NACO: Nouveaux Anticoagulants Oraux
OMS: Organisation Mondiale de la Santé
PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR: Periodic Safety Update Report
PVH: Papillomavirus Humain
RCP: Résumé des Caractéristiques du Produit
RMA: Risk Management Activities
RMP: Risk Management Plan
SDRC: Syndrome de Douleurs Régionales Complexes
SMN: Syndrome Malin des Neuroleptiques
STOP: Syndrome de Tachycardie en Posture Orthostatique
UE: Union Européenne

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

Pour toutes vos questions et suggestions : adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Si vous ne souhaitez plus recevoir ce bulletin d'information, il vous suffit d'envoyer un courriel à cette adresse.

A propos du Vig-news

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

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

L'afmps est depuis le 1^{er} janvier 2007 l'autorité compétente en Belgique en matière de médicaments et de produits de santé.

Son rôle est de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments et des produits de santé en développement clinique et sur le marché.

Dans l'intérêt de la Santé publique, l'afmps veille à ce que la population dispose des médicaments et des produits de santé dont elle a besoin.

www.afmps.be - Copyright © afmps

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



Pharmacovigilance

« Pharmacovigilance active »

Sélection de communiqués récents de pharmacovigilance

Systeme cardio-vasculaire

- **Olmésartan** (en Belgique : BELSAR®, OLMETEC®, et dans les associations BELSAR PLUS®, OLMETEC PLUS®, FORZATEN®, SEVIKAR®, FORZATEN/HCT®, SEVIKAR/HCT®) : rappel du risque d'entéropathies graves

L'olmésartan appartient à la famille des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II ou sartans) et est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle seul ou en association avec d'autres traitements antihypertenseurs. Il existe un risque de survenue d'entéropathie sévère sous olmésartan se traduisant par une diarrhée chronique sévère, d'instauration parfois brutale, avec perte de poids pouvant entraîner une hospitalisation prolongée. D'autres signes ou complications peuvent aussi être observés comme des vomissements, une déshydratation avec insuffisance rénale fonctionnelle, une hypokaliémie, voire une acidose métabolique. L'entéropathie peut survenir plusieurs mois, voire plusieurs années après le début du traitement, ce qui rend le diagnostic particulièrement difficile. Une information à ce sujet a été publiée dans un [Folia](#) du CBIP ainsi que dans le [vig-news de janvier 2015](#).

En France, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM, l'autorité compétente en matière de médicaments en France) a publié un rapport montrant que malgré différentes mesures d'information, des données de pharmacovigilance font apparaître que le nombre de cas graves rapportés d'entéropathie liée à l'olmésartan reste élevé en France et que le retard au diagnostic persiste. Aussi, l'attention des professionnels de santé est-elle à nouveau attirée sur les signes évocateurs d'entéropathie chez les patients traités par une spécialité contenant de l'olmésartan et la nécessité d'arrêter le traitement par olmésartan en cas de survenue de tout signe évocateur d'une entéropathie ([21.07.2015 - ANSM](#)). Afin de disposer de plus d'informations sur cet effet indésirable, nous rappelons l'importance de notifier les cas d'entéropathie sous olmésartan. Pour information, 12 cas de troubles gastro-intestinaux associés à la prise l'olmésartan ont été rapportés en Belgique, 3 cas ont été rapportés avant la publication du CBIP et 9 cas après.

Sang et coagulation

- **Rivaroxaban** ▼ (en Belgique : XARELTO®) et atteinte hépatique

Bien qu'un examen systématique et une méta-analyse des essais contrôlés randomisés de phase III portant sur le risque d'atteinte hépatique d'origine médicamenteuse (AHOM) parmi les nouveaux anticoagulants oraux (NACO), dont fait partie le rivaroxaban, aient établi que cette classe de médicaments ne présentait pas un risque accru d'AHOM comparativement aux groupes contrôle, Santé Canada a identifié 16 cas publiés d'atteinte hépatique soupçonnée d'être associée à l'utilisation du rivaroxaban. La diversité des posologies, des périodes de latences et des profils anatomo-pathologiques n'excluent cependant pas la possibilité que ces cas soient idiosyncrasiques. Une variété de facteurs de risque d'AHOM liés aux patients et aux médicaments sont mentionnés dans la littérature. Les données probantes à l'appui du rôle des facteurs de risque liés au patient (par exemple : sexe, âge et comorbidités) sont limitées. Dans le cas de médicaments spécifiques, une prédisposition génétique pourrait jouer un rôle et la posologie, la lipophilie du médicament ainsi que l'importance du métabolisme pourraient représenter des facteurs de risques. La littérature scientifique actuelle indique que le rivaroxaban est modérément lipophile et qu'environ les deux tiers de la dose administrée est métabolisée dans le foie par les enzymes du cytochrome P450 et par des mécanismes indépendants du cytochrome. Au 30 septembre 2014, Santé Canada a reçu 61 déclarations d'effets indésirables hépatiques impliquant le rivaroxaban. Cependant, dans la majorité des déclarations manquaient des informations importantes. En particulier, le manque de détails dans la plupart des déclarations empêchait d'exclure les autres causes possibles d'atteinte hépatique (hépatite virale ou

auto-immune, ischémie hépatique, etc.). Aussi, il n'était pas possible d'établir une relation causale entre le rivaroxaban et l'atteinte hépatique dans la plupart des cas canadiens. Santé Canada continue de surveiller le risque potentiel d'atteinte hépatique associée à l'utilisation du rivaroxaban ([08.2015 – Santé Canada](#)). A noter qu'en Belgique, la notice et le résumé des caractéristiques du produit (RCP) mentionnent l'anomalie de la fonction hépatique parmi les effets indésirables.

Système gastro-intestinal

- **Dexlansoprazole** (non commercialisé en Belgique), **esomeprazole** (en Belgique : NEXIAM® et « génériques »), **lansoprazole** (en Belgique : DAKAR® et « génériques »), **oméprazole** (en Belgique : LOSEC® et « génériques »), **pantoprazole** (en Belgique : PANTOMED® et « génériques »), **rabéprazole** (en Belgique : PARIET®) et *lupus érythémateux cutané subaigu*
Le PRAC de l'EMA estime qu'il existe suffisamment d'évidences pour indiquer que le lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) est probablement un effet de classe des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Le PRAC a considéré les données pertinentes pour l'ensemble de la classe des IPP, y compris des cas ayant présenté un rechallenge positif (réapparition de l'effet indésirable après un dechallenge positif) ; le PRAC a également considéré les données de la littérature publiée et tenu compte de la probabilité de sous-notification étant donné que la photosensibilité est un effet indésirable connu des IPP. Dans le LECS, les lésions sont visibles sur les régions photo-exposées et sont généralement accompagnées d'arthralgies ([06-09.07.2015 – PRAC](#)).

