

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.

Du 7 au 11 novembre 2016, l'afmps lance une campagne pour promouvoir la notification des effets indésirables suspectés des médicaments. Cette campagne fait partie d'une semaine de sensibilisation européenne.

Afin d'être tenu au courant des dernières actualités, nous vous conseillons de consulter la rubrique « Actualité » de l'afmps, accessible 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

Sang et coagulation

- Produits à base de **facteur VIII recombinant** (BE : ADVATE®, FACTANE®, HELIXATE NEXGEN®, KOGENATE®, NOVOEIGHT®, NUWIQ®, OCTANATE®, RECOMBIMATE®, REFACTO AF®; HAEMATE P®, WILATE®) et risque de *formation d'inhibiteurs* chez les patients hémophiles sévères
- **Dabigatran** (BE : PRADAXA®) : importance de respecter les conditions de conservation du médicament
- **Warfarine** (BE : MAREVAN®) et signal de *calciphylaxie*

Système gastro-intestinal

- **Lopéramide** (BE : IMODIUM® et « génériques ») et *troubles cardiaques avec de fortes doses*

Système respiratoire

- Association fixe de **tiotropium** et d'**olodatérol** (BE : SPIOLTO®) : nouvelle spécialité
- Corticostéroïdes inhalés et risque de *pneumonie*
- Médicaments antitussifs et antihistaminiques : usage détourné chez les adolescents et les jeunes adultes

Système hormonal

- ▼ **Canaglifozine** (BE : INVOKANA®, et en association avec metformine : VOLKANAMET®) et risque *d'amputation d'un membre inférieur (principalement d'un orteil)*
- **Insuline glargine 300 U/ml** ▼ (BE : TOUJEO®) : nouvelle spécialité
- ▼ **Dulaglutide** (BE : TRULICITY®) : nouvelle spécialité

Gynéco-obstétrique

- Contraception hormonale d'urgence contenant du **lévonorgestrel** (BE : POSTINOR®, LEVODONNA®, NORLEVO®) : nouvelle recommandation pour les utilisatrices d'inducteurs enzymatiques hépatiques
- **Acétate d'ulipristal** (BE : ELLAONE®) et surveillance post commercialisation
- Contraceptifs intra-utérins : mise à jour sur le risque de *perforation utérine* avec les contraceptifs intra-utérins

Douleur et fièvre

- **Paracetamol** à « libération modifiée » (BE : PANADOL RETARD®) et risque de surdosage : démarrage d'une procédure d'arbitrage
- **Tramadol** en solution buvable (BE : CONTRAMAL®, DOLZAM®, TRADONAL®, et « génériques ») : erreurs médicamenteuses chez l'enfant
- Médicaments antacides contenant de l'**aspirine en délivrance libre** et risque de *saignement*
- Opioides et nouveaux avertissements de sécurité

Système nerveux

- Solution buccale à base de **midazolam** (BE : BUCCOLAM®) : nouvelle spécialité
- Antidépresseurs et risque de *troubles neuro-développementaux* chez les enfants exposés in utero

- **Safinamide** (BE: XADAGO® ▼) : nouvelle spécialité
- **Olanzapine** (BE : ZYPREXA® et « génériques ») : signal de *syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse*
- **Extraits de cannabis** (BE : SATIVEX®) : nouvelle spécialité
- **Mélatonine** (BE : CIRCADIN®) et *effets indésirables neurologiques* chez les enfants et les adolescents
- **Lévodopa+Carbidopa** (BE : DUODOPA®) et signal d'*intussusception*

Infections

- **Posaconazole** (BE : NOXAFIL®) : comprimés et suspension buvable ne sont pas interchangeables
- **Miconazole topique** (BE : GYNO-DAKATARIN®, DAKTARIN®, TIBOZOLE® et dans les associations DAKTOZIN®, DAKTACORT® et ACNEPLUS®) et rappel de *l'interaction avec la warfarine*
- **Co-trimoxazole** (BE : BACTRIM® et EUSAPRIM®) et *coloration de la langue et des dents*
- **Tigécycline**(BE : TYGACIL®) et *hypofibrinogénémié*

Immunité

- **Natalizumab** (BE : TYSABRI®) et signal de *rétinite nécrosante*
- **Natalizumab** (BE : TYSABRI®) : mises à jour des mesures de minimisation du risque de *leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP)*
- **Diménhydrinate** (BE: R CALM DIMENHYDRINATE®) et **diphénhydramine** (BE: AZICALM®, NUSTASIUM®, DIPHAMINE®, R CALM®, CALADRYL®, TRIHISTALEX®) : risque d'*abus* et d'*usage détourné*
- **Azathioprine** (BE: IMURAN®) et **mercaptopurine** (BE : PURI-NETHOL®) : signal de *troubles lymphoprolifératifs*

Médicaments antitumoraux

- **Thalidomide** ▼ (BE : THALIDOMIDE CELGENE®) : nouvelles recommandations importantes concernant la réactivation virale et l'hypertension artérielle pulmonaire
- ▼**Pembrolizumab**▼ (BE : KEYTRUDA®) : nouvelle spécialité
- ▼**Imatinib** (BE : GLIVEC®), **dasatinib** (BE : SPRYCEL®), **nilotinib** ▼ (BE : TASIGNA®), ▼**bosutinib** (BE : BOSULIF®), ▼**ponatinib** ▼ (BE : ICLUSIG®) : risque de réactivation du virus de l'hépatite B chez les patients recevant des inhibiteurs de la tyrosine kinase ciblant la BCR-ABL - Nécessité de rechercher le virus de l'hépatite B avant le traitement
- ▼**Nivolumab** ▼ (BE : OPDIVO®) : nouvelle spécialité
- ▼**Pomalidomide** (BE : IMNOVID®) : nouvelle recommandation importante - la sérologie pour le dépistage du virus de l'hépatite B doit être déterminée avant l'instauration du traitement par le pomalidomide
- ▼**Ponatinib**▼ (BE : ICLUSIG®) : nouvelle spécialité
- ▼**Idelalisib** (BE : ZYDELIG®) : restrictions d'utilisation suite à de nouveaux résultats d'essais cliniques
- ▼**Aflibercept** (BE : ZALTRAP®) et *ostéonécrose de la mâchoire*
- ▼**Axitinib**(BE : INLYTA®) et *syndrome néphrotique*
- ▼**Imatinib** (BE : GLIVEC®) et *ralentissement de la fonction rénale lors d'un traitement à long terme*
- **Cisplatine** (BE : CISPLATIN ACCORD HEALTHCARE®, CISPLATINE HOSPIRA®, CISPLATINE SANDOZ® et CISPLATINE TEVA®) et *thromboembolie veineuse*
- **Mitotane** (BE : LYSODREN®) et *perturbations des hormones sexuelles et développement de macrokystes ovariens*

