

Pharmacovigilance

Pharmacovigilance active

Coronavirus et la lutte menée par l'AFMPS

Dès le début de la pandémie de coronavirus, l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) a été attentive à l'utilisation des médicaments conseillés pour la prise en charge des patients COVID-19, et notamment au [profil de sécurité](#). A cet égard, l'AFMPS a rédigé plusieurs recommandations et [mises en garde](#) à l'attention des patients et des professionnels de la santé. Vous pouvez retrouver toutes [les communications de l'AFMPS concernant les mesures prises dans le cadre du COVID-19](#) sur la page d'accueil du site web de l'AFMPS.

Les experts pharmacovigilance de l'AFMPS ont également apporté leur soutien à Sciensano pour les aspects relatifs à la sécurité des traitements conseillés. De plus, entre avril 2020 et juillet 2020, ils ont transmis aux points de contact pharmacovigilance des hôpitaux belges un rapport hebdomadaire des effets indésirables observés dans la base de données européenne (EudraVigilance) pour les traitements du COVID-19.

La compréhension du nouveau coronavirus évolue rapidement, notamment en ce qui concerne les interactions possibles avec les médicaments que les patients pourraient prendre dans le cadre du traitement du COVID-19. L'information fournie par les notifications des patients et celles des professionnels de la santé, qui peuvent continuer à [notifier les effets indésirables durant la pandémie](#), est importante et s'ajoute aux connaissances actuellement générées par les essais cliniques, la littérature scientifique et l'analyse de la base de données européenne. Ceci permet d'établir des recommandations sur l'utilisation sûre des médicaments à mesure que la pandémie évolue.

Enquête sur l'utilisation des benzodiazépines et apparentés dans le cadre des troubles du sommeil

L'enquête sur l'utilisation, en Belgique, des benzodiazépines et apparentés dans le cadre des troubles du sommeil a été lancée le 19 février 2020 pour une durée initiale d'un mois. Au vu de la faible participation au cours du premier mois et du contexte de la pandémie COVID-19, l'AFMPS a décidé de prolonger de deux mois son enquête qui a donc été clôturée le 19 mai 2020. En trois mois d'enquête, 550 patients utilisant des benzodiazépines ou apparentés dans le cadre des troubles du sommeil ont répondu au questionnaire. La rédaction du rapport est en cours et les résultats seront communiqués dans les prochains mois. L'AFMPS remercie l'Association pharmaceutique belge (APB), l'Office des Pharmacies Coopératives de Belgique (OPHACO), le Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP), les mutualités, les associations de patients pour leur aide dans la diffusion de l'enquête ainsi que les patients et les professionnels de la santé pour leur collaboration.

Autres informations

Dans le VIG-news, le symbole  désigne les **médicaments no switch**. Un médicament peut être classé comme no switch pour différentes raisons. La justification de cette classification est mentionnée dans le Répertoire commenté des médicaments du CBIP.

Vous trouverez les dernières informations dans la rubrique Actualité sur [la page d'accueil du site web de l'AFMPS](#).

Pour toutes vos questions et suggestions, n'hésitez pas à contacter l'AFMPS via ADR@afmps.be.

Pharmacovigilance

Pharmacovigilance active

Sélection de communiqués récents de pharmacovigilance

Index/Sommaire

Système cardio-vasculaire

- Diurétiques thiazidiques (BE : **chlortalidone** - HYGROTON®, et dans des associations antihypertensives, **indapamide** - FLUDEX® et INDAPAMIDE EG®, et dans des associations antihypertensives, **hydrochlorothiazide** - dans des associations antihypertensives) : épanchement choroïdien
 - **Olmésartan** (BE : BELSAR®, OLMETEC® et génériques, et dans des associations antihypertensives) : pneumonie interstitielle
 - **Argipressine** (BE : REVERPLEG®) : nouvelle spécialité
 - **Amlodipine** (BE : AMLOR® et génériques, et dans des associations) : épistaxis
-

Sang et coagulation

- **Rivaroxaban** 2,5 mg (BE : ▼XARELTO®▼) dans la prévention cardio-vasculaire secondaire
 - **Emicizumab** (BE : ▼HEMLIBRA®▼) : nouvelle spécialité
 - **Dabigatran** (BE : PRADAXA®▼) : prévention de l'œsophagite lors de son utilisation
 - **Damoctocog alfa pégol** (BE : ▼JIVI®) et **nonacog bêta pégol** (BE : ▼REFIXIA®) : nouvelles spécialités
-

Système gastro-intestinal

- **Ranitidine** (BE : ZANTAC®, RANITIDINE EG®, RANITIDINE MYLAN® et RANITIDINE SANDOZ®) : suspension des autorisations de mise sur le marché
 - **Budésônide** (BE : JORVEZA®▼) : nouvelle spécialité
-

Système respiratoire

- Anticorps monoclonaux utilisés dans l'asthme (BE : **reslizumab** – ▼CINQAERO®, **benralizumab** – ▼FASENRA®, **mépolizumab** – ▼NUCALA®, **omalizumab** – XOLAIR®) : effets indésirables
 - Médicaments contre la toux et le rhume : composition simplifiée depuis janvier 2020
-

Système hormonal

- **Thiamazol** (BE : STRUMAZOL®) : vascularite
 - **Insuline** : amyloïdose cutanée
 - **Acétate d'ulipristal** (BE : ESMYA®) : suspension de l'autorisation de mise sur le marché (AMM)
 - **Acétate de cyprotérone** (BE : ANDROCUR®) : restrictions d'utilisation en raison du risque de méningiome
 - **Hydrocortisone** (BE : SOLU-CORTEF®) : nouvelle formule de SOLU-CORTEF® Act-O-Vial sans alcool benzylique (disponible à partir du 01.05.2020)
 - **Metformine** (BE : GLUCOPHAGE®, METFORMAX® et génériques, et dans plusieurs associations, avec une glifozine ou une gliptine) : des traces d'une impureté de nitrosamine ont été détectées
 - Glifozines ou inhibiteurs du SGLT2 (BE : **canaglifozine** : INVOKANA®, **dapaglifozine** : FORXIGA® ▼, **empaglifozine** : JARDIANCE®, **ertuglifozine** : ▼STEGLATRO®) : nouvelles informations sur l'acidocétose diabétique chez les patients chirurgicaux
-

Gynéco-obstétrique

- **IZZYRING®** et **RINGAFEMA®** : notifications de rupture des anneaux vaginaux
 - **Estradiol** : cancer du testicule
-

Système uro-génital

- **Desfésotérodine** (BE : TOVEDESO®) : nouvelle spécialité
-

Douleur et fièvre

- Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) utilisés dans la fièvre ou la douleur (**ibuprofène**, **kétoprofène**) : risque d'aggravation d'infections

- Antidouleurs et antipyrétiques : bon usage de ces médicaments
- Opioïdes : abus des antalgiques opioïdes – pour un usage rationnel des opioïdes
- **Ibuprofène** et combinaisons à dose fixe : signal de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

Pathologies ostéo-articulaires

- **Allopurinol** (BE : ZYLORIC® et génériques) : méningite aseptique

Système nerveux

- **Paroxétine** (BE : SEROXAT® et génériques) : colite microscopique
- **Pérampanel** (BE : FYCOMPA®) : hépatotoxicité et interaction avec les contraceptifs
- **Valproate** (BE : ▼DEPAKINE®▼) : exposition des femmes enceintes
- **Cariprazine** (BE : ▼REAGILA®) : nouvelle spécialité
- **Clozapine** (BE : LEPONEX® et génériques) : risques de constipation graves avec complications gastrointestinales
- **Lévodopa** (BE : STALEVO® et génériques) : syndrome de dysrégulation dopaminergique
- **Mélatonine** (BE : MELATONINE PHARMA NORD®) : nouvelle spécialité
- **Gabapentine** (BE : NEURONTIN® et génériques) et **prégabaline** (BE : LYRICA® et génériques) : graves problèmes respiratoires
- **Lavandula angustifolia** (BE : LASEAXAN®) : nouvelle spécialité
- Enquête AFMPS auprès des étudiants universitaires francophones sur l'utilisation de médicaments stimulants
- **Méthylphénidate** (BE : RILATINE®▼, CONCERTA®▼, ▼MEDIKINET®▼, EQUAZYM®▼ et génériques) : mise à jour des informations au Japon
- **Lithium** (BE : CAMCOLIT®) : signal d'éruptions lichénoïdes médicamenteuses

Infections

- **Aciclovir à usage oral et injectable** (BE : ZOVIRAX® et génériques) et **valaciclovir** (BE : ZELITREX® et génériques) : néphrite tubulo-interstitielle
- **Flucloxacilline** (BE : FLOXAPEN® et STAPHYCID®) : plaintes œsophagiennes
- **Zidovudine** (BE : RETROVIR®) : nouvelle présentation pour éviter les erreurs de dosage chez les nouveau-nés
- **Brivudine** (BE : ZERPEX® ▼ et ZONAVIR®▼) : interaction potentiellement fatale avec les fluoropyrimidines
- **Doravirine** (BE : ▼PIFELTRO®) et **doravirine + lamivudine + ténofovir disoproxil** (BE : ▼DELSTRIGO®) : nouvelles spécialités
- **Isavuconazole** (BE : ▼CRESEMBA®) : nouvelle spécialité
- **Létermovir** (BE : ▼PREVYMIS®) : nouvelle spécialité
- **Anidulafungine** (BE : ECALTA®) : la solution pour perfusion ne peut plus être conservée au congélateur
- **Dolutégravir + lamivudine** (BE : ▼DOVATO®) : nouvelle spécialité
- **Antibiotiques** : guide belge 2019 des antibiotiques de la BAPCOC

Immunité

- **Vaccins contre le rotavirus** (BE : ROTARIX® et ROTATEQ®) : le même vaccin pour l'ensemble du schéma de vaccination
- **Ustékinumab** (BE : STELARA®) : nouvelle indication
- **Tildrakizumab** (BE : ▼ILUMETRI®) : nouvelle spécialité
- **Étanercept** (BE : ▼BENEPALI®▼, ENBREL®▼, ▼ERELZI®▼) : céphalées
- **Mycophénolate** (BE : CELLCEPT®▼, MYFORTIC®▼ et génériques) : en France, son utilisation pendant la grossesse persiste malgré la contre-indication
- **Golimumab** (BE : SIMPONI®) : aggravation des symptômes de dermatomyosite
- **Bilastine** (BE : BELLOZAL® et ILEXEL®) : choc et anaphylaxie
- **Teriflunomide** (BE : AUBAGIO®▼) : psoriasis

Médicaments antitumoraux

- **Abiratérone** (BE : ZYTIGA®) : hypoglycémie
- **Binimétinib** (BE : ▼MEKTOVI®) et **encorafénib** (BE : ▼BRAFTOVI®) : nouvelles spécialités