Système respiratoire

- **Médicaments antitussifs contenant de la codéine : nouvelles mesures**
Suite à un examen précédent concernant l'utilisation de la codéine pour soulager la douleur chez les enfants ([05.12.2013 - vignews](#)), qui avait donné lieu à l'introduction de plusieurs restrictions afin de garantir une utilisation aussi sûre que possible de ce médicament, il a été constaté que des conditions similaires pouvaient s'appliquer à l'utilisation de la codéine pour le traitement des toux et rhumes chez les enfants, justifiant le lancement d'un second examen à l'échelle européenne par le PRAC. Les effets de la codéine sont dus à sa métabolisation en morphine. Certaines personnes convertissent la codéine en morphine à une vitesse supérieure à la normale (les « métaboliseurs ultrarapides »), causant des taux élevés de morphine dans le sang et pouvant induire des effets graves, comme des difficultés respiratoires. Bien que des effets indésirables induits par la morphine puissent survenir chez des patients de tout âge, le mode de conversion de la codéine en morphine chez les enfants de moins de 12 ans est plus variable et est imprévisible, ce qui rend cette population particulièrement exposée à ces effets indésirables. Par ailleurs, les enfants ayant déjà des problèmes respiratoires peuvent être plus sensibles aux effets respiratoires dus à la codéine. Le PRAC a également noté que la toux et le rhume sont généralement des maladies spontanément résolutive, et les preuves de l'efficacité de la codéine pour traiter la toux chez les enfants sont limitées. Les mesures du PRAC visant à minimiser ces risques ont été adoptées par consensus par le Groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée – médicaments à usage humain (CMDh, Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human) et seront appliquées directement par les États membres dans lesquels sont autorisés ces médicaments, selon un calendrier convenu. La codéine est désormais contre-indiquée pour le traitement de la toux et le rhume chez les enfants de moins de 12 ans et n'est pas recommandée chez les enfants et adolescents âgés de 12 à 18 ans, souffrant de problèmes respiratoires. En plus des nouvelles mesures pour les enfants, la codéine est également contre-indiquée chez les « métaboliseurs ultrarapides » et chez les mères qui allaitent, la codéine pouvant être sécrétée par le lait maternel et être dangereuse pour le bébé. Les restrictions de l'utilisation de la codéine pour traiter la toux et le rhume sont, pour la plupart, conformes aux recommandations précédentes concernant l'utilisation de la codéine comme antidouleur ([03.06.2015 – afmps](#)).
- **Noscapine** (en Belgique : Noscafex®, Noscafex EXPECTORANS®, NOSCA MEREPRINE®) et *angiœdème*
Le Lareb (Centre de Pharmacovigilance des Pays-Bas) a reçu 10 rapports d'angiœdème ou de symptômes associés à un angiœdème en relation avec l'utilisation de la noscapine. Cette association

est représentée de façon significativement disproportionnée dans les banques de données du Lareb et de l'OMS (excepté pour l'œdème facial). Le RCP des médicaments contenant de la noscapine et la littérature ne mentionnent pas l'angioedème comme effet indésirable de la noscapine. Cependant, la constatation selon laquelle la noscapine peut stimuler la libération d'histamine et le fait que cette libération joue un rôle important dans la pathophysiologie de l'angioedème pourraient soutenir une relation causale entre cet effet indésirable et la noscapine. Il est néanmoins important de noter que, pour les cas rapportés, les délais de réaction étaient néanmoins relativement longs (jusqu'à 4 jours) et pour deux cas la comédication pouvait également être suspectée ([15.05.2015 – Lareb](#)).

- **Corticoïdes inhalés : démarrage d'une réévaluation**

Suite à une demande de la Commission européenne, l'EMA a démarré la réévaluation de toutes les données disponibles sur le risque de pneumonie associé aux médicaments contenant des corticostéroïdes inhalés utilisés dans le traitement de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). Le risque de pneumonie avec ces médicaments, identifié pour la première fois en 2007 chez des patients traités avec un corticostéroïde inhalé, le fluticasone, est connu et depuis lors, de nouvelles études portant sur des corticoïdes inhalés individuels, ainsi que les résultats de l'étude combinée (méta-analyses) de la classe des corticoïdes inhalés ont fourni des données complémentaires sur ce risque. Il a dès lors été jugé nécessaire de procéder à une réévaluation approfondie, de manière à cerner davantage ce risque et examiner la nécessité de mettre à jour les recommandations de prescription existantes au sein de l'UE pour les corticostéroïdes inhalés utilisés dans le traitement de la BPCO ([12.05.2015 – afmps](#)).

Système hormonal

- **▼Canagliflozine** (en Belgique : INVOKANA®) : nouvelles informations sur le risque de *fractures osseuses et de baisse de la densité minérale osseuse*

La canagliflozine est un inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2 au niveau rénal, appartenant à une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux: les gliflozines. La canagliflozine est indiquée dans le diabète de type 2 en monothérapie ou en association à d'autres antidiabétiques oraux ou à l'insuline. Les principaux effets indésirables de la canagliflozine consistent en des infections urinaires, des candidoses vulvo-vaginales, des troubles gastro-intestinaux, une polyurie avec risque de déshydratation et d'hypotension, ce qui incite à la prudence surtout chez les personnes âgées. Il existe en outre un risque de fracture osseuse, déjà mentionné dans le RCP et la notice de l'INVOKANA®. L'agence étatsunienne (FDA, Food and Drug Administration) a mis à jour l'information au sujet de cet effet indésirable. À partir de plusieurs essais cliniques, il ressort que des données additionnelles confirment le risque accru de fractures osseuses sous canagliflozine par rapport à un traitement par placebo. Des fractures peuvent déjà survenir 12 semaines après l'initiation du traitement par canagliflozine. La FDA a également ajouté une nouvelle information concernant le risque de baisse de la densité osseuse dans les notices des médicaments contenant de la canagliflozine, risque observé au niveau de la hanche et du bas de la colonne vertébrale. Le risque associé aux autres médicaments de la classe des gliflozines est en cours d'évaluation ([10.09.2015 – FDA](#)).

- **▼Canagliflozine + metformine** (BE : Vokanamet®) : nouvelle spécialité

VOKANAMET® est une association fixe de canagliflozine et de metformine. Les effets indésirables 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 ci-dessous). 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 ([11.09.2015 – CBIP](#)).

- Inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines) (en Belgique : ▼**alogliptine** : VIPIDIA® et VIPDOMET® en association avec la metformine, ▼**linagliptine** : TRAJENTA® et JENTADUETO® en association avec la metformine, **saxagliptine** : ONGLYZA® et KOMBOGLYZE® en association avec la metformine, **sitagliptine** : JANUVIA® et JANUMET® en association avec la metformine et **vildagliptine** : GALVUS® et EUCREAS® en association avec la metformine) et *arthralgies*

La FDA aux Etats-Unis a publié un avertissement concernant un risque d'arthralgies, parfois sévères, avec les antidiabétiques de la classe des inhibiteurs de DPP-4 (syn. gliptines). Cet avertissement fait suite à la notification de plusieurs cas d'arthralgies sévères survenues dans un délai de 1 jour à

plusieurs années après l'instauration d'un inhibiteur de DPP-4. Dans la plupart des cas, les arthralgies ont disparu à l'arrêt du traitement. Chez les patients diabétiques traités par un inhibiteur de la DPP-4, il convient donc, en cas d'apparition d'arthralgies, de considérer ce traitement comme une cause possible et d'envisager l'arrêt du traitement. Il est néanmoins recommandé aux patients de ne pas interrompre leur traitement sans avis médical. Il est important de notifier les suspicions d'effets indésirables. Ceci peut se faire de préférence en ligne via le site internet www.fichejaune.be ou via la fiche jaune papier ([10.09.2015 – CBIP](#)).