Dermatologie

- **Rétinoïdes**▼ : démarrage d'une procédure européenne d'arbitrage (referral)

Médicaments divers

- ▼**Idarucizumab** (BE : PRAXBIND®) : nouvelle spécialité

- [Préparations magistrales et officinales](#) : mise en ligne de la troisième édition du Formulaire Thérapeutique Magistral (FTM)
-

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
CBG : College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (Conseil d'évaluation des médicaments hollandais)
CBIP : Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique, asbl
CEIP : Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité pour les Médicaments à usage Humain)
CYP : Cytochrome P450
DHPC : Direct Healthcare Professional Communication (communication directe aux professionnels de la santé)
DRESS : Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EMA : European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)
EUHASS : European Haemophilia Safety and Surveillance System
FDA : Food and Drug Administration des Etats-Unis
FTM : Formulaire Thérapeutique Magistral
HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire
IGZ : Inspectie voor de Gezondheidszorg (Inspection de la santé)
IRSN : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
Lareb : Centre de Pharmacovigilance des Pays-Bas
LMC : Leucémie Myéloïde Chronique
LMP : Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive
MAH : Marketing Authorisation Holder, titulaire d'autorisation de mise sur le marché
MAO : Monoamine Oxydase
MHRA : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (autorité compétente en matière de médicaments au Royaume-Uni)
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
P-gp : Glycoprotéine P
PMI : Protection Maternelle et Infantile
PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
TDAAH : Trouble de Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
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 du médicament.)

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 e-mail 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

Sang et coagulation

- **Produits à base de facteur VIII recombinant (en Belgique : ADVATE® , FACTANE® , HELIXATE NEXGEN® , KOGENATE® , NOVOEIGHT® , NUWIQ® , OCTANATE® , RECOMBIMATE® , REFACTO AF® ; HAEMATE P® , WILATE®) et risque de formation d'inhibiteurs chez les patients hémophiles sévères**
En 2013, suite aux résultats d'une étude et aux données préliminaires sur trois ans provenant du « European haemophilia safety and surveillance system » (EUHASS), le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) a procédé à une réévaluation des médicaments Kogenate® et Helixate Nexgen® et a conclu que ces données ne confirmaient pas un risque accru de développement d'anticorps (inhibiteurs du facteur VIII) contre ces médicaments, par comparaison à d'autres produits du facteur VIII chez les patients atteints d'hémophilie A (trouble de la coagulation), non traités antérieurement ([19.12.2013 – afmps](#)). En janvier 2015, suite à la publication de 3 nouvelles études, le PRAC a considéré qu'une méta-analyse sur la base de données brutes de ces études pourrait permettre des comparaisons fiables entre les différents produits de facteur VIII recombinant basé sur un modèle d'analyse commun. Le rapport de synthèse a été adopté lors de la réunion du PRAC de mai 2016 lors de laquelle le PRAC a conclu que les éléments de preuve actuellement disponibles ne confirmaient pas que les médicaments Kogenate® et Helixate Nexgen® sont associés à un risque accru de développement d'inhibiteurs du facteur VIII, par comparaison aux autres produits à base de facteur VIII recombinant chez les patients non traités précédemment. Ces conclusions sont donc cohérentes avec les conclusions de 2013. Le PRAC recommande néanmoins aux titulaires d'autorisation de mise sur le marché de produits à base de facteur VIII recombinant de suivre les études publiées sur le développement d'inhibiteurs de médicaments afin de garder à jour l'information contenue dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice ([13.05.2016 – EMA](#) ; [18.05.2016 – afmps](#)).

Suite à la publication récente d'une étude suggérant que des inhibiteurs se développent plus fréquemment chez les patients recevant des médicaments contenant du facteur VIII fabriqués par la technologie de l'ADN recombinant, par comparaison aux patients recevant du facteur VIII contenu dans des produits dérivés du sang, l'Agence Européenne des Médicaments (European Medicines Agency, EMA) a démarré une procédure d'arbitrage visant à évaluer les implications des données actuelles disponibles pour les patients atteints d'hémophilie A non traités précédemment, et évaluera la nécessité de prendre de mesures de minimisation des risques ou de modifier les autorisations de mise sur le marché (AMM) de ces médicaments ([11.07.2016 – afmps](#)).

- **Dabigatran (en Belgique : PRADAXA®) : importance de respecter les conditions de conservation du médicament**
Le Conseil d'évaluation des médicaments hollandais (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, CBG) a été informé par l'Inspection de la santé (Inspectie voor de Gezondheidszorg , IGZ) que, dans certaines situations de distribution de médicament, les comprimés de PRADAXA® étaient maintenus à l'extérieur de leur emballage d'origine. Il rappelle donc l'importance du respect des conditions de conservation du PRADAXA® telles qu'indiquées dans le RCP et la notice du produit (Plaquette thermoformée : « A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité ». Flacon : « Le médicament doit être utilisé dans les quatre mois suivant l'ouverture du flacon. Conserver le flacon soigneusement fermé. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité »). L'humidité peut en effet dégrader les médicaments et les rendre moins efficaces ([17.06.2016 – CBG-meb](#)).
- **Warfarine (en Belgique : MAREVAN®) et signal de calciphylaxie**
Dans le cadre d'une procédure de renouvellement, un titulaire d'autorisation de mise sur le marché d'un produit contenant de la warfarine a fait la demande d'ajout de la calciphylaxie (ou artériopathie

calcifiée urémique, syndrome associant des ulcérations progressives de la peau résultant de l'obstruction des artères de moyen et petit calibre ainsi que des artéριοles calcifiées) dans le RCP et la notice de son produit, s'appuyant sur 23 cas associés à la warfarine. Ce signal a été confirmé par le Danemark et discuté au PRAC de janvier 2016. Tenant compte du fait que la calciphylaxie est un événement rare mais grave, qu'une relation de cause à effet entre la warfarine et cet effet indésirable ne peut être exclue en dépit des facteurs de confusion dans les cas décrits, et qu'une déficience en protéine C et / ou S est un facteur de risque, le PRAC a conclu qu'une évaluation cumulative de tous les cas de calciphylaxie associés à la warfarine était nécessaire ([11-14.01.2016 – PRAC](#)). Lors de sa réunion de mai 2016, ayant examiné les éléments de preuve disponibles à partir de EudraVigilance, la littérature, les analyses présentées par les titulaires d'AMM, ainsi que l'existence d'un mécanisme biologique plausible, le PRAC a conclu qu'il existe une possibilité raisonnable d'une relation de causalité entre la calciphylaxie et l'utilisation de la warfarine. Le RCP et la notice des médicaments contenant de la warfarine devront être mis à jour pour inclure ce risque ([10-13.05.2016 – PRAC](#)).