- **Busulfan**(BE : BUSILVEX® et MYLERAN®) : nouvelle interaction
- **Durvalumab** (BE : ▼IMFINZI®) : myasthénie grave
- **Idélalisib** (BE : ZYDELIG®) : syndrome d’hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques
- **Ifosfamide en solution** (pas de spécialité en solution en Belgique): risque d’encéphalopathie plus important avec la forme en solution
- **5-fluorouracil** ▲ (BE : FLURACEDYL® et FLUOROURACIL ACCORD HEALTHCARE®) et **capécitabine** ▲ (BE : XELODA® et génériques) : recommandations en cas de déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD)
- Inhibiteurs des points de contrôle immunitaire(BE : **atézolizumab** - ▼TECENTRIQ®▼, **cemiplimab** - non commercialisé, **durvalumab** - ▼IMFINZI®) : tuberculose
- **Nivolumab** (BE : OPDIVO®) : lymphohistiocytose hémophagocytaire
- **Irinotécan liposomal** (BE : ONIVYDE®) : risque d’erreur médicamenteuse due au changement d’expression du dosage et du calcul de la dose
- **Ibrutinib** (BE : IMBRUVICA®) : accident ischémique

Dermatologie

- **Corticostéroïdes** : saisie de produits illégaux pour blanchir la peau à Bruxelles

Ophthalmologie

- **Aciclovir à usage ophtalmique** (BE : ACICLOVIR AGEPHA®) : nouvelle spécialité
- **Ranibizumab**(BE : LUCENTIS®▼) : nouvelles indications
- **Ranibizumab** (BE : LUCENTIS®▼) : piston de la seringue 10 mg/ml préremplie trop rigide

Oto-rhino-laryngologie

- **Pseudoéphédrine**(BE : VASOCEDINE PSEUDOEPHEDRINE®, et dans plusieurs associations, avec un antihistaminique ou avec du paracétamol ou avec de l’ibuprofène) : neuropathie optique ischémique
- **Vasoconstricteurs oraux** : renforcement de l’information des patients et des pharmaciens sur les risques liés aux vasoconstricteurs
- **Pholcodine** (BE : PHOLCO-MEREPRINE MONO®) : pustulose exanthématique aiguë généralisée

Anesthésie

- **Eskétamine** (BE : VESIERRA®) : nouvelle spécialité

Agents de diagnostic

- **Produits de contraste** : risques de réactions d’hypersensibilité immédiate

Médicaments divers

- **Naltrexone + bupropione** (BE : ▼MYSIMBA®▼) : nouvelle spécialité
- **Patisiran** (BE : ▼ONPATTRO®▼) : nouvelle spécialité
- **Mécasermine** (BE : ▼INCRELEX®▼): risque de néoplasie bénigne et maligne

Pharmacovigilance

Pharmacovigilance active

Sélection de communiqués récents de pharmacovigilance

Système cardio-vasculaire

- **Diurétiques thiazidiques : chlortalidone** (en Belgique : HYGROTON®, et dans des associations antihypertensives), **indapamide** (en Belgique : FLUDEX® et INDAPAMIDE EG®, et dans des associations antihypertensives), **hydrochlorothiazide** (en Belgique : dans des associations antihypertensives) : épanchement choroïdien
Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) a examiné les données provenant de la base de données EudraVigilance et de la littérature scientifique concernant le risque d'épanchement choroïdien. Le PRAC a conclu que le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice des médicaments contenant un thiazidique (seul ou dans une association fixe) devaient être mis à jour. La notice des médicaments contenant un diurétique thiazidique doit également être mise à jour et mentionner la possibilité d'une accumulation de fluide dans la couche vasculaire de l'œil ([09-12.03.2020 - PRAC](#)).
- **Olmésartan** (en Belgique : BELSAR®, OLMETEC® et génériques, et dans des associations antihypertensives) : pneumonie interstitielle
L'autorité compétente sanitaire japonaise (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) a demandé une mise à jour du RCP des médicaments qui contiennent de l'olmésartan afin de mentionner la pneumonie interstitielle comme effet indésirable possible. Sur les trois dernières années, la PMDA a identifié 6 rapports de pneumonie interstitielle associés à l'olmésartan, dont 2 cas où une relation causale entre le médicament et l'événement ne pouvait être exclue. Un rapport supplémentaire a été identifié pour l'association fixe olmésartan + azelnidipine (non commercialisée en Belgique) ([21.01.2020 - PMDA](#)).
- **Argipressine** (en Belgique : REVERPLEG®) : nouvelle spécialité
REVERPLEG® est une nouvelle spécialité indiquée dans l'hypotension aiguë secondaire à un choc septique et réfractaire aux catécholamines. Les effets indésirables les plus fréquents (1-10 %) sont arythmie, angor, ischémie myocardique, vasoconstriction périphérique, nécrose, crampes et ischémie abdominale. L'effet antidiurétique de l'argipressine peut provoquer une intoxication à l'eau. Elle est à utiliser avec précautions dans toute situation où une surcharge d'eau peut représenter un danger, entre-autres en cas d'insuffisance cardiaque, d'épilepsie et d'asthme. La prudence est conseillée en cas d'administration concomitante de médicaments agissant sur la diurèse ou la tension artérielle ([17.01.2020 - CBIP](#)).
- **Amlodipine** (en Belgique : AMLOR® et génériques, et dans des associations) : épistaxis
Le centre de pharmacovigilance néerlandais Lareb a reçu huit rapports d'épistaxis associés à la prise d'amlodipine. Dans la plupart des cas, les saignements sont apparus dans les jours suivant le début du traitement par amlodipine. Après arrêt du traitement, l'épistaxis a disparu. À ce jour, les saignements du nez ne sont pas mentionnés comme effets indésirables dans le RCP des médicaments à base d'amlodipine. Le RCP étatsunien le mentionne néanmoins, ainsi que le RCP néerlandais (et belge) des médicaments à base de nifédipine, un autre antagoniste du calcium, structurellement apparenté à l'amlodipine ([03.12.2019 - Lareb](#)).

Sang et coagulation

- Rivaroxaban 2,5mg** (en Belgique : ▼XARELTO®▼) dans la prévention cardio-vasculaire secondaire

Depuis avril 2020, le rivaroxaban à 2,5 mg est commercialisé en Belgique. Cette forme était déjà commercialisée depuis quelques années dans plusieurs pays européens. L'Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency, EMA) avait approuvé, sur la base de l'étude ATLAS ACS 2-TIMI 51, qu'elle soit indiquée dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques. Cette indication avait été rejetée par la Food and Drug Administration (FDA). Suite aux résultats de l'étude COMPASS de 2017, une nouvelle indication a été approuvée par l'EMA et la FDA : en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), le rivaroxaban à 2,5 mg est à présent indiqué dans la prévention de complications athérothrombotiques chez les adultes présentant une maladie coronarienne ou une maladie artérielle périphérique symptomatique à haut risque d'événements ischémiques. Suite à la commercialisation en Belgique du rivaroxaban à 2,5 mg, ces deux indications apparaissent dans le nouveau RCP belge ([26.05.2020 – CBIP](#)).
- Emicizumab** (en Belgique : ▼HEMLIBRA®▼) : nouvelle spécialité

L'émicizumab est un anticorps monoclonal humanisé se liant au facteur IX activé et au facteur X pour compenser le déficit en facteur VIII de l'hémophilie A. Il est indiqué dans le traitement prophylactique des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs anti-facteur VIII ou d'hémophilie A sévère sans inhibiteurs anti-facteur VIII. Les principaux effets indésirables connus à ce jour sont des réactions au site d'injection, des céphalées et arthralgies. En cas d'administration concomitante de concentrés de facteurs du complexe prothrombotique activés ou d'autres traitements antihémorragiques, il convient d'être attentif à la survenue de microangiopathie thrombotique ou de thromboembolie. La prise d'émicizumab modifie les tests biologiques concernant la voie intrinsèque de coagulation qui ne sont donc pas fiables lors d'un traitement. Les femmes en âge de procréer doivent recevoir une contraception efficace jusqu'à six mois après l'arrêt de l'émicizumab ([24.03.2020 –CBIP](#)).
- Dabigatran** (en Belgique : PRADAXA®▼) : prévention de l'œsophagite lors de son utilisation

L'œsophagite médicamenteuse peut être provoquée par la rétention de pilules dans l'œsophage et le contact direct avec la muqueuse. L'œsophagite est un effet indésirable connu associé au dabigatran. Les capsules de dabigatran contiennent des granules de dabigatran etexilate (pro-médicament) avec un noyau d'acide tartrique qui peut provoquer une irritation locale de la muqueuse oesophagienne. Le RCP indique que les gélules peuvent être prises avec ou sans aliments, et doivent être avalées entières avec un verre d'eau pour faciliter la distribution dans l'estomac. Les patients doivent avoir pour instruction de ne pas ouvrir les gélules, car cela pourrait augmenter le risque de saignements. Entre 2013 et 2019, le Lareb a reçu 33 rapports de plaintes d'œsophagite. Dans certains de ces rapports, il a été mentionné que les plaintes se produisaient également lorsque le dabigatran était pris, comme conseillé, avec de l'eau. Il semble que cette consigne soit insuffisante pour prévenir l'œsophagite et les plaintes qui y sont liées. La littérature scientifique conseille de prendre le dabigatran avec beaucoup d'eau et de rester debout ou assis pendant au moins trente minutes. Le traitement de l'œsophagite induite par le dabigatran consiste à arrêter temporairement le traitement et à ajouter au traitement un inhibiteur de la pompe à protons. Après l'arrêt du dabigatran, les plaintes sont généralement résolues dans les 7 à 10 jours. Dans la littérature scientifique, 92 % des cas décrits ont été guéris ([13.03.2020 – Lareb](#)).
- Damoctocog alfa pégol** (en Belgique : ▼JIVI®) et **nonacog bêta pégol** (en Belgique : ▼REFIXIA®) : nouvelles spécialités

Le damoctocog alfa pegol est un analogue biosynthétique du facteur VIII de coagulation humain, indiqué dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients, de douze ans et plus, atteints d'hémophilie A et préalablement traités. Le

nonacog bêta pégol est un analogue biosynthétique du facteur de coagulation IX indiqué dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients, de douze ans et plus, atteints d'hémophilie B. Des réactions d'hypersensibilité et l'apparition d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) des facteurs VIII et IX sont des complications connues des traitements de l'hémophilie A et B. Les effets indésirables les plus fréquents de damactocog alfa pégol sont les céphalées, la toux et la fièvre. Pour nonacog bêta pégol, ce sont les nausées, le prurit, la fatigue, et les réactions au site d'injection. Ce traitement peut également augmenter le risque de coagulation intravasculaire disséminée chez les patients à risque ([12.11.2019 – CBIP](#)).