- **Répaglinide** (en Belgique : NOVONORM® et « génériques ») et **clopidogrel** (en Belgique : PLAVIX® et « génériques ») : interaction pouvant mener à une *hypoglycémie*
Le répaglinide est un antidiabétique oral utilisé pour le traitement du diabète de type 2. Le clopidogrel est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Les autorités canadiennes ont décidé que l'utilisation concomitante du répaglinide et du clopidogrel devait être contre-indiquée car la coadministration de répaglinide et de clopidogrel (un inhibiteur du CYP2C8) pourrait mener à une diminution significative des valeurs glycémiques en raison de l'interaction de ces deux médicaments. En effet, lors d'une étude menée auprès de volontaires sains, la coadministration de clopidogrel (300 mg le jour 1, puis 75 mg par jour pendant 2 jours consécutifs) et de répaglinide (une dose unique de 0,25 mg le jour 1 et le jour 3) a multiplié l'exposition systémique au répaglinide par 5,1 et 3,9 les jours 1 et 3 respectivement. Une hypoglycémie a été observée chez les volontaires sains le jour 1 (3,3 mmol/l) et le jour 3 (3,9 mmol/l) ([31.07.2015 – Santé Canada](#)).
- ▼ **Gliflozines** (en Belgique : **canagliflozine** : INVOKANA® et **empagliflozine** : JARDIANCE®, la **dapagliflozine** n'est pas commercialisée en Belgique) et *acidocétose diabétique*
Le PRAC a entamé une réévaluation des gliflozines suite à la notification après commercialisation d'une centaine de cas d'acidocétose en UE survenus chez des patients traités par une gliflozine ([19.06.2015 – CBIP](#), [05-08.10.2015 – PRAC](#), [07.2015 - DHPC](#)). L'empagliflozine (JARDIANCE®) est une spécialité récemment mise sur le marché en Belgique ([02.07.2015 – CBIP](#)).
- **Méthylprednisolone** administrée par voie intraveineuse (en Belgique : SOLU-MEDROL®) et *atteinte hépatique*
Les autorités sanitaires canadiennes ont initié un examen de l'innocuité de la méthylprednisolone suite à la détection de 28 cas d'atteinte hépatique associée à l'administration de méthylprednisolone par voie intraveineuse publiés à l'échelle internationale. Santé Canada a conclu à l'existence d'un lien entre la méthylprednisolone administrée par voie intraveineuse et une atteinte hépatique dans un délai d'apparition variable ([18.06.2015 – Santé Canada](#)). Actuellement, en Belgique, le RCP et la notice du SOLU-MEDROL® mentionnent une augmentation modérée et transitoire de certaines enzymes hépatiques mais sans conséquence clinique.
- ▼ **Albiglutide** (en Belgique : EPERZAN®) : nouvelle spécialité
L'albiglutide est, comme l'exénatide, le liraglutide et le lixisénatide, un analogue du glucagon-like peptide-1 ou GLP-1 (incrétinomimétique). Ce nouvel analogue du GLP-1 a une durée d'action d'une semaine et est proposé en monothérapie (contrairement aux autres analogues) ou en association à d'autres antidiabétiques dans le traitement de diabète de type 2 ([09.04.2015 – CBIP](#)).

Système uro-génital

- ▼ **Mirabégron** (en Belgique : BETMIGA®) : nouvelles recommandations relatives au risque d'*augmentation de la pression artérielle*
Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) a été distribuée ([07.09.2015 - DHPC](#)).

Douleur et fièvre

- **Tramadol** (en Belgique: CONTRAMAL®, DOLZAM®, TRADONAL®, TRAMIUM® et «génériques») et *anorgasmie*

Le Lareb a reçu 7 rapports d'anorgasmie associée à l'utilisation de tramadol. Deux de ces cas décrivent un « dechallenge positif » (amélioration ou disparition de l'effet indésirable après l'arrêt ou la diminution de dose du tramadol) et un cas , un « rechallenge positif » (réapparition de l'effet indésirable après un dechallenge positif). Bien que cette association ne soit pas soutenue par les études décrites dans la littérature, elle est appuyée par un mécanisme pharmacologique possible et est représentée de façon significativement disproportionnée dans les banques de données du Lareb et EudraVigilance. De plus , l'utilisation off-label du tramadol (c'est-à-dire non mentionnée parmi les indications approuvées du RCP) comme traitement pour un trouble opposé comme l'éjaculation précoce suggère que ce produit pourrait avoir un rôle dans l'occurrence de l'anorgasmie ([15.05.2015 – Lareb](#)).

- **Paracétamol** : maintien de la place du paracétamol comme analgésique ou antipyrétique de premier choix

Une revue systématique d'études observationnelles sur les effets indésirables du paracétamol est parue le 2 mars 2015. Les auteurs de l'étude signalent une augmentation dose-dépendante de la mortalité totale et d'effets indésirables cardio-vasculaires, gastro-intestinaux et rénaux sévères avec le paracétamol. Une interprétation critique des résultats ne permet toutefois pas de conclure qu'il existe un lien causal entre le paracétamol et les différents effets indésirables décrits. Les principales limites de cette revue systématique sont le nombre limité ainsi que la faible qualité des études incluses, avec une forte suspicion de biais et de variables confondantes (par exemple, absence d'information concernant la comorbidité et la comédication). Dans l'étude ayant montré une mortalité accrue, le lien entre le paracétamol et l'augmentation de la mortalité peut dès lors s'expliquer par l'affection ou les symptômes pour lesquels le paracétamol était administré plutôt que par le paracétamol lui-même (*confounding by indication*). L'étude ne modifie pas la place du paracétamol comme analgésique et antipyrétique de premier choix. Le CBIP rappelle néanmoins qu'en ce qui concerne la fièvre, un traitement médicamenteux ne s'avère pas toujours nécessaire. En cas d'usage prolongé de paracétamol en raison de douleurs, il est utile de réévaluer régulièrement la nécessité de poursuivre le traitement. Dans les situations douloureuses pour lesquelles il existe peu de preuves d'un effet favorable du paracétamol, l'effet du paracétamol doit être suivi afin d'éviter un emploi inutile. Le risque d'effets indésirables du paracétamol est faible mais l'hépatotoxicité en cas de surdosage constitue un problème grave. La prudence est de mise chez les patients dont le seuil d'hépatotoxicité du paracétamol est abaissé: les enfants, les adultes de faible poids (< 50 kg), les personnes très âgées et les personnes présentant les facteurs de risque suivants: alcoolisme, malnutrition chronique, insuffisance hépatique ou rénale. De plus, de nombreuses préparations à base de paracétamol étant en vente libre, sous divers noms de spécialités, une prise non intentionnelle de paracétamol sous différents noms de spécialités peut être la cause d'un surdosage et doit être certainement évitée ([12.03.2015 – CBIP](#)).