Système gastro-intestinal

- **Lopéramide** (en Belgique : IMODIUM® et « génériques ») et *troubles cardiaques avec de fortes doses*
Prendre des doses de lopéramide supérieures aux doses recommandées (la dose maximale recommandée est de 16mg par jour) expose à des troubles cardiaques graves qui peuvent même entraîner la mort. Ce risque de troubles cardiaques graves, y compris des troubles de rythme, peuvent être accrus lorsque de fortes doses sont prises en même temps que d'autres médicaments interagissant avec le lopéramide ([07.06.2016 – FDA](#), [04-08.07.2016 – PRAC](#)). Le lopéramide est un substrat des cytochromes P450 (CYP) 2C8 et 3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp). Des inhibiteurs de ces isoenzymes CYP et P-gp peuvent augmenter significativement les concentrations sanguines en lopéramide ([voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.](#) et [Tableau Id. dans Intro.6.3.](#) du Répertoire Commenté des Médicaments - CBIP). La firme qui commercialise l'IMODIUM® a introduit, en Belgique, une demande de variation afin d'inclure ces informations dans le RCP et la notice de l'IMODIUM®.

Système respiratoire

- Association fixe de **tiotropium** et d'**olodatérol** (en Belgique : Spiolto®) : *nouvelle spécialité*
Une nouvelle association est proposée à raison de 2 inhalations en 1 prise par jour dans le traitement d'entretien de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Une telle association ne se justifie que lorsqu'une de ces deux composantes utilisée seule n'est pas suffisamment efficace ([06.2016 – CBIP](#)).
- **Corticostéroïdes inhalés et risque de pneumonie**
En 2015, suite à une demande de la Commission européenne, l'EMA a démarré une réévaluation des médicaments contenant des corticostéroïdes inhalés, afin d'évaluer le risque de pneumonie lorsque ces médicaments sont utilisés dans le traitement de la BPCO. Le risque de pneumonie avec ces médicaments est connu et a été identifié pour la première fois en 2007, lorsqu'une étude a montré que les patients traités avec un corticostéroïde inhalé, la fluticasone, étaient plus à risque de développer une pneumonie que ceux recevant un placebo. 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 le risque de pneumonie ([12.05.2015 – afmps](#)).

Le PRAC a achevé la réévaluation en mars dernier et confirme que les patients atteints de BPCO traités par des corticoïdes inhalés sont à risque accru de pneumonie. Le PRAC a également examiné la possibilité d'une différence dans l'amplitude du risque de pneumonie entre les différents corticostéroïdes inhalés et considère que, à ce jour, aucune preuve ne permet de conclure à l'existence d'une telle différence. La pneumonie reste un effet indésirable fréquent de chacun d'entre eux et le RCP et la notice des corticostéroïdes inhalés seront mis à jour afin de refléter de manière adéquate les connaissances actuelles. Néanmoins, les avantages des corticostéroïdes inhalés continuent à l'emporter sur les risques associés à leur usage et aucun changement quant au mode d'utilisation de ces médicaments n'a été préconisé. Cependant, les médecins et les patients doivent rester vigilants à la

détection de signes et symptômes de pneumonie chez les patients atteints de BPCO, d'autant plus que le tableau clinique de la pneumonie et celui des exacerbations de la maladie sous-jacente se recourent ([30.03.2016 – afmps](#)).

- **Médicaments antitussifs et antihistaminiques : usage détourné chez les adolescents et les jeunes adultes**

Les premiers signalements de l'usage détourné des médicaments antitussifs et antihistaminiques ont été rapportés au réseau d'addictovigilance de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé en France) en 2013 et une nette augmentation a été constatée depuis lors. Il s'agit de demandes de délivrance suspectes rapportées par des pharmaciens d'officine mais aussi de cas de dépendance ou d'abus ayant pu conduire à une hospitalisation. Ces cas concernent des garçons comme des filles, majoritairement des adolescents (dès 12 ans), mais aussi de jeunes adultes. Les symptômes décrits comprennent notamment des troubles de la vigilance et du comportement ainsi que des crises convulsives généralisées. Compte-tenu de l'augmentation rapide et de la persistance des signalements, l'ANSM souhaite mettre en garde l'ensemble des acteurs concernés par la prise en charge sanitaire ou sociale de jeunes publics et a diffusé une mise en garde aux pharmaciens, médecins généralistes, addictologues, urgentistes, pédiatres, médecins exerçant en centres de planning familial et en PMI (Protection Maternelle et Infantile), services de médecine scolaire et universitaire ainsi qu'aux professionnels exerçant dans les associations de prévention d'usage de drogues et de prise en charge pour les jeunes ([10.03.2016 – ANSM](#)).

Système hormonal

- **▼Canaglifozine (en Belgique : INVOKANA®, et en association avec metformine :VOLKANAMET®) et risque d'amputation d'un membre inférieur (principalement d'un orteil)**

Janssen-Cilag International NV a rédigé une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) afin de les informer qu'une incidence deux fois plus élevée d'amputations d'un membre inférieur (principalement de l'orteil) a été observée dans un essai clinique portant sur la canaglifozine (CANVAS, une étude à long terme actuellement en cours sur les effets cardiovasculaires). Le risque dans les groupes canaglifozine était de 6 cas sur 1000 années-patients, comparativement à 3 cas sur 1000 années-patients dans le groupe placebo. Ce risque accru a été observé indépendamment des facteurs de risque prédisposant, bien que le risque absolu ait été plus élevé chez des patients ayant déjà subi une amputation antérieurement ou souffrant d'une maladie vasculaire ou d'une neuropathie périphériques préexistantes. Aucune proportionnalité dose-réponse n'a été observée. Ces observations sont actuellement à l'étude dans le cadre d'une procédure d'arbitrage incluant également d'autres médicaments de la même classe (inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2) ([08.07.2016 – EMA](#)), pour l'instant, le mécanisme qui pourrait être à l'origine de ces événements n'est pas connu. Cependant, la déshydratation et la déplétion volémique peuvent jouer un rôle dans le développement de ces cas. La DHPC rappelle également aux professionnels de la santé les mesures à appliquer pour diminuer ce risque ([02.05.2016 – DHPC](#)).

- **Insuline glargine 300 U/ml (en Belgique : TOUJEO®)▼ : nouvelle spécialité**

TOUJEO® est indiqué pour le traitement du diabète de type 1 et de type 2. L'insuline glargine **300 U/ml** (TOUJEO®) a une plus longue durée d'action (> 24 h) par rapport à l'insuline glargine 100 U/ml (LANTUS®). Elles ne sont pas interchangeable entre elles, et lors du passage d'une concentration à l'autre, une adaptation de la dose peut-être nécessaire ([21.03.2016 – CBIP](#)).