Système gastro-intestinal

- **Ranitidine** (en Belgique : ZANTAC®, RANITIDINE EG®, RANITIDINE MYLAN® et RANITIDINE SANDOZ®) : suspension des autorisations de mise sur le marché (AMM) Par mesure de précaution et en attendant que les fabricants fournissent de plus amples données, le Comité pour les médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a recommandé de suspendre la commercialisation de tous les médicaments à base de ranitidine dans l'Union Européenne (UE). Ceci en raison de la présence à faible niveau d'une impureté appelée N-nitrosodiméthylamine (NDMA). Les matières premières utilisées par le pharmacien pour effectuer des préparations magistrales sont également concernées. En septembre 2019, par mesure de précaution, les entreprises avaient déjà rappelé les médicaments à base de ranitidine ou les avaient mis en quarantaine suite à la détection de NDMA ([07.05.2020 – AFMPS](#)).
- **Budésonide** (en Belgique : ▼JORVEZA®) : nouvelle spécialité JORVEZA® est une nouvelle spécialité de budésonide à usage oral proposée pour le traitement de l'œsophagite à éosinophiles de l'adulte. Les contre-indications, précautions d'emploi, effets indésirables et interactions sont ceux des corticostéroïdes. Parmi les effets indésirables, la candidose œsophagienne en particulier est très fréquente ([17.01.2020 – CBIP](#)).

Système respiratoire

- Anticorps monoclonaux utilisés dans l'asthme (en Belgique : **reslizumab** – ▼CINQAERO®, **benralizumab** – ▼FASENRA®, **mépolizumab** – ▼NUCALA®, **omalizumab** –XOLAIR®) : effets indésirables Le centre des effets indésirables néerlandais Lareb a reçu 538 rapports d'effets indésirables associés à un traitement de l'asthme par anticorps monoclonaux. La notice mentionne les maux de tête, la laryngite et les réactions au point d'injection comme les effets indésirables les plus fréquents de l'omalizumab, du benralizumab et du mépolizumab. Pour le reslizumab, ce sont des douleurs musculaires, une augmentation de la créatinine kinase (une mesure des dommages causés aux tissus musculaires) et des réactions allergiques. Dans le cas du dupilumab, les réactions au point d'injection sont énumérées dans la notice comme un effet indésirable courant chez les patients asthmatiques. Chez les patients atteints d'eczéma atopique, les démangeaisons des yeux, la conjonctivite et l'inflammation des paupières sont des effets indésirables courants du dupilumab. La plupart des rapports de Lareb concernent l'oppression de la poitrine avec l'omalizumab et la conjonctivite avec le dupilumab. En ce qui concerne le benralizumab, le mépolizumab et le reslizumab, les maux de tête et l'essoufflement ont été les plus fréquemment signalés. On accorde actuellement une attention particulière aux effets indésirables ophtalmiques du dupilumab. En plus de plaintes non sérieuses, on constate maintenant des affections oculaires plus graves, comme la détérioration de la cornée. Les patients qui utilisent le dupilumab pour l'eczéma atopique semblent avoir un risque plus élevé de développer des problèmes oculaires ([25.03.2020 – Lareb](#)).

- **Médicaments contre la toux et le rhume : composition simplifiée depuis janvier 2020**
Sur base de l'[avis](#) de la Commission pour les médicaments à usage humain, l'AFMPS a décidé de retirer du marché les préparations composées contre la toux et le rhume. Suite à la révision du rapport bénéfice-risque des médicaments contre la toux et le rhume, les titulaires d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de ces médicaments devaient introduire un dossier avec une nouvelle composition (passer à une préparation unique avec une substance active) ou prouver que leur préparation répond aux exigences de la directive de l'EMA: [Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products](#). Aucun titulaire d'AMM n'a démontré qu'une préparation répondait aux exigences de la directive précitée. Les préparations composées suivantes ont été retirées du marché : ACATAR 15mg/5ml ; 50mg/5ml sirop ; BRONCHO-PECTORALIS PHOLCODINE 15mg/300 mg sirop ; INALPIN 9,48mg/15ml ; 94,8mg/15ml sirop ; BAUME PULMONAIRE 10mg/15ml ; 100mg/15ml sirop ; NOSCAFLEX EXPECTORANS sirop ; PHOLCO-MEREPRINE sirop ,TOPLEXIL sirop. Plusieurs titulaires d'AMM ont introduit un dossier avec une demande d'AMM pour une préparation unique. Comme indiqué le [27 mars 2018](#), les préparations officinales contre la toux et le rhume ne peuvent également plus contenir qu'une seule substance active depuis le 1^{er} janvier 2020 ([09.12.2019 – AFMPS](#)).

Système hormonal

- **Thiamazol (en Belgique : STRUMAZOL®) : vascularite**
Santé Canada a examiné le risque potentiel de vascularite lié à l'utilisation du thiamazol (synonyme méthimazole). Cet examen a été entrepris à la suite des mises à jour apportées par la FDA aux notices des médicaments à base de thiamazol. Au terme de son examen, Santé Canada a conclu qu'il existe un lien entre le risque de vascularite et l'utilisation du thiamazol et que la notice des médicaments contenant ce principe actif doivent être mises à jour pour faire connaître ce risque potentiel ([21.04.2020 – Santé Canada](#)). En Belgique, le RCP du STRUMAZOL mentionne actuellement l'artérite parmi les effets indésirables mais pas la vascularite.
- **Insuline : amyloïdose cutanée**
Le PRAC a examiné les données provenant de la base de données EudraVigilance et de la littérature scientifique concernant le risque d'amyloïdose cutanée. Il a conclu que le RCP de toutes les insulines doit désormais mentionner l'instruction d'effectuer une rotation continue des sites d'injection afin de réduire le risque de développer une lipodystrophie ou une amyloïdose cutanée. Il existe un risque potentiel d'absorption retardée de l'insuline et d'aggravation du contrôle de la glycémie suite à des injections d'insuline au niveau de sites présentant ces réactions. Il a été rapporté qu'un changement soudain du site d'injection vers une zone non affectée entraîne une hypoglycémie. La surveillance de la glycémie est recommandée après changement du site d'injection, et un ajustement de la dose des médicaments antidiabétiques peut être envisagé. La notice des insulines doit également être mise à jour pour refléter cette information ([14-17.04.2020 – PRAC](#)).
- **Acétate d'ulipristal (en Belgique : ESMYA®) : suspension de l'autorisation de mise sur le marché (AMM)**
L'EMA entreprend une nouvelle évaluation de la balance bénéfices-risques de l'acétate d'ulipristal 5 mg (ESMYA®), indiqué dans le traitement séquentiel ou préopératoire des fibromes utérins. Lors de sa réunion de mars 2020, le PRAC a recommandé la suspension de l'utilisation de l'acétate d'ulipristal pendant toute la durée de la réévaluation. Cette décision fait suite à un nouveau cas d'atteinte hépatique sévère ayant nécessité une transplantation hépatique, malgré les mesures de minimisation des risques mises en place depuis 2018 pour limiter le risque d'atteinte hépatique. Un traitement par ESMYA® ne peut plus être instauré chez des nouvelles patientes et les

traitements en cours doivent être arrêtés. Une surveillance de la fonction hépatique doit être effectuée dans les 2 à 4 semaines suivant l'arrêt du traitement. Il y a lieu de recommander aux patientes de signaler immédiatement tout signe ou symptôme de lésion hépatique (tels que nausées, vomissements, douleur au niveau de l'hypochondre droit, anorexie, asthénie, ictère) qui pourrait survenir après l'arrêt du traitement. L'acétate d'ulipristal est également autorisé pour la contraception d'urgence (ELLAONE®). Il n'y a pas de préoccupation d'atteinte hépatique avec ELLAONE®, puisqu'il est administré en prise unique. La réévaluation de l'EMA n'affecte donc pas l'utilisation d'ELLAONE® ([24.03.2020 – AFMPS](#) ; [04.2020 – CBIP](#)). Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a également été distribuée ([26.03.2020 – DHPC](#)).

- **Acétate de cyprotérone** (en Belgique : ANDROCUR®) : restrictions d'utilisation en raison du risque de méningiome

Le PRAC recommande que les médicaments contenant des doses de 10 mg ou plus de cyprotérone soient utilisés pour les affections androgéno-dépendantes comme l'hirsutisme, l'alopécie, l'acné et la séborrhée uniquement en cas d'échec avec toutes les autres options de traitement à doses plus faibles. Une fois que des doses plus élevées ont commencé à fonctionner, la dose doit progressivement être réduite à la dose efficace la plus faible. Les médicaments doivent être utilisés uniquement pour réduire la libido dans les cas de déviations sexuelles chez l'homme lorsque les autres options de traitement ne conviennent pas. Il n'y a aucun changement dans l'utilisation des médicaments chez les hommes pour le cancer de la prostate. Ces recommandations font suite à un examen du risque de méningiome associé à la cyprotérone. Globalement, cet effet indésirable est rare : il peut affecter entre une et dix personnes sur 10.000. Le risque augmente avec l'augmentation des doses cumulées. Les données disponibles n'indiquent pas de risque avec des médicaments à faible dose de cyprotérone (1 ou 2 mg de cyprotérone en association avec un dérivé oestrogénique). Cependant, par précaution, ils ne doivent pas être utilisés chez les personnes qui ont ou ont eu un méningiome. Cette restriction est déjà en place pour les médicaments à dose plus élevée. Les médecins doivent surveiller les patients pour détecter les symptômes de méningiome, qui peuvent inclure des changements dans la vision, une perte auditive ou des bourdonnements d'oreilles, une perte d'odorat, des maux de tête, une perte de mémoire, des convulsions ou une faiblesse dans les bras et les jambes. Si un patient est diagnostiqué avec un méningiome, le traitement avec des médicaments à base de cyprotérone doit être arrêté définitivement ([20.02.2020 – AFMPS](#)). Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a également été distribuée ([03.04.2020 – DHPC](#)).

- **Hydrocortisone** (en Belgique : SOLU-CORTEF®) : nouvelle formule de SOLU-CORTEF® Act-O-Vial sans alcool benzylique (disponible à partir du 01.05.2020)

Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a été distribuée afin d'attirer l'attention sur les différences entre l'ancienne et la nouvelle formule étant donné que ces deux formules peuvent circuler simultanément sur le marché pendant un court laps de temps ([03.2020 – DHPC](#)).

- **Metformine** (en Belgique : GLUCOPHAGE®, METFORMAX® et génériques, et dans plusieurs associations, avec une glifozine ou une gliptine) : des traces d'une impureté de nitrosamine ont été détectées

De très faibles quantités de NDMA ont été découvertes dans des médicaments à base de metformine provenant de pays en dehors de l'UE. Il s'agit de quantités inférieures à celles présentes dans d'autres sources auxquelles la population peut être exposée, telles que certaines denrées alimentaires et l'eau. Il n'y a actuellement pas de données indiquant que des médicaments contenant de la metformine provenant de l'UE seraient également concernés. L'EMA et les autorités compétentes en matière de

médicaments des États membres européens collaborent avec les entreprises afin de tester les médicaments provenant de l'UE ([10.12.2019 – AFMPS](#)).