Pathologies ostéo-articulaires

- **Bisphosphonates ▼ et ostéonécrose du conduit auditif externe**

Ayant considéré les données des essais cliniques, de la littérature publiée et de la notification spontanée, le PRAC a recommandé que le RCP et la notice des médicaments contenant un bisphosphonate soient mis à jour afin d'inclure le risque très rare d'ostéonécrose du conduit auditif externe. Ce risque est principalement associé à une utilisation à long terme des bisphosphonates. De possibles facteurs de risque pour l'ostéonécrose du conduit auditif externe sont l'utilisation de corticostéroïdes, la chimiothérapie et/ou des facteurs de risques locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité d'une ostéonécrose du conduit auditif externe devrait être considérée chez les patients traités par un bisphosphonate qui présentent des symptômes otiques y compris des infections otiques. Les patients devraient recevoir le conseil de rapporter toute douleur et/ou infection otique(s) lors d'un traitement par bisphosphonate. Le nombre de rapports d'ostéonécrose du conduit auditif externe associés aux bisphosphonates est faible par rapport au nombre de cas d'ostéonécrose de la mâchoire, un effet indésirable bien connu des bisphosphonates. Il est demandé de rapporter tout cas d'ostéonécrose du conduit auditif externe suspecté d'être associé à la prise d'un bisphosphonate ou d'un autre médicament.

Par ailleurs, après avoir examiné l'ensemble des données disponibles, le PRAC a estimé qu'il n'était à ce jour pas recommandé de modifier le RCP ou la notice des médicaments contenant du dénosumab,

PROLIA® et XGEVA®. Il a par contre été recommandé que l'ostéonécrose du conduit auditif externe soit ajouté au RMP de ces produits en tant que risque potentiel important ([07-10.09.2015 - PRAC](#)).

- **Fébuxostat** (en Belgique : ADENURIC®) et *agranulocytose*

Le fébuxostat est indiqué en Belgique pour le traitement de l'hyperuricémie chronique dans les cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit. Santé Canada a communiqué au sujet du risque d'agranulocytose associé à la prise du fébuxostat, effet indésirable qui n'est pas mentionné dans la notice canadienne. En Belgique, le RCP et la notice de l'ADENURIC®, médicament ayant reçu une autorisation de mise sur le marché de la part de l'EMA, ne mentionnent pas l'agranulocytose mais décrivent une diminution du nombre de globules blancs dans la catégorie de l'effet indésirable ([28.05.2015 – Santé Canada](#)).

- **Léflunomide** ▼ (en Belgique : ARAVA® et « génériques ») et *colite*

Le léflunomide est un inducteur de rémission (disease modifying antirheumatic drug ou DMARD) avec des propriétés immunosuppressives et antiprolifératives ; il est indiqué, chez l'adulte, dans la polyarthrite rhumatoïde active, en tant que traitement de fond, et dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif. Lors d'activités routinières de détection de signaux, l'EMA a identifié un signal de colite associé à l'usage du léflunomide sur base de 16 cas inclus dans la banque de données de pharmacovigilance EudraVigilance. En considérant également les données fournies par les essais cliniques et par des cas de la littérature scientifique, le PRAC a décidé que le RCP et la notice des médicaments contenant du léflunomide devaient être mis à jour afin d'inclure la colite comme effet indésirable fréquent ([04-07.05.2015 - PRAC](#)).

- **Ibuprofène** et *risque cardio-vasculaire à doses élevées*

Le PRAC a confirmé une légère augmentation du risque de problèmes cardio-vasculaires de type crise cardiaque ou accident vasculaire cérébral chez les patients prenant des doses élevées d'ibuprofène (à partir de 2400 mg par jour). La réévaluation conduite par le PRAC révèle que le risque inhérent à l'ibuprofène pris à doses élevées est comparable au risque constaté avec certains médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), notamment les inhibiteurs de la COX-2 et le diclofénac.

On ne constate aucun risque cardio-vasculaire associé à la prise d'ibuprofène avec une dose allant jusqu'à 1200 mg par jour, qui est le dosage maximal généralement utilisé pour les préparations pour administration orale en vente libre dans l'UE ([29.04.2015 - afmps](#)).

Système nerveux

- **Galantamine** (en Belgique : REMINYL® et « génériques ») et *réactions cutanées graves : nouvelles mises en garde*

Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) a été distribuée ([21.09.2015 – DHPC](#)).

- **Donépézil** (en Belgique : ARICEPT® et « génériques ») et *rhabdomyolyse*

Suite à la déclaration d'un cas de rhabdomyolyse à Santé Canada, un examen de l'innocuité a été entrepris pour évaluer l'information existante sur le risque de rhabdomyolyse ou de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) associé au donépézil. Les données disponibles laissent croire à la possibilité de rhabdomyolyse ou de SMN avec l'utilisation du donépézil et les notices canadiennes ont été mises à jour de façon à mentionner le risque de rhabdomyolyse et de SMN ([21.01.2015 – Santé Canada](#)). Ce signal a été confirmé par le Royaume-Uni, se basant sur cette mise en garde de Santé Canada ainsi que les 88 cas retrouvés dans EudraVigilance. Le PRAC a estimé qu'un examen cumulatif de tous les cas de rhabdomyolyse et des termes associés rapportés pour le donépézil était nécessaire ([09-12.03.2015 – PRAC](#)). Le PRAC, ayant analysé les données de l'examen cumulatif fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, a considéré qu'une mise à jour du RCP et de la notice des produits contenant du donépézil était justifiée afin d'y ajouter le risque de rhabdomyolyse parmi les effets indésirables, le risque de SMN étant déjà décrit dans le RCP des produits ([06-09.07.2015 – PRAC recommandation](#)).

- ▼ **Valproate** ▼ (en Belgique: CONVULEX®, DEPAKINE® et «génériques») et *risque chez les femmes en âge de procréer : mise à disposition du matériel éducationnel*

En vue de minimiser les risques liés à l'utilisation des médicaments à base de valproate chez les femmes en âge de procréer ([08.2015 – vignews](#)), les autorités européennes, en concertation avec les associations des victimes du « Syndrome Valproate », ont exigé la diffusion de matériel éducatif à l'attention des professionnels de la santé et des patientes. Ce matériel développé par les firmes pharmaceutiques concernées sur base des recommandations des autorités européennes, a été approuvé par l'afmps et est disponible sur son [site internet \(08.07.15 – afmps\)](#).