- **▼Dulaglutide (en Belgique : TRULICITY®) : nouvelle spécialité**

Le dulaglutide est un analogue du glucagon-like peptide-1 ou GLP-1 (syn. incrétinomimétique) proposé en monothérapie (en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine) ou en association à d'autres antidiabétiques dans le traitement du diabète de type 2. Les effets indésirables (surtout des troubles gastro-intestinaux), contre-indications et interactions sont ceux des autres analogues du GLP-1 ([21.03.2016 – CBIP](#)).

Gynéco-obstétrique

- **Contraception hormonale d'urgence contenant du lévonorgestrel** (en Belgique : Postinor®, Levodonna®, Norlevo®): nouvelle recommandation pour les utilisatrices d'inducteurs enzymatiques hépatiques
Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) a été distribuée ([12.07.2016 – DHPC](#)).
- **Acétate d'ulipristal** (en Belgique : ellaOne®) et surveillance post commercialisation
Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) a été distribuée ([04.2016 – DHPC](#)).
- **Contraceptifs intra-utérins : mise à jour sur le risque de perforation utérine avec les contraceptifs intra-utérins**
Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) a été distribuée ([08.02.2016 – DHPC](#)).

Douleur et fièvre

- **Paracétamol à « libération modifiée »** (en Belgique : PANADOL RETARD®) et risque de surdosage : démarrage d'une procédure d'arbitrage
Suite à l'observation d'un certain nombre de cas de surdosage avec des comprimés de paracétamol « à libération modifiée » et une demande des autorités suédoises compétentes en matière de médicaments, l'EMA a entamé la réévaluation de la balance bénéfices-risques de ces médicaments. Les procédures standards d'évaluation et de prise en charge du surdosage et de l'empoisonnement par le paracétamol sont conçues pour les comprimés de paracétamol « à libération immédiate » et les cas de surdosage avec des comprimés « à libération modifiée » semblent suggérer que ces procédures ne sont pas tout à fait adaptées pour traiter les surdosages survenant avec ce dernier type de comprimés. La réévaluation sera effectuée par le PRAC dans le but de déterminer comment minimiser le risque de surdosage, et évaluer si des mesures complémentaires doivent être prises ([11.07.2016 – afmps](#)).
- **Tramadol en solution buvable** (en Belgique : CONTRAMAL®, DOLZAM®, TRADONAL®, et « génériques ») : erreurs médicamenteuses chez l'enfant
L'ANSM souhaite attirer l'attention des professionnels de la santé et des parents sur le risque d'erreur médicamenteuse chez l'enfant, pouvant être d'évolution fatale, concernant le tramadol en solution buvable. L'agence française rappelle aux professionnels de santé l'importance d'une posologie claire et aux parents l'importance du respect strict de la prescription du médecin. Des cas d'erreurs d'administration, essentiellement liées à des difficultés de compréhension par les patients ou leur entourage de la posologie prescrite par le médecin, ont en effet été rapportés et ont pu conduire à des surdosages importants en tramadol. En cas de surdosage en tramadol, les symptômes suivants sont observés : vomissements, rétrécissement de la pupille, troubles de la conscience, convulsions, difficulté respiratoire pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire. Ces symptômes nécessitent une prise en charge médicale urgente et l'hospitalisation des patients ([16.06.2016 – ANSM](#)). En Belgique, au moins un cas d'erreur a été rapporté à la Division Vigilance de l'afmps via le système de notification spontanée des fiches jaunes. L'afmps a contacté les firmes détentrices des AMM des différents produits concernés afin d'améliorer la lisibilité de l'emballage de ces produits. Il convient de rappeler que l'afmps encourage la notification des cas d'effets indésirables survenus dans un contexte d'erreurs médicamenteuses (voir introduction du [VigNews de juin 2016](#)).
- **Médicaments antacides contenant de l'aspirine en délivrance libre et risque de saignement**
La FDA (Food and Drug Administration, agence états-unienne) met en garde les consommateurs sur le risque d'hémorragie grave lors de l'utilisation, sans ordonnance, des produits antacides contenant de l'aspirine pour traiter les brûlures d'estomac, aigreurs d'estomac, l'acidité, ou des maux d'estomac. De nombreux autres produits antiacides ne contenant pas de l'aspirine sont disponibles. Bien que ces produits largement utilisés contiennent déjà des avertissements sur le risque de saignement, la FDA continue à recevoir des notification de cet effet indésirable grave ([06.06.2016 – FDA](#)). En Belgique, aucun antacide contenant de l'aspirine n'est commercialisé et aucune des spécialités contenant de l'aspirine n'a d'indication pour des troubles gastriques.

- **Opiïdes et nouveaux avertissements de sécurité**

La FDA recommande une modification des notices et RCP des opiïdes afin d'y ajouter des avertissements concernant différents risques observés avec cette classe de médicaments. Les opiïdes peuvent en effet interagir avec les antidépresseurs et les médicaments de la migraine et provoquer un syndrome sérotoninergique. Des cas rares mais graves d'insuffisance surrénalienne ont également été signalés en association avec la prise d'opiïdes; l'utilisation à long terme de ces médicaments peut conduire à une diminution des niveaux d'hormones sexuelles. La FDA encourage les patients à signaler à leur médecin tout symptôme apparaissant lors de la prise d'opiïdes et les professionnels de la santé à prendre les mesures nécessaires en cas d'observation de ces symptômes ([22.03.2016 – FDA](#)).

Système nerveux

- **Solution buccale à base de midazolam (en Belgique : Buccolam®) : nouvelle spécialité**

Disponible sous forme de seringue préremplie pour le traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les enfants âgés de 3 mois à 18 ans, BUCCOLAM® est une nouvelle solution buccale à administrer lentement dans l'espace entre la gencive et la joue. La solution peut être administrée par un soignant non professionnel lorsque le diagnostic d'épilepsie a été posé; les accompagnants ne peuvent administrer qu'une seule dose de midazolam. La posologie varie de 2,5 à 10 mg par administration en fonction de l'âge. L'administration de midazolam par voie buccale peut être plus facile par rapport à l'administration d'une benzodiazépine par voie intraveineuse ou rectale, mais il faut être attentif à ce que la solution ne soit pas avalée ou recrachée, ainsi qu'au risque de pneumonie par aspiration ([06.2016 – CBIP](#)).