- **Glifozines ou inhibiteurs du SGLT2** (en Belgique : canaglifozine : INVOKANA®, dapaglifozine : FORXIGA® ▼, empaglifozine : JARDIANCE®, ertugliflozine : ▼STEGLATRO®) : nouvelles informations sur l'acidocétose diabétique chez les patients chirurgicaux

Le PRAC a analysé les données issues de la base de données EudraVigilance et de la littérature, ainsi que les données sur l'association connue entre les inhibiteurs du SGLT2 et l'acidocétose diabétique. Le PRAC a conclu que la section 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » de ces médicaments devait être mise à jour afin de mentionner que, après interruption du traitement par glifozines chez les patients qui sont hospitalisés pour des interventions chirurgicales lourdes ou des pathologies médicales aiguës graves, la surveillance des corps cétoniques est recommandée chez ces patients. Le contrôle de la cétonémie (taux de cétone dans le sang) est préféré à la cétonurie (taux de cétone dans l'urine). Le traitement par glifozines ne peut être repris que quand les taux de corps cétoniques sont normaux et après une stabilisation de l'état du patient ([02-05.09.2019 – PRAC](#)).

Gynéco-obstétrique

- **IZZYRING® et RINGAFEMA®** : notifications de rupture des anneaux vaginaux
La rupture d'un anneau vaginal est un effet indésirable connu, mentionné dans le RCP et la notice et des différents estroprogestatifs vaginaux à usage contraceptif. Cependant, l'AFMPS a reçu un nombre considérablement élevé de notifications de rupture des anneaux vaginaux IzzyRing® et Ringafema®, probablement dues à un défaut de qualité. Les pharmaciens sont priés de retourner tous les lots présentant des problèmes de qualité présumés aux firmes concernées. Des [recommandations pour les professionnels de la santé](#) sont disponibles sur le site de l'OPHACO ([20.02.2020 – CBIP](#)).
- **Estradiol** : cancer du testicule
Santé Canada a reçu une déclaration de cancer du testicule chez une patiente transgenre homme à femme de 38 ans sous œstrogénothérapie. La patiente s'est présentée à l'urgence avec des douleurs au dos et à l'abdomen, une perte de poids de 7 kg et un œdème scrotal. Elle suivait une hormonothérapie féminisante composée d'estradiol et de spironolactone depuis 15 mois. Elle ne prenait aucun autre médicament, n'avait aucun antécédent médical, et n'avait pas d'antécédents familiaux de cancer du testicule. Elle était une ancienne fumeuse, n'avait jamais consommé de drogues à usage récréatif et consommait rarement de l'alcool.
La patiente présentait en outre une thrombose veineuse profonde ilio-fémorale et une hypertrophie des nœuds lymphatiques de l'abdomen. Une anticoagulothérapie par la daltéparine a été entreprise, suivie par une chimiothérapie à base de bléomycine, étoposide et cisplatine. L'hormonothérapie a été interrompue. Après quatre cycles de chimiothérapie, une orchidectomie droite a été pratiquée. Les examens subséquents de tomographie par émission de positrons (TDM) ont révélé une masse rétropéritonéale résiduelle. En raison de l'emplacement de la masse et des risques associés à la chirurgie, son excision n'a pas été recommandée. La masse a plutôt fait l'objet d'un suivi au moyen d'examens de tomographie par émission de positrons et TDM tous les trois mois.
Au terme de la chimiothérapie, la patiente a recommencé l'hormonothérapie pour poursuivre sa transition d'homme à femme. Elle a été avisée des risques de thrombose que comporte la prise d'œstrogènes et de son association possible avec le cancer du testicule. Le rivaroxaban a été substitué à la daltéparine pour l'anticoagulothérapie. Deux ans après le diagnostic, les marqueurs tumoraux demeuraient dans les limites de la normale. Deux cas similaires graves chez des patientes transgenres effectuant la

transition d'homme à femme ont été identifiés dans la littérature scientifique ([10.2019 – Santé Canada](#)).

Système uro-génital

- **Desfésotérodine** (en Belgique : TOVEDES®) : nouvelle spécialité

La desfésotérodine est le métabolite actif principal de la fésotérodine (en Belgique : TOVIAZ®). Cet anticholinergique était déjà proposé pour le traitement de l'hyperactivité vésicale. Il n'existe pas d'essais cliniques spécifiques pour cette molécule. Ses effets indésirables et contre-indications sont ceux des anticholinergiques. Il existe un risque d'addition d'effets anticholinergiques en cas d'association avec d'autres médicaments ayant ce type de propriétés (antidépresseurs, antipsychotiques ...). La prudence est conseillée chez les personnes âgées, qui sont cependant le groupe-cible pour ce type de traitement. La desfésotérodine est un substrat du CYP3A4 ([05.12.2019 – CBIP](#)).

Douleur et fièvre

- **Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) utilisés dans la fièvre ou la douleur (ibuprofène, kétoprofène) : risque d'aggravation d'infections**

En France, suite aux signalements de complications infectieuses graves avec les AINS utilisés dans la fièvre ou la douleur (ibuprofène, kétoprofène), une enquête nationale a été menée par deux centres régionaux de pharmacovigilance en juin 2018. Celle-ci a révélé 337 cas de complications infectieuses avec l'ibuprofène et 49 cas avec le kétoprofène depuis 2000. Ces cas ont été retenus après avoir pris en compte uniquement les cas les plus graves chez des enfants ou des adultes (souvent jeunes) sans facteur de risque ni comorbidité. L'analyse de ces cas ainsi que l'analyse des données de la littérature scientifique suggérait que ces infections, en particulier à Streptocoque, pourraient être aggravées par la prise de ces AINS. Le signal ayant été confirmé au niveau européen, le PRAC a conclu à la nécessité d'analyser l'ensemble des données disponibles sur le risque de complications infectieuses et la prise d'AINS (ibuprofène et kétoprofène) ([13-16.05.2019-PRAC](#)). Suite à cette analyse, le PRAC a conclu en avril 2020 que la prise d'ibuprofène ou de kétoprofène (par voies orale, rectale et injectable) peut entraîner, lors de certaines infections, un masquage des symptômes comme la fièvre ou la douleur, conduisant à un retard de prise en charge du patient avec pour conséquence un risque de complications de l'infection. Le PRAC a également conclu que ce risque a été observé pour des infections bactériennes dans un contexte de varicelle et de pneumonie. Afin de réduire ce risque, le PRAC a recommandé que le RCP et la notice de toutes les spécialités contenant de l'ibuprofène ou du kétoprofène soient modifiées pour mentionner le risque de masquer les symptômes d'une infection bactérienne en prenant ces AINS. La mise à jour devra également comporter l'ajout des recommandations suivantes :

- Le suivi, par les médecins, de l'évolution de l'infection en cas d'utilisation de ces médicaments dans un tel contexte.
- La consultation d'un médecin par les patients si les symptômes de fièvre et/ou de douleur persistent ou s'aggravent.
- L'utilisation de la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement de ces symptômes par les patients ([14-17.04.2020 – PRAC](#) ; [20.05.2020 – ANSM](#)).

- **Antidouleurs et antipyrétiques : bon usage de ces médicaments**

Certains antidouleurs sont utilisés sans avis médical en cas de douleur et de fièvre. L'AFMPS a publié un Flash VIG-news afin d'attirer l'attention sur un certain nombre de mesures de précaution et ainsi, améliorer le bon usage de ces médicaments. L'AFMPS a

également rappelé aux titulaires d'AMM les directives récemment actualisées pour les médicaments contenant du paracétamol ([03.03.2020 – AFMPS](#)).

- **Opiïdes : abus des antalgiques opioïdes – pour un usage rationnel des opioïdes**
L'AFMPS a publié un Flash VIG-news concernant la prévention des abus et de la dépendance aux opioïdes et a rappelé l'importance de l'usage rationnel de ces médicaments ([06.01.2020 – AFMPS](#)).
- **Ibuprofène et combinaisons à dose fixe : signal de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)**
Un signal de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) a été confirmé au niveau européen en mai 2019. Le PRAC a analysé les données disponibles concernant ce risque dans la base de données EudraVigilance et dans la littérature scientifique. Plusieurs cas bien documentés associaient l'ibuprofène à la PEAG, notamment des cas avec déchallenge, rechallenge et tests d'hypersensibilité positifs. Le PRAC a donc conclu que le RCP et la notice des produits contenant de l'ibuprofène devraient être mis à jour afin d'y signaler le risque de PEAG ([02-05.09.2019 - PRAC](#) ; [05.09.2019 – PRAC](#)).

Pathologies ostéo-articulaires

- **Allopurinol (en Belgique : ZYLORIC® et génériques) : méningite aseptique**
La PMDA japonaise a demandé une mise à jour le RCP et la notice des médicaments qui contiennent de l'allopurinol afin de mentionner la méningite aseptique comme effet indésirable possible ([25.02.2020 – PMDA](#)). Les méningites aseptiques et affections apparentées font actuellement l'objet d'un suivi particulier dans la procédure européenne de rapport périodique de mise à jour de sécurité (Periodic Safety Update Report, PSUR) pour les médicaments qui contiennent de l'allopurinol.

Système nerveux

- **Paroxétine (en Belgique : SEROXAT® et génériques) : colite microscopique**
Après avoir examiné les preuves disponibles dans la base de données EudraVigilance et dans la littérature scientifique, le PRAC a demandé aux titulaires d'une AMM de médicaments contenant de la paroxétine de soumettre une mise à jour du RCP et de la notice des produits afin d'inclure la colite microscopique parmi les effets indésirables ([09-12.03.2020 – PRAC](#)).
- **Pérampanel (en Belgique : FYCOMPA®) : hépatotoxicité et interaction avec les contraceptifs**
Suite à l'évaluation du PSUR fin 2019, le PRAC avait recommandé la mise à jour du RCP et de la notice des produits contenant du pérampanel afin d'inclure l'hépatotoxicité et le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) parmi les effets indésirables. Les informations du produit doivent également être modifiées afin d'y inclure l'interaction avec les contraceptifs hormonaux contenant des progestatifs ([24-27.02.2020 –CHMP](#)).
- **Valproate (en Belgique : ▼DEPAKINE®▼) : exposition des femmes enceintes**
En France, les données récoltées, entre 2013 et 2019, dans le cadre du suivi de l'exposition aux médicaments contenant du valproate ou un dérivé, ont mis en évidence une forte diminution de l'exposition au valproate parmi les femmes en âge d'avoir des enfants et pendant la grossesse. Cette diminution fait suite à la mise en place des mesures visant à limiter cette exposition. Cependant, des naissances d'enfants issus de mères exposées au valproate pendant la grossesse continuent d'être observées. L'agence française (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, ANSM) rappelle que ce médicament est formellement contre-indiqué pendant la

grossesse dans l'indication troubles bipolaires et ne peut être utilisé chez les femmes enceintes épileptiques qu'en l'absence d'alternative thérapeutique, en raison des risques malformatifs et neuro-développementaux en cas d'exposition in utero. L'ANSM poursuit ses mesures de réduction du risque qui seront prochainement renforcées ([04.02.2020 – ANSM](#)). Pour rappel, l'AFMPS avait réalisé une enquête en 2018 auprès des utilisatrices de valproate afin d'évaluer leur connaissance des risques liés à la prise de ce médicament pendant la grossesse. Cette première enquête montrait qu'une partie des utilisatrices du valproate en âge de procréer n'était pas informée des risques du traitement en cas de grossesse. L'AFMPS a prévu de nouvelles mesures afin de limiter l'exposition au valproate de l'enfant à naître et de sensibiliser ses utilisatrices aux risques du médicament en cas de grossesse. Afin de mesurer les progrès réalisés, une nouvelle enquête sera conduite au cours de l'année 2022 ([25.06.2019 – AFMPS](#)).