- **Triptans (vasoconstricteurs sérotoninergiques sélectifs) et réactivation de la douleur**
Le Lareb a reçu 19 rapports de réactivation de la douleur associés aux triptans. Dans la plupart des cas, cette réactivation s'est développée dans un délai de quelques heures (plusieurs minutes à un jour) après l'administration, ce qui est cohérent avec l'action pharmacologique de ces produits. Dans presque tous les cas, la douleur a disparu également dans un délai de quelques heures. Chez 8 patients, un « rechallenge positif » a été observé. L'association entre la réactivation de la douleur et les triptans est également soutenue par les banques de données de l'OMS et de l'EMA. Il est donc important de prendre en compte le rôle possible des triptans chez un patient présentant une réactivation de la douleur, en particulier chez les patients avec une maladie inflammatoire telle que l'arthrite rhumatoïde ou la colite, chez qui cela peut ressembler à une aggravation de la maladie ([15.05.2015 – Lareb](#)).
- **Lamotrigine (en Belgique : LAMICTAL®, LAMBIPOL® et « génériques ») et alopécie**
Entre fin 1997 et août 2014, le Lareb a reçu 22 rapports d'alopecie associés à la prise de lamotrigine. Cet effet indésirable est mentionné dans le RCP états-unien mais pas dans le RCP néerlandais ni belge. L'association entre la lamotrigine et l'alopecie est représentée de façon significativement disproportionnée dans les banques de données du Lareb, de l'EMA et de l'OMS. Dans la littérature, le Lareb a retrouvé deux rapports de cas décrivant l'alopecie associée à l'utilisation de ce produit ainsi qu'un article publié en 2010 concernant l'observation d'une augmentation continue de rapport de cas d'alopecie pour lesquels la lamotrigine était suspectée ([15.05.2015 – Lareb](#)).
- **Azathioprine (en Belgique : IMURAN® et « génériques ») et réactions de photosensibilité**
Les réactions de photosensibilité ne sont pas mentionnées dans le RCP et la notice des produits contenant de l'azathioprine. Cependant, ses effets mutagènes lorsque le patient est exposé au soleil sont mentionnés et il est conseillé dans la section 4.4 du RCP d'éviter le soleil pendant le traitement. L'association entre l'azathioprine et les réactions de photosensibilité est représentée de façon significativement disproportionnée dans les banques de données du Lareb, de l'OMS et de l'EMA. Cette association est également appuyée par un mécanisme connu et des descriptions dans la littérature. Dans plusieurs cas rapportés au Lareb, malgré les mises en garde décrites dans le RCP, les patients se sont exposés aux UVA d'un banc solaire ([15.05.2015 – Lareb](#)).
- **Interféron α -2a (en Belgique : ROFERON A®), Interféron α -2b (en Belgique : IntronA®), Interféron β -1a (en Belgique : AVONEX®, REBIF®), Interféron β -1b (en Belgique : BETAFERON), Peginterféron α -2a (en Belgique : PEGASYS®), Peginterféron α -2b (en Belgique : PEGINTRON®), Peginterféron β -1a (en Belgique : PLEGRIDY®): signal d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)**
Un signal d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) a été identifié par la France, se basant sur 42 cas français rapportés. Le PRAC a pris connaissance d'une analyse de l'HTAP effectuée par la France ainsi qu'une étude rétrospective non publiée décrivant tous les cas d'HTAP avec un historique d'exposition aux interférons et d'autres articles de la littérature décrivant des cas d'HTAP chez les patients sous interférons. Se basant sur ces données, le PRAC a estimé qu'une étude approfondie de ce signal était nécessaire bien qu'aucune donnée supplémentaire ne soit considérée comme utile étant donné que l'HTAP est étroitement surveillée dans les PSURS pour la plupart des produits autorisés contenant des interférons alfa ou beta ([08-11.09.2014 – PRAC](#)). Se basant sur l'ensemble des données récoltées, le PRAC a estimé que la relation causale entre l'utilisation des interférons et le développement de l'HTAP ne pouvait pas être exclue, et que le RCP et la notice des produits concernés devraient donc être mis à jour dans ce sens ([01-04.12.2014 – PRAC](#)). Le PRAC considère en effet qu'en se basant sur les données non-cliniques publiées et les cas rapportés, l'HTAP devait être ajoutée au RCP et à la notice des produits comme effet indésirable rare mais sérieux ([07-10.04.2015 – PRAC](#)).
- **▼*Rhodolia rosea* (en Belgique: RODIZEN®) : Nouvelle spécialité**

Cette nouvelle spécialité à base d'un extrait sec de *Rhodolia rosea* qui est proposée pour soulager les symptômes de stress et de surmenage. Il s'agit d'un médicament à base de plantes enregistré sur base d'un "usage traditionnel" ([12.03.2015 – CBIP](#)).

- **Aripiprazole ▼** (en Belgique : ABILIFY®) et *agressivité*
Un signal d'agressivité associé à l'aripiprazole a été identifié par l'Italie suite à la notification d'un cas et à l'analyse de la littérature et des données d'EudraVigilance. Cet effet indésirable faisait déjà l'objet d'un suivi particulier de la part du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Considérant l'occurrence de dechallenge et rechallenge positifs pour certains cas ainsi que le mécanisme biologique supposé par la littérature impliquant un mécanisme d'action de l'aripiprazole comme agoniste partiel de la dopamine, le PRAC a estimé qu'un examen cumulatif était nécessaire ([03-06.11.2014 – PRAC](#)). Après évaluation de cet examen cumulatif, le PRAC a reconnu que les indications pour lesquelles l'aripiprazole est approuvé peuvent être associées à un comportement agressif. De plus certains patients traités par aripiprazole ont été cotraités avec d'autres produits pour lesquels le risque de comportement agressif a été démontré. Cependant, chez des patients sans antécédent d'agressivité, le traitement par aripiprazole a été associé à l'apparition d'un comportement agressif. Le PRAC a donc considéré qu'en se basant sur les preuves disponibles, le RCP et la notice des produits contenant de l'aripiprazole doivent être mis à jour afin d'y inclure l'agressivité et que le titulaire d'autorisation de mise sur le marché devait effectuer un examen cumulatif du risque d'agressivité associé à une overdose ([09-12.03.2015 – PRAC](#)).

Infections

- **Daclatasvir** (en Belgique : DAKLINZA®), **sofosbuvir** (en Belgique : SOVALDI®) et **sofosbuvir, ledipasvir** (HARVONI®, non commercialisé en Belgique) et *arythmie*
Le daclatasvir et le sofosbuvir sont des antiviraux à usage systémique indiqués pour le traitement des infections chroniques par le virus de l'hépatite C chez l'adulte, en association à d'autres médicaments. Lors d'activités routinières de détection de signaux, sur base d'une série des cas (6 cas chez des patients traités par sofosbuvir et daclatasvir et 2 cas chez des patients prenant du sofosbuvir avec d'autres antiviraux), la France a identifié un signal d'arythmie cardiaque associé à l'utilisation de sofosbuvir et/ou de daclatasvir. Le PRAC a évalué ces cas d'arythmie sévère survenus lors de l'utilisation de sofosbuvir et/ou de daclatasvir, en particulier chez les patients présentant des troubles cardiaques connus et traités par des médicaments bradycardisants. Le PRAC a noté que l'amiodarone était impliquée dans les cas où le lien de causalité était le plus évident. En conséquence, le PRAC a conclu que les RCP et les notices des médicaments contenant du sofosbuvir ou du daclatasvir devaient être mis à jour et qu'une DHPC devait être envoyée pour les informer de ce risque ([07-10.04.2015 – PRAC](#), [07.05.2015 – DHPC Gilead](#) et [07.05.2015 – DHPC Bristol-Myers Squibb](#)). Le daclastavir (DAKLINZA®) est une spécialité récemment mise sur le marché en Belgique ([02.07.2015 – CBIP](#)).
- **Interaction entre les antibiotiques à large spectre et les contraceptifs oraux combinés (COC) : mise à jour**
Le CMDh recommande la suppression de l'interaction entre les antibiotiques à large spectre et les contraceptifs oraux combinés (COC) dans le résumé des caractéristiques du produit et la notice des médicaments concernés. Cette conclusion se base sur le rapport de l'OMS «Usage de la contraception hormonale chez les femmes prenant des antibiotiques» dans lequel il est conclu qu'il existe des preuves de «niveau intermédiaire» concernant le fait que l'efficacité des contraceptifs oraux combinés n'est pas affectée lors de l'administration concomitante avec la plupart des antibiotiques à large spectre ([08.04.2015 – afmps](#)).