- **Antidépresseurs et risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in utero**

Certaines données épidémiologiques récentes suggèrent une augmentation du risque de troubles du spectre de l'autisme chez des enfants exposés aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) bien que d'autres études ne mettent pas en évidence une augmentation de ce risque. Une association entre l'utilisation de ces médicaments pendant la grossesse et l'apparition de tels troubles ne peut donc pas être exclue. A la demande de la France, l'EMA a engagé fin 2015 une revue des données disponibles concernant le risque de troubles neuro-développementaux, et notamment du spectre de l'autisme, chez les enfants exposés in utero à un ISRS ou à un IRSN. L'ANSM maintient donc une surveillance renforcée de ce risque et rappelle que certains risques liés à l'utilisation de ces médicaments pendant la grossesse sont déjà connus : augmentation du risque d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) du nouveau-né associée à l'utilisation des ISRS - ce risque, de par leur mécanisme d'action, ne peut être exclu pour les IRSN-, risque de syndrome sérotoninergique ou de syndrome de sevrage chez le nouveau-né, augmentation du risque de malformations cardiovasculaires chez le nouveau-né exposé à certains ISRS (la paroxétine et la fluoxétine). Les conditions d'utilisation de ces antidépresseurs pendant la grossesse ne sont cependant pas modifiées : ils ne doivent être utilisés pendant la grossesse que s'ils sont strictement nécessaires et les patientes suivant un traitement ne doivent pas l'interrompre sans avis médical ([26.05.2016 – ANSM](#)).

- **Safinamide (en Belgique: Xadago® ▼) : nouvelle spécialité**

Le safinamide est un inhibiteur de la monoamine oxydase B (MAO-B) indiqué dans le traitement de la maladie de Parkinson chez des patients présentant des fluctuations motrices dues à l'usage chronique de lévodopa. Le safinamide exerce aussi des effets non dopaminergiques par inhibition de la libération du glutamate, mais il n'est pas établi dans quelle mesure ces effets non dopaminergiques contribuent à l'effet global. Le safinamide est utilisé, en association à la lévodopa, à une dose de 50 à 100 mg par jour en 1 prise. Le safinamide est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique, de rétinopathie et de traitement concomitant avec d'autres inhibiteurs de la MAO ([05.2016 – CBIP](#)).

- **Olanzapine (en Belgique : ZYPREXA® et « génériques ») : signal de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse**

Se basant sur 23 cas mis en évidence dans EudraVigilance, l'EMA a identifié un signal de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS). Parmi les 23 cas, 6 cas, dont 5 avec un test cutané positif, sont bien documentés et présentent un dechallenge positif. Le PRAC a donc demandé aux firmes des produits contenant de l'olanzapine de

fournir un examen cumulatif de tous les cas de DRESS et des termes liés associés à l'olanzapine ([30.11-3.12.2016 – PRAC](#)). Lors de sa réunion d'avril, au vu du rapport du titulaire d'autorisation de mise sur le marché (Marketing Authorisation Holder, MAH), des publications et des cas présents dans EudraVigilance, le PRAC a conclu que le RCP et la notice des produits contenant de l'olanzapine devraient être mis à jour afin d'y ajouter le DRESS comme nouvel effet indésirable ([11-14.04.2016 – PRAC](#)).

▪ **Extraits de cannabis (en Belgique : SATIVEX®) : nouvelle spécialité**

Une nouvelle spécialité, déjà disponible via l'importation depuis l'étranger depuis fin juin 2015, est désormais disponible en Belgique pour le traitement de la spasticité modérée à sévère due à la sclérose en plaques en complément d'autres traitements antispastiques. Le traitement par SATIVEX® doit être instauré et contrôlé par un médecin spécialisé ([04.2016 – CBIP](#)).

▪ **Mélatonine (en Belgique : CIRCADIN®) et effets indésirables neurologiques chez les enfants et les adolescents**

Suite à la réception de déclarations internationales récentes d'effets indésirables neurologiques (anxiété, réactions de panique, hallucinations visuelles et convulsions) soupçonnés d'être associés à l'utilisation de la mélatonine chez des enfants et des adolescents, un examen a été mené par Santé Canada à partir des données nationales et internationales. Au moment de l'examen, Santé Canada avait reçu 18 déclarations d'effets indésirables dont 5 jugés graves. Cependant, dans tous les cas reçus, les informations étaient limitées et, par conséquent, aucun lien de causalité entre l'utilisation de la mélatonine et ces effets indésirables n'a pu être établi. Un examen des données internationales contenues dans la base de données sur les observations individuelles de pharmacovigilance (VigiBase) de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a permis d'identifier 163 déclarations d'effets indésirables, dont 8 au Canada, soupçonnés d'être associés à l'utilisation de la mélatonine chez la population pédiatrique. Parmi les cas non-canadiens, 71 ont été jugés graves, mais aucune évaluation supplémentaire n'a pu être faite en raison du peu de renseignements disponibles. Les éléments de preuve provenant de la littérature scientifique sur l'innocuité et l'efficacité de la mélatonine sont également limités. Les études menées auprès de populations particulières (patients souffrant de trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), de troubles du spectre de l'autisme) fournissent les meilleures données probantes sur l'utilité de la mélatonine chez les enfants. Toutefois, les résultats relatifs au comportement de l'enfant et au fonctionnement de la famille ne se sont pas améliorés de façon constante. Les effets indésirables signalés dans ces études, dont les effets neurologiques, semblent légers ou limités lors d'une utilisation de courte durée. Selon les données actuelles, aucun lien entre l'utilisation pédiatrique de la mélatonine et la survenue d'effets neurologiques indésirables, comme les convulsions, n'a donc pu être établi. De plus, l'impact à court terme sur le développement psychologique et l'effet à long terme sur la croissance chez la population pédiatrique demeurent incertains, et davantage d'études sont nécessaires à l'avenir pour mieux caractériser ces questions. Santé Canada encourage les parents et les soignants à discuter avec un professionnel de la santé au sujet des risques et des bienfaits de l'utilisation de produits à base de mélatonine pour favoriser le sommeil chez les enfants. En outre, l'utilisation d'un traitement pharmacologique chez les enfants et les adolescents ayant des problèmes de sommeil ne devrait être envisagée qu'après des interventions comportementales. Il a été démontré que les interventions en hygiène du sommeil visant à traiter les problèmes pédiatriques de sommeil produisent des améliorations cliniquement significatives. En Belgique, le RCP du CIRCADIN®, indiqué chez les patients de 55 ans et plus, mentionne que la sécurité et l'efficacité de CIRCADIN® chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies ([03.2016 – Santé Canada](#)).