- **Cariprazine** (en Belgique : ▼REAGILA®) : nouvelle spécialité

La cariprazine est un nouvel antipsychotique atypique proche de l'aripiprazole ayant pour indication le traitement de la schizophrénie chez l'adulte ([18.02.2020 – CBIP](#)).

- **Clozapine** (en Belgique : LEPONEX® et génériques) : risques de constipation graves avec complications gastrointestinales

La constipation est un effet indésirable fréquent et connu de la clozapine, mais des cas graves et mortels continuent d'être signalés. La FDA a renforcé une mise en garde existante concernant le risque de constipation causée par la clozapine. Dans de rares cas, celle-ci peut évoluer vers de graves complications intestinales et entraîner une hospitalisation, voire être fatale si la constipation n'est pas diagnostiquée et traitée rapidement. La clozapine affecte le fonctionnement des intestins chez la majorité des patients. Ce qui peut conduire à des problèmes gastrointestinaux allant de la constipation, qui est fréquente, à des problèmes intestinaux graves mais peu fréquents, y compris l'obstruction complète des intestins. La FDA a également constaté qu'en raison du mode d'action de la clozapine, ce risque est plus important avec ce produit qu'avec les autres médicaments contre la schizophrénie de sa classe. Le risque augmente à des doses plus élevées de clozapine et lorsque d'autres médicaments provoquant la constipation sont pris par le patient (par exemple : anticholinergiques et opioïdes). Une nouvelle mise en garde et des mises à jour concernant ce risque ont été ajoutées aux informations de tous les produits à base de clozapine. La FDA recommande aux patients de contacter un professionnel de la santé en cas de changement observé, comme une diminution ou une modification des selles. Un professionnel de la santé doit être immédiatement contacté en cas de symptômes qui peuvent être associés à de graves problèmes intestinaux, tels que nausées et vomissements, ballonnements ou gonflement du ventre, ou douleurs abdominales. Pour prévenir la constipation, il est conseillé de manger davantage de fruits, de légumes et de céréales riches en fibres, de boire beaucoup d'eau et d'autres liquides et faire suffisamment d'exercice. Les laxatifs doivent être utilisés avec prudence après consultation d'un professionnel de la santé qui indiquera quel type de laxatif convient le mieux. Le traitement ne doit pas être arrêté sans en parler d'abord avec le médecin, l'arrêt du traitement pouvant entraîner le retour ou l'aggravation des symptômes de schizophrénie ([28.01.2020 – FDA](#)).

- **Lévodopa** (en Belgique : STALEVO® et génériques) : syndrome de dysrégulation dopaminergique

Au Japon, des cas de syndrome de dysrégulation dopaminergique ont été signalés chez des patients traités avec lévodopa. Après évaluation des données disponibles et prise en compte des informations contenues dans la notice européenne, les autorités compétentes (Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) et PMDA) ont conclu que la révision de la notice était nécessaire ([21.01.2020 – PMDA](#)).

- **Mélatonine** (en Belgique : MELATONINE PHARMA NORD®) : nouvelle spécialité

Une nouvelle spécialité à base de mélatonine à libération normale indiquée dans le traitement à court terme du syndrome du décalage horaire chez l'adulte (« jet-lag ») est

à présent disponible. Il existait déjà une spécialité de mélatonine à libération prolongée ayant uniquement l'indication "insomnie" ([15.01.2020 – CBIP](#)).

- **Gabapentine** (en Belgique : NEURONTIN® et génériques) et **prégabaline** (en Belgique : LYRICA® et génériques) : graves problèmes respiratoires
La FDA a averti du risque de graves difficultés respiratoires chez les patients utilisant la gabapentine ou la prégabaline et qui présentent des facteurs de risque respiratoire tels que l'utilisation de médicaments opioïdes contre la douleur et d'autres médicaments qui dépriment le système nerveux central, ainsi que des affections telles que la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) qui réduisent la fonction pulmonaire. Les personnes âgées sont également plus à risque. L'évaluation de la FDA a montré que l'utilisation de ces médicaments s'est développée pour un usage médical prescrit, ainsi que pour une mauvaise utilisation et un abus. Ils sont souvent associés à des dépresseurs du système nerveux central (SNC), ce qui augmente le risque de dépression respiratoire. Les dépresseurs du SNC comprennent les opioïdes, les médicaments contre l'anxiété, les antidépresseurs et les antihistaminiques. Il existe moins de preuves du risque de graves difficultés respiratoires chez les personnes en bonne santé qui prennent de la gabapentine ou prégabaline seules. La FDA a donc demandé l'ajout de nouvelles mises en garde sur le risque de dépression respiratoire dans le RCP et la notice des produits concernés. Il a également été demandé aux fabricants de ces médicaments de mener des essais cliniques afin d'évaluer davantage leur potentiel d'abus, en particulier en combinaison avec les opioïdes, car la mauvaise utilisation et l'abus de ces produits augmentent, et la co-utilisation peut accroître le risque de dépression respiratoire. Une attention particulière sera accordée aux effets dépresseurs respiratoires lors de cette évaluation du potentiel d'abus ([19.12.2019 – FDA](#)).
- **Lavandula angustifolia** (en Belgique : LASEAXAN®) : nouvelle spécialité
Le LASEAXAN® est un médicament à base de plantes pour le traitement des épisodes anxieux chez l'adulte ([10.12.2019 – CBIP](#)).
- **Enquête AFMPS auprès des étudiants universitaires francophones sur l'utilisation de médicaments stimulants**
L'AFMPS a publié les résultats de l'enquête sur l'utilisation des médicaments stimulants chez les étudiants universitaires francophones. Cette enquête confirme qu'une minorité d'étudiants (5 % des répondants) utilise des médicaments stimulants de manière incorrecte pour améliorer les performances d'étude. Aucun médicament n'est sûr et efficace pour améliorer les performances intellectuelles. Par ailleurs, l'abus de ces médicaments peut conduire à des problèmes de santé tels que des problèmes cardiaques, de l'hypertension artérielle, des insomnies, de la dépression, des crises de panique et une accoutumance. Lorsqu'ils sont obtenus en dehors du circuit légal, par exemple sur un site web illégal, les médicaments ne contiennent en outre pas toujours la bonne substance active, le dosage correct ou les bons excipients et pourraient donc être nocifs. En ce qui concerne les médicaments stimulants prescrits pour le traitement du TDAH (trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité), ils sont en premier lieu destinés aux enfants et aux adolescents et les données à long terme sur leur utilisation par des adultes sont rares. Même dans ce cadre thérapeutique, la nécessité de poursuivre un traitement au moyen de médicaments stimulants est régulièrement réévaluée par le médecin. Un arrêt annuel de la médication est d'ailleurs recommandé, au cours duquel les symptômes et le fonctionnement du patient sont réévalués par son médecin. Il ne faut donc, en aucun cas, prendre de médicaments stimulants sans suivi médical ([02.12.2019 – AFMPS](#)).
- **Méthylphénidate** (en Belgique : RILATINE®▼, CONCERTA®▼, ▼MEDIKINET®▼, EQUAZYM®▼ et génériques) : mise à jour des informations au Japon
Le RCP et la notice du méthylphénidate ont été mis à jour au Japon afin d'y inclure des informations sur les conditions de prescription et de délivrance ([29.10.2019 – PMDA](#)).

- **Lithium** (en Belgique : CAMCOLIT®) : signal d'éruptions lichénoïdes médicamenteuses
Suite à la confirmation d'un signal d'éruptions lichénoïdes médicamenteuses, le PRAC a demandé au titulaire de l'AMM TEOPHARMA de fournir les données disponibles sur cet effet indésirable. Après avoir examiné celles-ci, le PRAC a conclu que les données disponibles sont suffisantes pour établir une relation causale entre le lithium et l'apparition de réactions lichénoïdes ([30.09-03.10.2019 – PRAC](#)). Les informations des produits contenant du lithium devront donc être mises à jour afin d'y inclure ce risque ([03.10.2019 – PRAC](#)).

Infections

- **Aciclovir** à usage oral et injectable (en Belgique : ZOVIRAX® et génériques) **et valaciclovir** (en Belgique : ZELITREX® et génériques) : néphrite tubulo-interstitielle
Le PMDA japonaise a demandé une mise à jour le RCP et le notice des médicaments qui contiennent de l'aciclovir à usage oral et injectable et du valaciclovir afin de mentionner la néphrite tubulo-interstitielle comme effet indésirable possible ([31.03.2020 – PMDA](#)).
- **Flucloxacilline** (en Belgique : FLOXAPEN® et STAPHYCID®) : plaintes œsophagiennes
Le centre de pharmacovigilance néerlandais Lareb a reçu vingt-deux rapports de plaintes œsophagiennes associés à la prise de flucloxacilline. Les plaintes étaient variables : douleur œsophagienne, sensation de brûlure au niveau de l'œsophage, œsophagite. Après analyse des données, le Lareb a conclu que c'est la flucoxacilline elle-même, et non les excipients, qui cause les plaintes. Certains patients ont dû prendre un protecteur gastrique pour soulager leurs symptômes. Ces informations seront envoyées au réseau européen pour discussion ([27.03.2020 – Lareb](#)).
- **Zidovudine** (en Belgique : RETROVIR®) : nouvelle présentation pour éviter les erreurs de dosage chez les nouveau-nés
L'AFMPS a publié un Flash VIG-news annonçant que RETROVIR® 100 mg/10 ml solution buvable, flacon de 200 ml avec une seringue doseuse de 1 ml a été mis sur le marché pour les nouveau-nés. Cette nouvelle présentation permet de faciliter la précision du dosage et minimiser le risque de surdosage ([10.03.2020 – AFMPS](#)).
- **Brivudine** (en Belgique : ZERPEX® ▼ et ZONAVIR® ▼) : interaction potentiellement fatale avec les fluoropyrimidines
Suite à la revue périodique des données de sécurité des médicaments à base de brivudine, plusieurs mesures ont été prises pour attirer l'attention sur le risque de décès pouvant survenir suite à l'interaction médicamenteuse entre la brivudine et les fluoropyrimidines (par exemple : 5-fluorouracile [5-FU], capécitabine, tégafur, flucytosine). En effet, la brivudine inhibe de manière irréversible la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), une enzyme qui métabolise les médicaments à base de pyrimidine. En conséquence de l'inhibition enzymatique, les taux de fluoropyrimidines augmentent. Ceci accroît la toxicité des fluoropyrimidines. Il faut attendre au moins quatre semaines après la fin d'un traitement par la brivudine avant de commencer un traitement par une fluoropyrimidine. Dans de nombreux cas, des décès sont survenus lorsque cette période d'attente de quatre semaines n'était pas respectée. Le RCP, la notice et les mentions sur la boîte doivent être modifiés pour insister davantage sur le respect de l'intervalle de quatre semaines à observer entre le traitement par la brivudine et une fluoropyrimidine. Une carte d'alerte destinée au patient (Carte d'Alerte Patient = CAP), mettant en évidence les informations essentielles pour les patients et les professionnels de santé, sera incluse dans la boîte. De plus, une checklist destinée au prescripteur sera fournie pour aider les prescripteurs à vérifier que le patient peut recevoir un traitement par la brivudine ([03.2020 – CMDh](#); [18.05.2020 – DHPC](#)).