Immunité

- **Vaccins contre les infections à papillomavirus humains (PVH) (en Belgique : CERVARIX® , GARDASIL®): clarification du profil de sécurité par l'EMA**
L'EMA a réévalué les vaccins PVH afin de clarifier certains aspects de leur profil de sécurité. Cette révision a examiné les données disponibles avec un accent sur de rares rapports de deux conditions: le syndrome de douleurs régionales complexes (SDRC, un état de douleur chronique affectant les

membres) et le syndrome de tachycardie en posture orthostatique (STOP). Des rapports de ces syndromes chez des jeunes femmes ayant reçu un vaccin PVH avaient déjà été considérés lors des activités de surveillance de sécurité routinières par le PRAC mais un lien causal entre ces conditions et les vaccins n'avait pas été établi. Ces deux syndromes peuvent par ailleurs survenir chez des individus non vaccinés. Dans sa réévaluation, le PRAC a envisagé les dernières connaissances scientifiques, y compris toute recherche qui pourrait aider à clarifier la fréquence des SDRC et des STOP suivant une vaccination ou à identifier un lien de causalité. Cette réévaluation ne remettait pas en question le fait que les avantages des vaccins PVH l'emportent sur les risques et, pendant la procédure de réévaluation, il n'y a eu aucune modification dans les recommandations d'utilisation du vaccin ([13.07.2015 – afmps](#)). La réévaluation a conduit à la conclusion qu'il n'y a aucune preuve d'un lien de causalité entre les vaccins et le développement de SDRC ou de STOP. Par conséquent, il n'y a aucune raison de modifier la façon dont les vaccins sont utilisés ou d'adapter les notices existantes ([05.11.2015 – afmps](#)).

Par ailleurs, les résultats de l'étude réalisée conjointement par l'ANSM et l'Assurance Maladie, entreprise afin de mettre en évidence l'incidence des maladies auto-immunes dans la population vaccinée, ont été publiés et montrent que la vaccination par GARDASIL® ou CERVARIX® n'entraîne pas d'augmentation du risque global de survenue de maladies auto-immunes, confirmant ainsi les données de la littérature française et internationale. Une augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré après vaccination contre les infections à PVH apparaît toutefois probable. Ce syndrome est déjà identifié dans l'AMM du GARDASIL®. De plus, ses conséquences sont limitées compte tenu de la rareté de la maladie, les deux institutions estiment que les résultats de cette étude ne remettent pas en cause la balance bénéfice-risque pour les vaccins concernés ([09.2015 – ansm](#)).

- **▼Peginterféron bêta 1a** (en Belgique : PLEGRIDY®): **nouvelle spécialité**
Le peginterféron bêta 1a est une forme pégylée d'interféron bêta 1a proposée dans le traitement de fond de la sclérose en plaques avec alternance de poussées et de rémissions. Par rapport à la forme non pégylée, l'interféron bêta 1a pégylé, c'est-à-dire conjugué à une molécule de polyéthylène glycol, a une plus longue durée de demi-vie, ce qui permet une administration moins fréquente à raison d'une injection sous-cutanée toutes les deux semaines ([03.08.2015 – CBIP](#)).
- **Vaccins tétravalents contre l'influenza** (▼**α-RIX-TETRA®** et ▼**FLUENZ TETRA®**) : **nouveaux vaccins**
α-Rix-Tetra® est un vaccin inactivé pour injection intramusculaire. Fluenz tetra® est un vaccin vivant atténué pour administration intranasale chez des enfants appartenant à des groupes à risque ([03.08.2015 – CBIP](#)).
- **Vaccins contre le rotavirus** (en Belgique : ROTARIX®, ROTATEQ®): **réaction du Conseil Supérieur de la Santé (CSS) belge à la décision prise en France d'arrêter la vaccination généralisée des nourrissons contre le rotavirus**
Suite à deux décès qui pourraient être imputés aux effets indésirables de cette vaccination (invagination), le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) en France a décidé de déconseiller la vaccination généralisée contre le rotavirus chez les nourrissons. En Belgique, le CSS, considérant que le rapport bénéfice/risque de ces vaccins reste positif, ne modifie pas sa recommandation de vaccination généralisée de tous les nourrissons contre le rotavirus et a publié récemment une [réaction](#) à la décision française. Le CBIP estime pour sa part que le rapport bénéfice/risque de la vaccination contre le rotavirus est en effet positif, moyennant une vigilance suffisante pour les symptômes d'invagination intestinale durant les premiers jours après la vaccination ([30.07.2015 – CBIP](#)).
- **▼Anakinra** (en Belgique : KINERET®) : **présence de matière solide visible à la surface de l'aiguille**
L'anakinra, un inhibiteur du récepteur de l'interleukine 1, est un immunosuppresseur proposé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en association au méthotrexate chez les patients ne répondant pas suffisamment au méthotrexate seul ([02.07.2015 – CBIP](#)). Une DHPC a été distribuée ([26.06.2015 – DHPC](#)).
- **Mycophénolate** (en Belgique : MYFORTIC®, CELLCEPT® et « génériques ») : **risque d'avortements spontanés et de malformations en cas d'exposition pendant la grossesse**
Les données disponibles chez les femmes enceintes exposées au mycophénolate confirment l'importance du risque d'avortements spontanés et de malformations majeures chez l'enfant à naître,

notamment des anomalies des oreilles. Dans l'attente des conclusions de l'évaluation européenne en cours, visant à actualiser l'information sur ce risque dans le RCP des produits, l'ANSM souhaite attirer l'attention des professionnels de santé et des patients sur ces risques et rappelle les précautions particulières inscrites dans les RCP et notices. Les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque tératogène du mycophénolate et de la nécessité d'éviter une grossesse en cours de traitement et 6 semaines après la fin du traitement ; elles ne doivent débuter un traitement par mycophénolate qu'après avoir obtenu le résultat négatif d'un test de grossesse ; elles doivent utiliser une méthode de contraception efficace avant le début du traitement, pendant toute la durée de celui-ci et jusqu'à 6 semaines après l'arrêt du mycophénolate ; en cas de survenue d'une grossesse au cours du traitement par mycophénolate, les patientes doivent être averties de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin et ne pas arrêter leur traitement sans avoir consulté au préalable leur médecin ([25.06.2015 – ansm](#)).