▪ **Lévodopa+Carbidopa (en Belgique : : DUODOPA®) et signal d'intussusception**

En 2015, se basant sur 7 cas mis en évidence dans EudraVigilance, l'EMA a identifié un signal d'intussusception associé au gel intestinal. Tenant compte du fait que tous les cas signalés étaient sérieux et qu'une association de challenge/rechallenge positif est observé dans certains des cas, il a été conclu, lors de la réunion du PRAC d'octobre 2015, que le MAH du DUODOPA® fournirait un examen cumulatif des cas d'intussusception associés au lévodopa / carbidopa ([05-08.10.2016 – PRAC](#)). Lors de sa réunion de février, le PRAC, s'appuyant sur l'examen cumulatif des données provenant des études cliniques, de la littérature, des données post-commercialisation, ainsi que sur les conclusions du MAH, a conclu que le RCP et la notice du DUODOPA® devraient être mis à jour afin d'y ajouter cet effet indésirable ([8-11.02.2016 – PRAC](#)).

Infections

- **Posaconazole** (en Belgique : NOXAFIL®) : comprimés et suspension buvable ne sont pas interchangeables
Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) a été distribuée ([12.07.2016 – DHPC](#)). Ce risque a déjà été abordé lors du [VigNews précédent](#).
- **Miconazole topique** (en Belgique : GYNO-DAKATARIN®, DAKTARIN®, TIBOZOLE® et dans les associations DAKTOZIN®, DAKTACORT® et ACNEPLUS®) et rappel de *l'interaction avec la warfarine*
L'agence britannique des médicaments et des produits de santé (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) a publié sur son site internet un communiqué rappelant que le miconazole, y compris sous forme de gel oral, peut augmenter l'effet anticoagulant de la warfarine, suite à une interaction pharmacocinétique. Si une spécialité à base de miconazole et de warfarine est utilisée, l'effet anticoagulant doit être suivi et, si nécessaire, la dose de warfarine doit être réduite. Avant d'utiliser un produit contenant du miconazole, les patients traités par warfarine devraient en avertir leur médecin ou leur pharmacien. Si, lors d'une utilisation concomitante, ils observent des réactions comme des hématomes spontanés, des saignements du nez ou du sang dans les urines, ils doivent demander un avis médical car ceci peut être le signe d'une augmentation de l'effet anticoagulant de la warfarine ([15.06.2016 – MHRA](#)).
- **Co-trimoxazole** (en Belgique : BACTRIM® et EUSAPRIM®) et *coloration de la langue et des dents*
Le co-trimoxazole est une association antibactérienne composée de triméthoprime et de sulfaméthoxazole, dans un rapport 1:5, il n'a plus que de rares indications. Le Centre néerlandais de Pharmacovigilance Lareb rapporte que plusieurs agents antibactériens sont associés à une coloration des dents ou de la langue. Ces effets indésirables sont d'ailleurs mentionnés dans la notice et le RCP de certains antibiotiques. Ce n'est pas le cas pour les spécialités à base de co-trimoxazole. Entre fin 1992 et mi 2015, le Lareb a reçu 24 rapports de coloration de la langue et 13 rapports de coloration des dents. Par 'coloration de la langue', on entend souvent « langue villeuse » (lingua villosa). La 'langue villeuse' est une plainte fréquente mais inoffensive, causée par une perturbation de la flore microbienne de la bouche. La langue villeuse prend une coloration jaune, brune ou noire et les papilles s'allongent parfois, donnant l'impression d'une langue poilue. Une coloration verdâtre ou bleuâtre peut aussi occasionnellement être observée. La coloration est probablement due à la prolifération des papilles pourvues de micro-organismes chromogènes. La coloration peut aussi être causée par les pigments de la nourriture ou des boissons qui restent coincés au sein des papilles anormalement allongées. La coloration de la langue est parfois accompagnée d'une irritation du palais et de troubles du goût (goût métallique). La coloration de la langue disparaît généralement spontanément après l'arrêt du traitement, le retour à la normale peut être accéléré par le brossage de la langue. Une attaque superficielle de l'émail dentaire par des antibiotiques, comme le co-trimoxazole, peut également se produire. Cette coloration superficielle des dents est réversible, mais peut être très tenace. Dans certains cas un traitement mécanique par le dentiste s'avère être nécessaire ([30.03.2016 – Lareb](#)).
- **Tigécycline** (en Belgique : TYGACIL®) et hypofibrinogénémie
TYGACIL® est un antibiotique indiqué, chez l'adulte et l'enfant âgé de 8 ans et plus, dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous (à l'exclusion des infections du pied chez les patients diabétiques) et des infections intra-abdominales compliquées, sous certaines conditions. Le PRAC a évalué une publication récente suggérant une association entre l'utilisation de tigécycline et une diminution des taux de fibrinogènes, ainsi que les cas rapportés dans la base de données de l'EMA, EudraVigilance, et un cas rapporté dans la littérature. Le détenteur de l'autorisation de mise sur le marché du TYGACIL® a également fourni des données, que le PRAC a étudiées. Il ressort de cet examen que le RCP et la notice du TYGACIL® doivent être mis à jour et inclure l'hypofibrinogénémie comme effet indésirable ([14-17.03.2016 – PRAC](#)).

Immunité

- **Natalizumab** (en Belgique : TYSABRI®) et signal de *rétinite nécrosante*
 Lors de sa réunion de janvier, le PRAC a étudié les données disponibles concernant le signal de rétinite nécrosante identifié par l'EMA sur base de 4 cas d'EudraVigilance et 1 cas de la littérature. Il a demandé au MAH de fournir un examen cumulatif de toutes les données pertinentes concernant la rétinopathie nécrosante, la rétinopathie nécrosante herpétique et la rétinite nécrosante associée au virus de l'herpès (par exemple le virus de la varicelle et du zona, cytomégalovirus, virus de l'herpès simplex), d'autres agents pathogènes et les cas où aucun des agents pathogènes n'a été identifié ([11-14.01.2016 – PRAC](#)). Au vu de ces données, le PRAC a recommandé l'ajout de la nécrose rétinienne aiguë rare dans le RCP et la notice du produit ([10-13.05.2016 – PRAC](#)).
- **Natalizumab** (en Belgique : TYSABRI®): mises à jour des mesures de minimisation du risque de *leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP)*
 Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) a été distribuée ([03.2016 – DHPC](#)).
- **Diménhydrinate** (en Belgique : R CALM DIMENHYDRINATE®) et **diphéhydramine** (BE: AZICALM®, NUSTASIUM®, DIPHAMINE®, R CALM®, CALADRYL®, TRIHISTALEX®) : risque d'*abus* et d'*usage détourné*
 Suite à la notification de plusieurs cas d'abus auprès du réseau des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP), une enquête d'addictovigilance sur le potentiel d'abus et de dépendance du diménhydrinate et de la diphéhydramine a été réalisée en France en 2014. Elle a mis en évidence des cas d'abus, de pharmacodépendance, de mésusage et d'usage détourné principalement chez des adolescents ou des jeunes adultes à des fins récréatives mais aussi chez des patients souffrant de troubles psychotiques ou ayant des antécédents d'abus et/ou de pharmacodépendance. Des cas de syndromes de sevrage, de syndromes atropiniques, de troubles neurologiques (troubles de la mémoire, hallucinations, agitation, tremblements) et cardiaques (tachycardie, douleur thoracique), ayant parfois entraîné une hospitalisation, ont été rapportés dans ces contextes d'usage. Compte tenu des risques d'abus les professionnels de la santé doivent être particulièrement vigilants face à toute demande qui semblerait suspecte et émanant en particulier d'adolescents ou de jeunes adultes ([21.03.2016 – ANSM](#)).
- **Azathioprine** (en Belgique : IMURAN®) et **mercaptopurine** (en Belgique : PURI-NETHOL®) : signal de *troubles lymphoprolifératifs*
 Au cours des activités de détection de signal de routine, un signal de troubles lymphoprolifératifs associé à la mercaptopurine a été identifié par l'EMA, se basant sur 47 cas d'EudraVigilance. Les rapports de cas de EudraVigilance et de la littérature, discutés lors de la réunion de PRAC de novembre 2015, suggèrent que mercaptopurine pourrait être potentiellement associée à un risque accru de troubles lymphoprolifératifs. L'azathioprine étant le pro-médicament (prodrogue) de mercaptopurine, le PRAC a estimé que cette évaluation était également pertinente pour l'azathioprine. Un examen cumulatif des données a été demandé au MAH ([3-6.11.2016 – PRAC](#)). Ayant examiné les données des rapports de cas notifiés et de la littérature, le PRAC a conclu que les RCP et notices des produits contenant de la mercaptopurine et de l'azathioprine devraient être mis à jour afin d'y inclure des avertissements relatifs aux troubles lymphoprolifératifs et au syndrome d'activation macrophagique. En outre, compte tenu du potentiel de cancérogénicité de ces produits, le PRAC a accepté d'aligner le RCP et la notice des produits contenant de la mercaptopurine sur ceux de l'azathioprine concernant d'autres tumeurs malignes ([14-17.03.2016 – PRAC](#)).