- Doravirine** (en Belgique : ▼PIFELTRO®) et **doravirine + lamivudine + ténofovir disoproxil** (en Belgique : ▼DELSTRIGO®) : nouvelles spécialités

La doravirine est un nouvel antirétroviral de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement du VIH-1. Les effets indésirables les plus fréquents (1-10 %) sont troubles du sommeil, dépression, céphalées, vertiges, somnolence, troubles gastro-intestinaux, éruptions cutanées et fatigue. Comme pour les autres antirétroviraux, un syndrome de restauration immunitaire est possible. La doravirine est un substrat du CYP3A4. La prise concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée (par exemple millepertuis, carbamazépine et phénytoïne). Concernant l'association DELSTRIGO®, les effets indésirables, contre-indications et interactions sont aussi ceux de la lamivudine et du ténofovir disoproxil. En particulier, elle est déconseillée en cas d'insuffisance rénale modérée ([02.03.2020 – CBIP](#)).
- Isavuconazole** (en Belgique : ▼CRESEMBA®) : nouvelle spécialité

L'isavuconazole est un antimycosique proposé pour le traitement de l'aspergillose invasive et de la mucormycose chez les patients pour lesquels l'amphotéricine B n'est pas appropriée. Les effets indésirables les plus fréquents (1-10 %) dans les essais cliniques sont élévation des enzymes hépatiques, troubles gastro-intestinaux, dyspnée, réactions au site d'injection, céphalées, hypokaliémies et éruptions cutanées. L'administration chez des patients ayant des antécédents familiaux de QT court est contre-indiquée. L'isavuconazole est un substrat du CYP3A4, un inhibiteur du CYP3A4 et de la Pg-p et un inducteur du CYP2B6. Des interactions pharmacocinétiques sont donc possibles et entraînent des contre-indications et précautions d'emploi ([17.01.2020 – CBIP](#)).
- Létermovir** (en Belgique : ▼PREVYMIS®) : nouvelle spécialité

Le létermovir est un antiviral ayant pour indication la prophylaxie de la réactivation du cytomégalovirus (CMV) chez les patients receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Son profil de sécurité est différent de celui des autres traitements du CMV. Il peut donc constituer une alternative en cas de contre-indication ou intolérance. Les effets indésirables les plus fréquents (1-10 %) sont troubles gastro-intestinaux, fièvre et éruptions cutanées. Dans l'essai clinique, les effets indésirables cardiaques, principalement des troubles du rythme, ont été plus fréquents avec le létermovir. L'administration de létermovir en cas d'insuffisance hépatique associée à une insuffisance rénale modérée à sévère n'est pas recommandée. Les interactions potentielles du létermovir sont nombreuses, et les mécanismes complexes. Le létermovir est entre-autres inducteur de la P-gp, du CYP2C9 et du 2C19, et inhibiteur de plusieurs CYP, dont le CYP3A4 ([17.01.2020 – CBIP](#)).
- Anidulafungine** (en Belgique : ECALTA®) : la solution pour perfusion ne peut plus être conservée au congélateur

Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a été distribuée afin d'informer sur les nouvelles instructions de conservation de la solution reconstituée d'ECALTA® ([01.2020 – DHPC](#)).
- Dolutégravir + lamivudine** (en Belgique : ▼DOVATO®) : nouvelle spécialité

L'association dolutégravir + lamivudine est indiquée dans le traitement de l'infection à VIH-1 chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans et pesant au moins 40 kg, sans résistance connue ou suspectée à la classe des inhibiteurs d'intégrase ou à la lamivudine. Les effets indésirables sont ceux des deux molécules : principalement céphalées, troubles digestifs et insomnies (voir aussi dolutégravir et lamivudine). Comme pour les autres antirétroviraux, la prudence est conseillée en cas de co-infection par le virus de l'hépatite B ou C. DOVATO® n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale modérée. Le dolutégravir est substrat du CYP3A4 et de la P-gp. Il est conseillé d'administrer les médicaments suivants 6 heures avant ou 2 heures après

la prise de DOVATO® : antiacides, suppléments en fer, calcium, magnésium ou multivitamines. Une adaptation de posologie de la metformine est généralement nécessaire à l'initiation et à l'arrêt de DOVATO®. Son utilisation au cours du premier trimestre de la grossesse n'est pas recommandée ([05.12.2019 – CBIP](#)).

- **Antibiotiques** : [guide belge 2019 des antibiotiques de la BAPCOG](#)
Afin de renforcer la lutte contre la résistance aux antimicrobiens (Antimicrobial resistance, AMR), l'édition 2019 du guide des antibiotiques de la Commission belge de coordination de la politique antibiotique (BAPCOG) a été publié sur le [site web du CBIP](#). La lutte contre l'AMR est, selon l'Organisation mondiale de la Santé, l'un des grands défis de notre société. Des bactéries ou des gènes de résistance peuvent se transmettre de l'être humain à l'animal et inversement, les actions de prévention et de lutte contre l'ARM doivent donc s'adresser aussi bien au secteur humain que vétérinaire et même au niveau de l'environnement ([22.11.2019 – AFMPS](#)).

Immunité

- **Vaccins contre le rotavirus (en Belgique : ROTARIX® et ROTATEQ®) : le même vaccin pour l'ensemble du schéma de vaccination**
Le même vaccin rotavirus doit être utilisé pour l'ensemble du schéma de vaccination. Chacun de ces deux vaccins a un schéma de vaccination différent (pour ROTARIX®, 2 doses au total, à au moins 4 semaines d'intervalle ; pour Rotateq®, 3 doses au total, à au moins 4 semaines d'intervalle). En outre, on ne dispose pas de données sur l'immunité, la protection ou la sécurité lorsqu'un schéma n'est pas complété avec le même vaccin ([30.04.2020 – CBIP](#)).
- **Ustékinumab (en Belgique : STELARA®) : nouvelle indication**
STELARA® a reçu l'approbation pour une nouvelle indication : le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un agent biologique, ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements ([09.04.2020 – CBIP](#)).
- **Tildrakizumab (en Belgique : ▼ILUMETRI®) : nouvelle spécialité**
Le tildrakizumab est un nouvel anticorps monoclonal dirigé contre l'interleukine 23 (IL-23). ILUMETRI® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte. Les effets indésirables les plus fréquents (1-10 %) sont infections des voies respiratoires supérieures et intestinales, troubles gastro-intestinaux, céphalées, dorsalgies et douleur au site d'injection. Le tildrakizumab est contre-indiqué en cas d'infection évolutive et grave. Un risque de cancer n'est pas exclu (0,2 % versus 0 % avec placebo). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace jusqu'à dix-sept semaines après l'arrêt du traitement ([24.03.2020 – CBIP](#)).
- **Étanercept (en Belgique : ▼BENEPALI®▼, ENBREL®▼, ▼ERELZI®▼) : céphalées**
Le centre de pharmacovigilance néerlandais Lareb a reçu 39 rapports de céphalées associés à l'utilisation d'étanercept. Les céphalées sont décrites dans le RCP européen d'ENBREL® mais uniquement chez des enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique. Dans 16 des 39 rapports reçus par le Lareb, les céphalées sont apparues au moment de l'administration d'étanercept. Dans 13 rapports, les céphalées sont apparues peu après l'administration. Dans 8 rapports, les céphalées sont réapparues après chaque administration (rechallenge positif). Chez la plupart des patients, les céphalées avaient disparu après quelques jours. Dans un cas, les céphalées n'ont pas disparu et leur intensité a même augmenté après chaque réadministration. Ces informations seront envoyées au réseau européen pour discussion ([20-02-2020 – Lareb](#)).

- Mycophénolate** (en Belgique : CELLCEPT®▼, MYFORTIC®▼ et génériques) : en France, son utilisation pendant la grossesse persiste malgré la contre-indication

Vu le risque accru de malformations congénitales en cas d'exposition pendant la grossesse, cet immunosuppresseur est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode contraceptive efficace. Une étude épidémiologique conduite en France montre une augmentation constante de l'utilisation du mycophénolate chez les femmes en âge de procréer entre 2010 et 2017 (+ 44 % sur la période) et un nombre persistant de grossesses exposées à ce produit (de l'ordre de 50 par an). Dans ce contexte, l'ANSM française a rappelé les conditions et recommandations d'utilisation du mycophénolate devant être strictement respectées ([10.02.2020 – ANSM](#)). En Belgique les mesures additionnelles de réduction du risque ont été, comme en France, mises à jour en 2018. Elles consistent en un [guide d'information pour les professionnels de la santé](#) et en un [guide d'information pour les patients](#). Avant de débuter ou de poursuivre un traitement par mycophénolate, les hommes et les femmes doivent être informés du risque augmenté d'avortements spontanés et de malformations congénitales liés à l'exposition au mycophénolate. Il faut s'assurer que la personne qui prend le mycophénolate comprend le risque pour le fœtus, la nécessité d'utiliser une contraception efficace, et l'importance de consulter immédiatement son médecin si une grossesse est suspectée. Le guide d'information pour les patients et la notice pour le patient appuient cette information.
- Golimumab** (en Belgique : SIMPONI®) : aggravation des symptômes de dermatomyosite

Après analyse des données disponibles dans la base de données EudraVigilance, dans la littérature scientifique et dans la revue cumulative soumise par le détenteur de l'AMM de SIMPONI®, le PRAC a conclu que le RCP et la notice de ce médicament devaient être mis à jour afin de refléter le risque d'aggravation des symptômes de dermatomyosite parmi les effets indésirables possibles. La notice devra en outre préciser que la dermatomyosite se traduit par une éruption cutanée accompagnée d'une faiblesse musculaire ([13-16.01.2020 - PRAC](#)).
- Bilastine** (en Belgique : BELLOZAL® et ILEXEL®) : choc et anaphylaxie

La PMDA japonaise a demandé une mise à jour du RCP et de la notice des médicaments qui contiennent de la bilastine afin de mentionner le choc et l'anaphylaxie comme effet indésirable possible ([03.12.2019 – PMDA](#)). En Belgique, le RCP des médicaments à base de bilastine signale des réactions d'hypersensibilité (telles que anaphylaxie, angioedème, dyspnée, éruption cutanée, œdème/gonflement localisé et érythème) mais ne mentionne pas le choc parmi les effets indésirables.
- Teriflunomide** (en Belgique : AUBAGIO®▼) : psoriasis

Le PRAC a analysé les données issues de la base de données EudraVigilance, de la littérature scientifique, d'essais cliniques et de la revue cumulative fournie par le détenteur de l'AMM d'AUBAGIO®. Le PRAC a conclu qu'une relation causale entre le teriflunomide et le psoriasis pouvait être établie et que, dès lors, le RCP et la notice d'AUBAGIO® devaient être mis à jour. Le RCP mentionne désormais qu'une nouvelle poussée de psoriasis (notamment psoriasis pustuleux) et une aggravation d'un psoriasis préexistant ont été rapportées pendant l'utilisation de tériflunomide. Un arrêt du traitement et l'instauration d'une procédure d'élimination accélérée peuvent être envisagés en fonction de la maladie et des antécédents médicaux du patient ([02-05.09.2019 – PRAC](#)).