- **Natalizumab** (en Belgique : TYSABRI®) : démarrage d'une réévaluation

L'EMA a démarré la réévaluation du TYSABRI® afin d'évaluer si les recommandations actuelles fournies aux professionnels de la santé et aux patients sur la façon de prendre en charge le risque connu de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associé à ce médicament doivent être mises à jour. La LEMP est une infection rare du cerveau provoquée par le virus de John Cunningham (JCV), dont les symptômes peuvent être similaires à ceux d'une attaque de sclérose en plaques, et peuvent entraîner une incapacité grave ou le décès. Il est établi que le risque de LEMP augmente avec la durée du traitement par TYSABRI®, en particulier chez les patients traités pendant plus de deux ans, et qu'il est également plus élevé chez les patients ayant reçu des médicaments immunosuppresseurs avant de commencer le traitement, ainsi que chez les patients testés positifs pour les anticorps contre JCV. De nouvelles données semblent indiquer qu'il peut être nécessaire de revoir les méthodes utilisées pour calculer le risque de LEMP, et d'effectuer les tests de LEMP plus fréquemment que ce qui est actuellement recommandé chez les patients ne présentant aucun symptôme. De plus, de nouveaux tests de diagnostic ont été développés récemment. ([12.05.2015 – afmps](#)).

- **Natalizumab** (en Belgique : TYSABRI®) : signal d'anémie et d'anémie hémolytique

En 2014, un signal d'anémie a été identifié par l'EMA, se basant sur 10 cas retrouvés dans EudraVigilance et des articles de la littérature. Etant donné l'existence de facteurs confondants, le PRAC a estimé qu'un examen cumulatif des données relatives à l'anémie était nécessaire ([01-04.12.2014 – PRAC](#)). Suite à l'évaluation de ces données cumulatives, le PRAC considère qu'une mise à jour du RCP et de la notice de TYSABRI® est justifiée ([04-07.05.2015 – PRAC](#)).

- **Fingolimod** ▼ (en Belgique : GILENYA®) et leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

En mars 2015, un nouveau cas rapporté de LEMP associé à un traitement à long terme par fingolimod a été discuté lors de la réunion du PRAC. Bien que le diagnostic ait été confirmé, le patient n'a montré aucun signe ou symptôme clinique de LEMP. L'absence d'un traitement antérieur par immunosuppresseur a appuyé la relation causale possible avec le Gilenya. Parmi les douze autres cas de LEMP rapportés lors du dernier PSUR (Periodic Safety Update Report) en 2014, aucun n'avait été rapporté sans antécédents de traitement par natalizumab ou un autre immunosuppresseur. Le PRAC a donc estimé qu'une communication directe aux professionnels de la santé ([14.04.2015 - DHPC](#)) relative à ce cas était nécessaire. Il a également été demandé au MAH de fournir plus d'informations sur ce signal ([09-12.03.2015 – PRAC](#)). Suite à l'évaluation de ces informations, le PRAC a estimé qu'une mise à jour du RCP et de la notice de Gilenya était nécessaire. Ce risque sera également surveillé par le titulaire de l'AMM lors des prochains PSURs ([04-07.05.2015 – PRAC](#)).

Médicaments antitumoraux

- ▼ **Ibrutinib** (en Belgique : IMBRUVICA®) : nouvelle spécialité

L'ibrutinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), une enzyme impliquée dans la croissance des cellules B normales et anormales. Il est utilisé dans certaines formes de leucémie lymphoïde chronique et de lymphomes à cellules du manteau. Les principaux effets indésirables de l'ibrutinib consistent en allongement de l'intervalle QT, pneumonie, hémorragies, troubles hématologiques, troubles gastro-intestinaux et douleurs musculo-squelettiques ([03.08.2015 – CBIP](#)).

- **Sorafénib** (en Belgique : NEXAVAR®) et *dysfonctionnement de la glande thyroïde*
 Le sorafénib est un médicament anticancéreux de la famille des inhibiteurs multikinases qui est utilisé dans le traitement de certains types de cancer du foie, du rein et de la thyroïde.
 L'examen des données scientifiques réalisé par Santé Canada a montré des preuves de troubles de la glande thyroïde, y compris, dans de très rares cas, une crise thyrotoxisque, en association avec l'utilisation du NEXAVAR®. Les données analysées lors de cet examen proviennent de documents scientifiques et médicaux, de déclarations d'effets indésirables soumises au Canada et ailleurs dans le monde ainsi que des connaissances acquises au sujet de l'utilisation de ce médicament tant au Canada qu'à l'étranger ([28.05.2015 – Santé Canada](#)). En Belgique, le RCP et la notice de NEXAVAR® mentionnent l'hyper- et l'hypothyroïdie parmi les effets indésirables.
- ▼ **Trabectédine** (en Belgique : YONDELIS®) et *syndrome de fuite capillaire*
 La trabectédine est un agent antinéoplasique indiqué chez les patients adultes atteints de sarcome des tissus mous évolué, après échec de traitements à base d'anthracyclines et d'ifosfamide, ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments. YONDELIS® est également indiqué, en association avec la doxorubicine liposomale pégylée (DLP), chez les patientes atteintes de cancer des ovaires récidivant sensible au platine. Lors d'activités routinières de détection de signaux, l'EMA a identifié un signal de syndrome de fuite capillaire basé sur l'existence de 6 cas repris dans la banque de données de pharmacovigilance de l'EMA, EudraVigilance. Le syndrome de fuite capillaire est une maladie systémique sévère causée par une augmentation de la perméabilité capillaire, et caractérisée par des épisodes d'hypotension, d'œdème et d'hypovolémie (source : orpha.net). Après évaluation des données disponibles à ce sujet et en tenant compte de la gravité du syndrome, le PRAC a conclu qu'il y a une possibilité raisonnable d'un lien de causalité entre l'usage de la trabectédine et la survenue d'un syndrome de fuite capillaire et il a été décidé que le RCP et la notice du YONDELIS® devaient être mis à jour afin de mentionner ce syndrome parmi les effets indésirables ([07-10.04.2015 – PRAC](#)).
- **Pomalidomide** ▼ (en Belgique : IMNOVID®) : *nouvelles recommandations importantes pour minimiser les risques d'hépatotoxicité grave, de syndrome interstitiel pulmonaire et d'insuffisance cardiaque*
 Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) a été distribuée ([26.03.2015 – DHPC](#)).
- ▼ **Dichlorure de radium-223** (en Belgique : XOFIGO®) : *modification dans les matériaux de référence standard du NIST*
 Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) a été distribuée ([19.03.2015 – DHPC](#)).