Médicaments antitumoraux

- **Thalidomide** ▼ (en Belgique : THALIDOMIDE CELGENE®) : nouvelles recommandations importantes concernant la réactivation virale et l'hypertension artérielle pulmonaire
 Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) a été distribuée ([20.06.2016 – DHPC](#)).
- ▼**Pembrolizumab** ▼ (en Belgique : KEYTRUDA®) : nouvelle spécialité
 Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal humain qui a pour indication le traitement du mélanome non résecable ou métastatique. Ses principaux effets indésirables consistent en des

arthralgies, de la diarrhée, du prurit, un rash et des réactions immunologiques parfois graves ([14.05.2016 – CBIP](#)).

- **▼Imatinib** (en Belgique : GLIVEC®), **dasatinib** (en Belgique : SPRYCEL®), **nilotinib** ▼ (en Belgique : TASIGNA®), **▼bosutinib** (en Belgique : BOSULIF®), **▼ponatinib** ▼ (en Belgique : ICLUSIG®) : risque de réactivation du virus de l'hépatite B chez les patients recevant des inhibiteurs de la tyrosine kinase ciblant la BCR-ABL - Nécessité de rechercher le virus de l'hépatite B avant le traitement
Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) a été distribuée ([17.03.2016 – DHPC](#)).
- **▼Nivolumab** ▼ (en Belgique: OPDIVO®) : nouvelle spécialité
Le nivolumab est un anticorps monoclonal humain qui a pour indication le traitement de formes avancées de mélanome, de cancer bronchique non à petites cellules, et de carcinome rénal (cette dernière indication a été approuvée par le Comité pour les Médicaments à usage Humain (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) mais n'est pas encore reprise dans le RCP). Le nivolumab expose à des réactions immunologiques parfois graves (pneumopathie, colite, hépatite, néphrite, endocrinopathies, rash) qui peuvent parfois survenir plusieurs mois après la dernière administration ([14.04.2016 – CBIP](#)).
- **▼Pomalidomide** (en Belgique: IMNOVID®) : nouvelle recommandation importante - la sérologie pour le dépistage du virus de l'hépatite B doit être déterminée avant l'instauration du traitement par le pomalidomide
Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) a été distribuée ([04.2016 – DHPC](#)).
- **▼Ponatinib** ▼ (en Belgique: ICLUSIG®) : nouvelle spécialité
Le ponatinib un inhibiteur de protéines kinases indiqué dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique et de la leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie. Le ponatinib expose à de nombreux effets indésirables parfois graves tels que troubles hématologiques, troubles gastro-intestinaux, troubles cardio-vasculaires, pneumonie, pancréatite, douleurs musculo-squelettiques ; des troubles thromboemboliques artériels et veineux parfois mortels sont également décrits. Il s'agit d'un médicament orphelin ([21.03.2016 – CBIP](#)).
- **▼Idelalisib** (en Belgique: ZYDELIG®) : recommandations actualisées sur la base des conclusions d'une réévaluation des données de sécurité
Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) détaillant ces restrictions d'utilisation a été distribuée ([22.08.2016 - DHPC](#)).
- **▼Aflibercept** (en Belgique : ZALTRAP®) et *ostéonécrose de la mâchoire*
Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) a été distribuée ([16.03.2016 – DHPC](#)).
- **▼Axitinib** (en Belgique: INLYTA®) et *syndrome néphrotique*
INLYTA® est un inhibiteur de protéines kinases indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de cancer du rein avancé après échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokine. Lors d'activités de pharmacovigilance de routine, un signal de syndrome néphrotique a été identifié par l'EMA, sur base de cas rapportés dans EudraVigilance, la base de données de l'EMA. Ayant examiné ces cas, ainsi que la littérature scientifique et les données présentées par le détenteur de l'AMM d'INLYTA®, le PRAC a noté que, sur base des cas notifiés, le niveau de preuve de causalité est faible mais qu'il existe un mécanisme biologique plausible suggérant que les inhibiteurs de tyrosines kinases puissent induire une protéinurie et un syndrome néphrotique. Le PRAC a donc décidé que le RCP et la notice devraient être mis à jour et mentionner que le traitement par axitinib doit être interrompu en cas d'apparition d'un syndrome néphrotique ([14-17.03.2016 – PRAC](#)).
- **▼Imatinib** (en Belgique: GLIVEC®) : évaluation du risque de ralentissement de la fonction rénale lors d'un traitement à long terme

L'imatinib est un médicament utilisé pour traiter plusieurs tumeurs solides ou cancers du sang, tels que la leucémie myéloïde chronique (LMC). Santé Canada a entrepris un examen de l'innocuité après l'identification de nouveaux documents publiés suggérant que l'imatinib pourrait être lié à une diminution de la fonction rénale lors d'un traitement à long terme. L'examen de Santé Canada a conclu qu'à l'heure actuelle, il existe suffisamment de preuves pour établir un lien potentiel entre l'imatinib et la diminution de la fonction rénale lors d'un traitement à long terme ([07.03.2016 – Santé Canada](#)). Dès 2014, le PRAC avait initié l'évaluation d'un signal similaire et était parvenu aux mêmes conclusions. Le RCP et la notice du GLIVEC® avaient dès lors été mis à jour afin d'inclure ce risque en sections 4.4 « Mises en garde spéciale et précautions d'emploi » et 4.8 « Effets indésirables ».