Médicaments antitumoraux

- Abiratérone** (en Belgique : ZYTIGA®) : hypoglycémie

Après analyse des données disponibles dans la base de données EudraVigilance, dans la littérature scientifique et dans la revue cumulative soumise par le titulaire de l'AMM de ZYTIGA® (Janssen-Cilag), le PRAC a convenu que le RCP et la notice de ce médicament devaient être mis à jour afin de refléter le risque d'hypoglycémie parmi les effets indésirables possibles. Des cas d'hypoglycémie ont en effet été signalés lorsque ZYTIGA® a été administré à des patients souffrant de diabète préexistant et recevant de la pioglitazone ou du repaglinide. Par conséquent, la glycémie doit être mesurée fréquemment chez les patients atteints de diabète ([13-16.01.2020 – PRAC](#)).

- **Binimétinib** (en Belgique : MEKTOVI® ▼) et **encorafénib** (en Belgique : BRAFTOVI® ▼) : nouvelles spécialités

Le MEKTOVI® et le BRAFTOVI® sont des inhibiteurs de protéines kinases indiqués dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600, en association l'un avec l'autre. Les effets indésirables les plus fréquents pour les deux molécules prises ensemble sont : fatigue, alopecie, troubles gastro-intestinaux, arthralgies, myalgies, céphalées, atteintes cutanées dont syndrome main-pied, décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine, dysfonction ventriculaire gauche, hémorragies, hypertension artérielle, thrombo-embolies veineuses, atteinte pulmonaire interstitielle, atteinte hépatique et nouvelles tumeurs primitives. La prudence est conseillée en cas d'insuffisance hépatique légère ([12.11.2019 – CBIP](#)).

- **Busulfan** (en Belgique : BUSILVEX® et MYLERAN®) : nouvelle interaction

Dans le cadre de l'évaluation des données périodiques de sécurité, plusieurs articles scientifiques relatifs à la pharmacocinétique du busulfan ont identifié une possible interaction entre le busulfan et le deferasirox. De plus, 3 cas dont 2 avec dechallenge positif ont été relevés dans la littérature scientifique. Le RCP actuel du busulfan ne contient aucune information sur l'interaction potentielle, mais le RCP du deferasirox contient un avertissement concernant l'interaction. L'examen de la littérature scientifique a permis d'identifier des preuves de l'interaction entre les agents chélatants du fer et la modification de la pharmacocinétique du busulfan, conduisant à une diminution de sa clairance. Le PRAC considère que ces données justifient une mise à jour des informations sur le produit afin d'avertir les prescripteurs de l'interaction. La section 4.5 du RCP du BUSILVEX® sera donc mise à jour ([03.2020 – CMDh](#)).

- **Durvalumab** (en Belgique : ▼IMFINZI®) : myasthénie grave

Suite à l'évaluation d'un signal de pharmacovigilance basé sur quelques rapports de cas, le PRAC a conclu que les données disponibles dans la base de données EudraVigilance et dans la littérature scientifique sont suffisantes pour établir une relation causale entre le durvalumab et la myasthénie grave. Cet effet étant déjà décrit pour d'autres inhibiteurs de PD1/PDL1, suggérant un effet de classe, le PRAC a décidé que les sections 4.2, 4.4 et 4.8 du RCP de l'Imfinzi devaient être mises à jour afin d'inclure la myasthénie grave parmi les effets indésirables neurologiques immuno-médiés. La notice a été mise à jour en conséquence ([30.09-03.10.2020 – PRAC](#)).

- **Idéalisisib** (en Belgique : ZYDELIG®) : syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques

Dans le cadre de l'évaluation des données périodiques de sécurité de l'idélasib, des cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (ou drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) associés à l'utilisation de l'idélasib ont été rapportés. Après avoir évalué toutes les preuves recueillies, le PRAC a conclu que le RCP et la notice de ce médicament devaient être mis à jour afin de refléter le risque de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse parmi les effets indésirables possibles. Un avertissement concernant ce risque sera ajouté aux autres réactions cutanées sévères déjà mentionnées en section 4.4 (syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique). En cas de suspicion de ces réactions, l'idélasib doit être immédiatement interrompu et le patient traité en conséquence. La section 4.8 est également modifiée pour inclure le syndrome

d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques parmi les effets indésirables issus des données de post-commercialisation ([14-17.04.2020 – PRAC](#)).

- **Ifosfamide** en solution (pas de spécialité en solution en Belgique): risque d'encéphalopathie plus important avec la forme en solution

Le PRAC a démarré la réévaluation de certains médicaments contenant de l'ifosfamide afin de déterminer si le risque d'encéphalopathie est plus élevé avec l'ifosfamide disponible sous forme de solution prête à l'emploi ou de solution à diluer qu'avec la forme en poudre. Le risque d'encéphalopathie est déjà connu et est mentionné dans le RCP et la notice de ces médicaments. Une enquête de pharmacovigilance faite à la demande de l'ANSM française suggérait une incidence d'encéphalopathie trois à quatre fois plus élevée avec la solution prête à l'emploi qu'avec la poudre. L'EMA va à présent évaluer les données disponibles et formulera des recommandations qui préciseront si les AMM de ces produits doivent être maintenues, modifiées, suspendues ou révoquées ([24.03.2020 – AFMPS](#)).

- **5-fluorouracil** ▲ (en Belgique : FLURACEDYL® et FLUOROURACIL ACCORD HEALTHCARE®) et **capécitabine** ▲ (en Belgique : XELODA® et génériques) : recommandations en cas de déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD)

Suite à la procédure d'arbitrage européenne initiée en février 2019 et à l'analyse approfondie de toutes les données disponibles, le PRAC a émis de nouvelles recommandations de tests et de traitement pour le fluorouracile, la capécitabine, le tégafur et la flucytosine. Il est recommandé de tester les patients pour la déficience en DPD avant de commencer le traitement par injection ou perfusion de fluorouracile, de capécitabine et de tégafur. Cela peut être effectué en mesurant la concentration d'uracile dans le sang, ou en vérifiant la présence de certaines mutations dans le gène de la DPD, lesquelles sont associées à un risque accru d'effets indésirables graves. Les patients présentant un déficit total en DPD connu ne peuvent pas recevoir d'injection ou de perfusion de fluorouracile, de capécitabine ou de tégafur, car l'absence totale de DPD active les expose à un risque plus élevé d'effets indésirables graves et potentiellement mortels. Pour les patients souffrant d'un déficit partiel en DPD, une dose initiale réduite de ces médicaments doit être envisagée. L'efficacité d'une dose réduite n'ayant pas été établie, les doses suivantes peuvent être augmentées en l'absence d'effets indésirables graves. Une surveillance régulière des concentrations sanguines de fluorouracile chez les patients recevant du fluorouracile en perfusion continue pourrait améliorer les résultats du traitement. Par contre, aucun test pré-traitement n'est nécessaire pour les patients traités par fluorouracile topique (appliqué sur la peau pour traiter diverses affections cutanées). Par ailleurs, comme le traitement des infections fongiques graves par la flucytosine (un autre médicament apparenté au fluorouracile) ne peut pas être reporté, il n'est pas requis de tester les patients pour une déficience en DPD avant qu'ils ne commencent le traitement ([24.03.2020 – AFMPS](#)).

- Inhibiteurs des points de contrôle immunitaire : **atézolizumab** (en Belgique : ▼ TECENTRIQ®▼), **cemiplimab** (non commercialisé en Belgique), **durvalumab** (en Belgique : ▼IMFINZI®) : tuberculose

Suite à l'évaluation d'un signal de pharmacovigilance basé sur quelques rapports de cas, le PRAC a conclu que l'incidence de la tuberculose et de la réactivation de la tuberculose latente observées dans les essais cliniques et des études en post-commercialisation avec ces inhibiteurs des points de contrôle immunitaires se situaient dans la fourchette (ou plus bas) épidémiologique de la tuberculose estimée au niveau mondial. Le niveau actuel des preuves ne permet pas de soutenir un lien causal entre la tuberculose et les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire respectifs. Cependant, étant donné le mauvais pronostic lors d'une réactivation de tuberculose à Mycobacterium, le PRAC a conclu qu'il était nécessaire de souligner dans la section 4.4 du RCP que les étiologies infectieuses et liées à la maladie doivent être exclues chez les patients présentant des signes et symptômes suggérant une pneumonie liée au système immunitaire. Par conséquent, le RCP et la notice des médicaments concernés doivent être modifiés afin de refléter cette recommandation ([9-12.03.2020 – PRAC](#)).