Dermatologie

- ▼ **Ingénol mébutate** (en Belgique : PICATO®) et *réactions indésirables graves*
 PICATO® est un gel indiqué dans le traitement cutané des kératoses actiniques non-hyperkératosiques, non-hypertrophiques chez les adultes. La FDA a émis une alerte au sujet de rapports de réactions allergiques graves et d'herpès zoster (zona) associés à l'usage du gel PICATO®. Dans certains cas, il est apparu que les instructions d'utilisation n'avaient pas été correctement suivies (surface traitée, posologie, utilisation concomitante d'autres traitements topiques, etc). Il est dès lors rappelé aux patients d'utiliser PICATO® dans les conditions prescrites par leur médecin, en particulier PICATO® ne doit pas être appliqué sur des zones plus grandes ou pendant une période plus longue que ce qui est mentionné dans le RCP et la notice. PICATO® ne devra pas être utilisé près des yeux, à l'intérieur des narines, à l'intérieur des oreilles ou sur les lèvres. Des cas de transfert accidentel du gel PICATO® à partir des mains ont été rapportés, y compris des cas survenant lors d'application de maquillage ou de l'insertion de lentilles de contact. Les réactions allergiques peuvent inclure des symptômes tels que sensation de gorge serrée, difficultés respiratoires, vertiges, gonflement des lèvres ou de la langue ([21.08.2015 – FDA](#)).
- **Isotrétinoïne** ▼ (en Belgique : ROACUTANE® et « génériques ») et *dysfonction érectile*
 L'isotrétinoïne est indiquée dans les acnés sévères (telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées de traitement

classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique. Le Lareb a reçu 7 rapports de dysfonction érectile associés à l'utilisation de l'isotrétinoïne. Cette association est représentée de façon significativement disproportionnée dans les banques de données du Lareb, de l'EMA et de l'OMS. L'association a été décrite dans la littérature et un mécanisme plausible, une diminution des niveaux sanguins de testostérone, a été suggéré. En plus de la dysfonction érectile, d'autres manifestations cliniques de la carence en testostérone comme la gynécomastie et la perte de la libido ont également été signalées et décrites dans la littérature. Cela renforce le mécanisme supposé ([15.05.2015 – Lareb](#)).

Ophtalmologie

- **▼Népagéfénac** (en Belgique : NEVANAC®) : nouvelle spécialité
Le népagéfénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien à usage ophtalmique qui est proposé pour la prévention et le traitement de la douleur et de l'inflammation après chirurgie de la cataracte ainsi que pour la prévention de l'oedème maculaire après chirurgie de la cataracte chez les patients diabétiques ([05.2015 – CBIP](#)).
- **Latanoprost** (en Belgique : XALATAN® et « génériques ») : augmentation des notifications de troubles oculaires depuis le changement de formulation
En 2014, le BfArM (autorité compétente en matière de médicaments en Allemagne) a identifié un signal de troubles oculaires suite à la publication par la Commission allemande des médicaments d'un article décrivant une augmentation de la notification d'irritation oculaire après le changement de formulation du XALATAN®. Une recherche dans la banque de données allemande a permis de mettre en évidence 35 cas de troubles oculaires dans les 9 mois suivant le changement de formulation, comparativement aux 16 cas les 9 mois précédents. Les réactions consistaient principalement en une irritation de l'œil. Une augmentation similaire des cas rapportés d'irritation oculaire a été également observée dans d'autres Etats Membres rapidement après le lancement de la nouvelle formulation. Afin de comprendre, entre autres, les potentielles implications pour l'efficacité et la sécurité du produit, le PRAC a envoyé une liste de question au titulaire de l'AMM ([08-11.09.2014 – PRAC](#)). Au vu des réponses soumises par le titulaire de l'AMM, l'augmentation des notifications d'irritation oculaire suivant le lancement de la nouvelle formulation était claire dans plusieurs Etats Membres, en particulier au Royaume-Uni et en Allemagne. Une explication possible pour l'augmentation de l'irritation oculaire, mais non confirmable en se basant sur les informations disponibles, pourrait être le pH plus bas dans la nouvelle formulation. Le PRAC a estimé qu'il était nécessaire de continuer à explorer les différentes sources de données afin d'évaluer complètement ce signal ([06-09.01.2015 – PRAC](#)). En mai 2015, les données disponibles via EudraVigilance et les articles de la littérature disponibles concernant l'influence du pH sur l'irritation oculaire ont été évalués. L'augmentation de l'incidence de l'irritation oculaire pourrait être liée au pH plus bas dans la nouvelle formulation bien que d'autres facteurs ne puissent pas être exclus. Considérant les données disponibles et évaluées, le PRAC a considéré que les patients recevant la nouvelle formulation devraient être avertis de l'importance de demander un avis médical en cas d'irritation oculaire excessive. Le RCP et la notice du produit seront mises à jour dans ce sens ([04-07.05.2015 – PRAC](#)).

Anesthésie

- **Sévoflurane** (non commercialisé en Belgique) : *rythme cardiaque très lent* chez les enfants atteints du syndrome de Down
Un examen de l'innocuité a été entrepris par Santé Canada sur demande du fabricant pour évaluer le lien possible entre le ralentissement de la fréquence cardiaque (bradycardie sévère) et l'utilisation de l'anesthésique général sévoflurane chez les enfants atteints du syndrome de Down. Au moment de l'examen, l'information posologique canadienne pour les produits contenant du sévoflurane, similaire à l'information posologique américaine et européenne, documentait l'incidence de la bradycardie chez les enfants et, bien que les renseignements les plus à jour mis à la disposition des prescripteurs ne portent pas directement sur le risque de bradycardie sévère chez les enfants atteints du syndrome de Down, ils définissent le risque pour les enfants vulnérables atteints ou non d'affections médicales concomitantes associées à des troubles neuromusculaires, qui comprennent les enfants atteints du syndrome de

Down. En date de l'examen, aucun cas de bradycardie associée au sévoflurane chez les enfants atteints du syndrome de Down n'avait été signalé à Santé Canada. La compagnie qui a été la première à commercialiser le sévoflurane a remis des rapports internationaux sur les cas de bradycardie sévère chez les enfants atteints du syndrome de Down que l'on soupçonne être associés à l'utilisation du sévoflurane. L'analyse des publications scientifiques et médicales a fait ressortir un certain nombre d'articles de recherche portant sur la bradycardie associée à l'utilisation du sévoflurane chez les enfants atteints du syndrome de Down. L'information contenue dans ces articles était limitée quant au nombre de signalements de cas et à la qualité de ces signalements. Cependant, ces articles ont mis en évidence la possibilité d'une bradycardie provoquée par le sévoflurane chez les enfants souffrant du syndrome de Down ([13.05.2015 – Santé Canada](#)).

Agents de diagnostic

- **Hexafluorure de soufre ▼** (en Belgique : SONOVUE®) : mise à jour de la brochure éducationnelle et révision des contre-indications et mises en garde et précautions d'emploi
Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) a été distribuée ([09.02.2015 – DHPC](#) et [matériel éducationnel](#)).

Médicaments divers

- **Produits amaigrissants : Mises en garde**
Suite à la diffusion, le 4 mai 2015, dans le monde entier, d'une communication alarmante d'Interpol concernant les risques graves que représentent des produits de régime illicites contenant du 2,4-dinitrophénol, l'afmps met en garde contre le danger que représentent les produits de régime illégaux contenant du 2,4-dinitrophénol ou DNP ([06.05.2015 – afmps](#)). Par ailleurs, en juillet 2015, actualisant le précédent rapport datant de 2012, l'ansm a fait le point sur les risques liés à l'utilisation des produits de santé à des fins d'amaigrissement ([07.07.15 – ansm](#)).