- **Cisplatine** (en Belgique: CISPLATIN ACCORD HEALTHCARE®, CISPLATINE HOSPIRA®, CISPLATINE SANDOZ® et CISPLATINE TEVA®) et *thromboembolie veineuse*
Le cisplatine est utilisé dans le traitement de plusieurs cancers dont les cancers avancés de la vessie, des testicules et des ovaires. Santé Canada a mené un examen pour étudier le risque accru de thromboembolie veineuse associé à l'utilisation de cisplatine. Ce problème a été identifié lors de l'examen routinier des nouvelles données sur l'innocuité publiées par l'agence de réglementation japonaise. Cet examen démontre qu'il existe un risque accru de thromboembolie veineuse associé à l'utilisation du cisplatine pour le traitement des cancers avancés de la vessie, des testicules et des ovaires. Santé Canada a recommandé que tous les fabricants de cisplatine au Canada mettent à jour l'information des produits à base de cisplatine pour ajouter une mise en garde à propos du risque accru de thromboembolie veineuse ([12.02.2016 – Santé Canada](#)).
- **Mitotane** (en Belgique: LYSODREN®) et *perturbations des hormones sexuelles et développement de macrokystes ovariens*
Le mitotane est un agent cytotoxique surrénalien indiqué dans le traitement symptomatique du carcinome corticosurrénalien évolué (non opérable, métastatique ou récidivant). Un signal de perturbations des hormones sexuelles et de développement de macrokystes ovariens a été initié en mai 2015 suite à la publication d'un article (Salenave S et al. Ovarian macrocysts and gonadotrope-ovarian axis disruption in premenopausal women receiving mitotane for adrenocortical carcinoma or Cushing's disease. Eur J Endocrinol. 2015 Feb; 172(2):141-9). Pour évaluer ce signal, le PRAC a pris en compte les données fournies par le titulaire de l'AMM de LYSODREN®, les preuves provenant des données post-commercialisation et la littérature scientifique. Le PRAC a conclu que le RCP et la notice de LYSODREN® devaient être mis à jour afin d'y inclure un nouvel avertissement concernant l'observation d'une incidence plus élevée de macrokystes ovariens chez les femmes pré-ménopausées traitées par mitotane et d'y mentionner de nouveaux effets indésirables liés aux perturbations des hormones sexuelles et le développement de macrokystes ovariens ([08-11.02.2016 – PRAC](#)).

Dermatologie

- **Rétinoïdes ▼** : démarrage d'une procédure européenne d'arbitrage (referral)
Les rétinoïdes (substances actives : acitrétine, adapalène, alitrétinoïne, bexarotène, isotrétinoïne, tazarotène et trétinoïne) sont administrés par voie orale ou cutanée pour traiter diverses affections dermatologiques telles que l'acné et le psoriasis. Quelques rétinoïdes sont également utilisés pour traiter certaines formes de cancer. La tératogénicité des rétinoïdes administrés *per os* est bien connue, c'est pourquoi des programmes de prévention à destination des femmes enceintes quant à l'usage de ces médicaments ont été mis en place dans l'UE. Bien que ces programmes de prévention aient contribué à diminuer le nombre de grossesses chez les femmes prenant des rétinoïdes par voie orale, des grossesses sont tout de même survenues. Une récente analyse de l'efficacité du programme de prévention des grossesses sous isotrétinoïne a soulevé des préoccupations sur la façon dont ces programmes sont suivis en pratique au sein de l'UE. Des préoccupations au sujet des mesures mises en place pour minimiser le risque d'exposition pendant la grossesse sont également apparues pour les rétinoïdes à usage local. À la demande de la MHRA, le PRAC va réévaluer les mesures actuellement mises en place pour minimiser le risque d'exposition pendant la grossesse, y compris les mises en garde et recommandations figurant dans les RCP et dans les notices de tous les rétinoïdes, afin de s'assurer qu'elles sont efficaces et appropriées. Le PRAC va également réévaluer le risque potentiel de troubles neuropsychiatriques tels que la dépression, l'anxiété, les troubles psychotiques et les comportements suicidaires liés aux rétinoïdes. Certains RCP et certaines notices de rétinoïdes

contiennent déjà des mises en garde sur ces risques. Le PRAC va réévaluer l'étendue et la nature de ces mises en garde, afin de s'assurer qu'elles reflètent bien les preuves actuellement disponibles ([11.07.2016 – afmps](#)).

Médicaments divers

- **▼ Idarucizumab (en Belgique : PRAXBIND®) : nouvelle spécialité**
Un nouvel anticorps monoclonal est proposé comme antidote spécifique du dabigatran (PRADAXA®) lorsqu'il est nécessaire de neutraliser rapidement ses effets anticoagulants en cas de saignement grave ou d'intervention urgente. L'effet de l'idarucizumab apparaît dans les minutes qui suivent l'injection et persiste douze à vingt-quatre heures. Il s'agit d'un médicament réservé à l'usage hospitalier ([05.2016 – CBIP](#))
- **Préparations magistrales et officinales : mise en ligne de la troisième édition du Formulaire Thérapeutique Magistral (FTM)**
Le FTM est un ouvrage officiel de référence élaboré par la Commission de la Pharmacopée belge, publié par l'afmps et approuvé par arrêté royal. Afin de simplifier l'utilisation du formulaire et de proposer un outil dynamique et interactif, une troisième édition du FTM vient d'être publiée en une version unique en ligne sur le site www.tmf-ftm.be. A cette occasion, la Commission de la Pharmacopée belge et l'afmps ont adressé une [circulaire particulière aux pharmaciens](#), ainsi qu'une [circulaire propre aux médecins](#). Il est possible de s'inscrire à la lettre d'information, pour être informé de tout changement dans le FTM, qu'il s'agisse de l'adaptation d'une formule existante ou de la publication d'une nouvelle formule, ou encore de conseils sur les préparations. Le FTM propose également plusieurs recommandations pour une meilleure réalisation des préparations faiblement dosées. En application de l'art. 12 de [l'arrêté royal du 21 janvier 2009 portant instructions pour les pharmaciens](#), le FTM en vigueur devra être directement consultable dans chaque pharmacie ([26.05.2016 – afmps](#)).