- **Nivolumab** (en Belgique : OPDIVO®) : lymphohistiocytose hémophagocytaire
Suite à l'évaluation d'un signal de pharmacovigilance basé sur de nouvelles données provenant de la littérature scientifique et de la base de données Eudravigilance, le PRAC a conclu que le RCP et la notice de l'OPDIVO® devaient être mis à jour pour informer du risque de lymphohistiocytose hémophagocytaire, observé avec le nivolumab en monothérapie, et en combinaison avec l'ipilimumab ([9-12.03.2020 – PRAC](#); [10-13.02.2020 – PRAC](#)).
- **Irinotécan liposomal** (en Belgique : ONIVYDE®) : risque d'erreur médicamenteuse due au changement d'expression du dosage et du calcul de la dose
L'expression du dosage d'ONIVYDE® a été modifiée, ce qui engendre un risque d'erreur médicamenteuse. Le dosage d'ONIVYDE® est désormais exprimé en termes d'irinotécan sous forme de base anhydre (4,3 mg/ml) et non plus en termes d'irinotécan sous forme de chlorhydrate trihydraté (5 mg/ml). En conséquence, la dose initiale recommandée est désormais de 70 mg de base anhydre/m². La quantité de principe actif dans le flacon est inchangée. Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a été distribuée ([28.10.2019 – DHPC](#)).
- **Ibrutinib** (en Belgique : IMBRUVICA®) : accident ischémique
Le PRAC a considéré les éléments de preuve disponibles au sujet du signal d'accident ischémique associé à l'ibrutinib. Il a aussi analysé les données soumises par le détenteur de l'AMM, y compris le nombre de cas suggestifs, la gravité du problème et la plausibilité du mécanisme sous-jacent. Le PRAC a conclu que le RCP et la notice d'IMBRUVICA® devaient être mis à jour pour mentionner l'accident vasculaire cérébral, l'accident ischémique transitoire et l'accident ischémique parmi les effets indésirables possibles. La section 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP devra mentionner que des cas d'accident vasculaire cérébral, d'accident ischémique transitoire et d'accident ischémique ayant causé des décès ont été rapportés en lien avec l'utilisation d'ibrutinib, avec ou sans fibrillation auriculaire et/ou hypertension concomitantes. Le temps de latence entre le début du traitement à l'ibrutinib et le déclenchement des maladies vasculaires nerveuses centrales ischémiques était dans la plupart des cas de plusieurs mois (plus d'1 mois dans 78 % des cas, plus de 6 mois dans 44 % des cas), mettant en lumière la nécessité d'une surveillance régulière des patients ([02-05.09.2019 – PRAC](#)).

Dermatologie

- **Corticostéroïdes : saisie de produits illégaux pour blanchir la peau à Bruxelles**
Plus de 1 800 médicaments illégaux ont été saisis dans des magasins à Bruxelles. Il s'agit en grande majorité de produits pour blanchir la peau contenant des corticostéroïdes, particulièrement populaires auprès de la communauté d'origine africaine. Ces produits peuvent provoquer des effets indésirables graves tels que des infections, des cicatrices ou une insuffisance surrénalienne ([24.02.2020 – AFMPS](#)).

Ophtalmologie

- **Aciclovir à usage ophtalmique** (en Belgique : ACICLOVIR AGEPHA®) : nouvelle spécialité
Les antiviraux sous forme de pommade ou de gel ophtalmique sont indiqués, selon le RCP, en cas d'accès aigu de kératite à Herpès simplex. Dans le zona ophtalmique, un avis spécialisé est nécessaire. Dans ce cas, un antiviral doit être administré par voie systémique ; un traitement local ne suffit pas. L'usage prolongé d'antiviraux par voie ophtalmique peut provoquer une kératite superficielle ([07.04.2020 – CBIP](#)).

- **Ranibizumab** (en Belgique : LUCENTIS®▼) : nouvelles indications
LUCENTIS® a reçu deux nouvelles indications. La spécialité peut maintenant aussi être utilisée pour le traitement de « la rétinopathie diabétique proliférante » et de « la rétinopathie du prématuré avec atteinte de la zone I (stade 1+, 2+, 3 ou 3+), zone II (stade 3+) ou la AP-RP (forme agressive postérieure de la rétinopathie du prématuré) »(voir RCP) ([10.04.2020 – CBIP](#)).
- **Ranibizumab** (en Belgique : LUCENTIS®▼) : piston de la seringue 10 MG/ML préremplie trop rigide
Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a été distribuée ([06.11.2019 – DHPC](#)).

Oto-rhino-laryngologie

- **Pseudoéphédrine** (en Belgique : VASOCEDINE PSEUDOEPHEDRINE®, et dans plusieurs associations, avec un antihistaminique ou avec du paracétamol ou avec de l'ibuprofène) : neuropathie optique ischémique
Sur la base de données obtenues après la commercialisation et de données de la littérature scientifique, le PRAC a recommandé que le RCP et la notice des médicaments à base de pseudoéphédrine devaient être mis à jour pour mentionner la neuropathie optique ischémique comme effet indésirable possible. Les médicaments contenant de la pseudoéphédrine doivent être arrêtés en cas de perte soudaine de la vue ou d'une diminution de l'acuité visuelle comme un scotome. Le PRAC a tenu compte du fait que l'ischémie peut être expliquée par le mécanisme biologique vasoconstricteur de la pseudoéphédrine et du fait que d'autres effets indésirables ischémiques sont déjà listés pour la pseudoéphédrine ([02.2020 – CMDh](#) ; [02.2020 – CMDh](#)).
- **Vasoconstricteurs oraux : renforcement de l'information des patients et des pharmaciens sur les risques liés aux vasoconstricteurs**
La persistance de cas d'effets indésirables rares mais graves, notamment infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique, ainsi qu'un mésusage important des vasoconstricteurs, ont conduit l'ANSM à élaborer une fiche d'aide à la dispensation pour les pharmaciens ainsi qu'un document d'information pour les patients. Ces documents sont complémentaires à la notice contenue dans les boîtes et au RCP. Après avoir sollicité l'ensemble des parties prenantes, l'ANSM a élaboré ces documents afin de renforcer l'information sur le bon usage et les risques d'effets indésirables associés à ces médicaments très largement utilisés et plus précisément ceux sous forme de comprimés et à base de pseudoéphédrine, accessibles sans ordonnance ([30.01.2020 – ANSM](#)).
- **Pholcodine** (en Belgique : PHOLCO-MEREPRINE MONO®) : pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)
Le PRAC a analysé les données cumulatives de pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAGs) rapportées avec la pholcodine. Le PRAC a conclu que le RCP et la notice des médicaments contenant de la pholcodine devaient être mis à jour afin de mentionner que des réactions cutanées sévères, incluant des PEAGs, pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou ayant une issue fatale, ont été rapportées chez des patients traités par pholcodine, très probablement au cours de la première semaine de traitement. Les patients doivent être informés des signes et symptômes évocateurs et surveiller attentivement la survenue de réactions cutanées. Si des signes et symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, le traitement doit être immédiatement arrêté ([01.2020 – CMDh](#)).

Anesthésie

- **Eskétamine** (en Belgique : VESIERRA®) : nouvelle spécialité
Le VESIERRA® est un nouvel anesthésique proposé en anesthésie générale, ainsi qu'en complément d'une anesthésie locale ou régionale. Il s'agit d'un isomère de la kétamine, dont le profil d'innocuité est similaire ([10.12.2019 – CBIP](#)).

Agents de diagnostic

- **Produits de contraste : risques de réactions d'hypersensibilité immédiate**
L'ANSM française a publié un rappel des précautions à prendre et des conduites à tenir pour réduire le risque d'hypersensibilité immédiate (HSI). L'ANSM rappelle notamment qu'une surveillance médicale des patients pendant et après l'administration du produit de contraste (30 minutes) doit être mise en place et les moyens nécessaires à une réanimation d'urgence doivent être à disposition immédiate en cas de réactions allergiques graves. Pour tout patient ayant présenté une réaction d'HSI après injection d'un produit de contraste, la détermination du mécanisme de cette réaction d'HSI, allergique ou non allergique, est importante afin de s'assurer de la sécurité des procédures radiologiques ultérieures. Si le mécanisme allergique est retenu, le produit de contraste est contre-indiqué à vie ([ANSM – 18.03.2020](#)).

Médicaments divers

- **Naltrexone + bupropione** (en Belgique : ▼MYSIMBA®▼) : nouvelle spécialité
Le MYSIMBA® est une association fixe de naltrexone + bupropione indiquée, en complément de modifications de l'hygiène de vie, dans la prise en charge du poids chez les adultes obèses ou en surcharge pondérale ($IMC \geq 27\text{kg/m}^2$) avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire. Cette association est contre-indiquée en cas d'hypertension artérielle non contrôlée, d'antécédents de convulsions, de troubles bipolaires ou troubles du comportement alimentaire, de tumeur du système nerveux central, de sevrage d'alcool ou de benzodiazépines, de traitement concomitant par naltrexone, bupropione ou IMAO (inhibiteurs de monoamine oxydase), de prise chronique d'opioïdes, ou d'insuffisance hépatique sévère. La prudence est recommandée en cas de risque suicidaire ou autres symptômes neuropsychiatriques, d'augmentation de la pression artérielle, de maladie cardiovasculaire, ou d'insuffisance rénale modérée ([18.02.2020 – CBIP](#)).
- **Patisiran** (en Belgique : ▼ONPATTRO®▼) : nouvelle spécialité
Le patisiran a pour indication le traitement chez l'adulte de la polyneuropathie au stade 1 ou 2 dans l'amyloïdose héréditaire à transthyrétine. Les effets indésirables les plus fréquents sont les réactions liées à la perfusion et les œdèmes périphériques ([10.12.2019 – CBIP](#)).
- **Mécasermine** (en Belgique : ▼INCRELEX®▼) : risque de néoplasie bénigne et maligne
Une communication directe aux professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) a été distribuée ([29.11.2019 – DHPC](#)).

VIG-news

Pour toutes vos questions et suggestions : ADR@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 pour les 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 1er 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.

AAS : Acide acétylsalicylique
ADR: Adverse Drug Reaction
AFMPS : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdiens
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMR : Antimicrobial resistance
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (autorité compétente en matière de médicaments en France)
AP-RP : forme agressive postérieure de la rétinopathie du prématuré
APB : Association pharmaceutique belge
BAPCOC : Commission belge de coordination de la politique antibiotique
BE : commercialisé en Belgique
BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive
CAP : Carte d'Alerte Patient
CBIP : Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique, asbl
CHMP: Comité pour les médicaments à usage humain
CMDh: Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human
CMV: Cytomégalo Virus
COVID-19: Corona Virus Disease 2019
CYP : Cytochrome P450
DHPC : Direct Healthcare Professional Communication (communication directe aux professionnels de la santé)
DPD : Dihydropyrimidine deshydrogénase
DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EMA : European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)
FDA : Food and Drug Administration des Etats-Unis
HSI : Hypersensibilité immédiate
IL: interleukine
IMAO : Inhibiteurs de monoamine oxydase
IMC : Indice de masse corporelle
INNTI : Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
Lareb : Centre de Pharmacovigilance des Pays-Bas
MHLW: Ministry of Health, Labor and Welfare (ministère de la Santé, du Travail et du Bien-être au Japon)
NDMA: N-nitrosodiméthylamine
OPHACO : Office des Pharmacies Coopératives de Belgique
P-gp : Glyco : protéine P
PD-1: programmed cell death protein 1
PD-L1: programmed cell death ligand 1
PET: Positron Emission Tomography
PEAG : Pustulose exanthématique aiguë généralisée
PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (autorité compétente en matière de médicaments au Japon)
PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR : Periodic Safety Update Report
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SCA : Syndrome coronarien aigu
SGLT : Sodium/glucose cotransporteur
SNC : Système nerveux central
SSJ : Syndrome de Stevens-Johnson
TDAH : Trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité
TDM : Tomodensitométrie
UE : Union Européenne
VIH : virus de l'immunodéficience humaine
▼ : « 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 cinq premières années qui suivent la commercialisation du médicament.)