

25.06.2012 – Swissmedic: Textes obligatoires de l'information sur le médicament de préparations contenant du dex-/méthylphénidate **sans** indication pour adultes

a. Information professionnelle

b. Information destinée aux patients

a. Information professionnelle

Textes obligatoires de l'information professionnelle des préparations contenant du dex-/méthylphénidate avec indication de TDAH pour enfants et adolescents

Les textes obligatoires sont insérés dans les rubriques suivantes :

Indications / Possibilités d'emploi

[La préparation] est indiquée pour le traitement d'un trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH) des enfants à partir de six ans et des adolescents jusqu'à 18 ans dans le cadre d'une stratégie thérapeutique globale.

Le traitement doit être initié et surveillé exclusivement par des médecins spécialisés dans les troubles du comportement des enfants, des adolescents et des adultes.

L'efficacité du méthylphénidate [ou dénomination de la préparation] a été documentée lors du traitement du TDAH dans des essais cliniques contrôlés sur des enfants et des adolescents âgés de 6 à 17 ans, qui remplissaient les critères selon le DSM-IV pour le TDAH.

L'utilisation du méthylphénidate [ou dénomination de la préparation] doit être limitée aux patients ayant besoin d'un médicament dont l'effet se prolonge de la prise matinale jusqu'au soir. Le méthylphénidate [ou dénomination de la préparation] doit être utilisé dans le cadre d'un programme complet de traitement lorsque des comportementales à elles seules n'ont pas suffi. Un programme thérapeutique complet pour traiter le TDAH peut comprendre des mesures psychologiques, pédagogiques et sociales. Le diagnostic doit être posé selon les critères DSM-IV ou la classification ICD-10 et s'appuyer sur une anamnèse et un examen complets du patient.

Un traitement par méthylphénidate [ou dénomination de la préparation] n'est pas indiqué chez tous les enfants et adolescents atteints de TDAH et la décision d'utiliser le médicament doit reposer sur une évaluation très soigneuse du degré de gravité des symptômes du patient. Les stimulants ne sont pas prévus pour être utilisés chez des patients qui montrent des symptômes secondaires dus à leur environnement et/ou d'autres troubles psychiatriques primaires, psychoses comprises. Des mesures pédagogiques adaptées sont essentielles et une prise en charge psychosociale est souvent bénéfique.

L'étiologie spécifique de ce syndrome est inconnue. Un diagnostic adéquat ne peut pas être posé par un seul test diagnostique. Il exige l'emploi de ressources médicales, psychologiques, pédagogiques et sociales spéciales. L'apprentissage peut être entravé, mais pas obligatoirement. Le traitement par méthylphénidate [ou dénomination de la préparation] peut d'atténuer les principales manifestations du TDAH comme la distraction moyenne à forte, le relâchement rapide de l'attention, l'impulsivité, une activité motrice accrue (agitation) et un comportement perturbé en société.

Posologie / Mode d'emploi

Examens préconisés avant le début du traitement

Avant de commencer le traitement par méthylphénidate [ou dénomination de la préparation], il est nécessaire d'effectuer et de documenter un examen cardiovasculaire, comprenant la tension artérielle et la fréquence cardiaque. Comme il n'existe pas de données à long terme, des examens

cardiovasculaires réguliers doivent être effectués en présence d'un profil de facteurs de risque (voir la rubrique « Mises en garde et précautions »).

Avant le début du traitement, il faut également relever le poids et la taille et documenter ces données dans une courbe de croissance.

Posologies spéciales

Enfants

L'utilisation du méthylphénidate [ou *dénomination de la préparation*] chez les patients de moins de six ans n'a pas été étudiée dans des études contrôlées. Le méthylphénidate [ou *dénomination de la préparation*] ne doit donc pas être utilisé chez des patients de moins de six ans.

Remarque : si aucune amélioration des symptômes n'est constatée après augmentation de la dose pendant un mois, le traitement doit être interrompu.

Le méthylphénidate [ou *dénomination de la préparation*] doit être interrompu périodiquement (mais au plus tard au bout de 12 mois) afin de réévaluer le bénéfice du traitement.

Contre-indications

- Crises d'angoisse, tension psychique et agitation prononcées, car le méthylphénidate [ou *dénomination de la préparation*] peut renforcer ces symptômes ;
- diagnostic ou anamnèse de dépression grave, anorexie mentale, symptômes psychotiques, tendance suicidaire, manie, schizophrénie, trouble de la personnalité borderline, car le méthylphénidate [ou *dénomination de la préparation*] peut aggraver ces états ;
- abus d'alcool et de drogue ;
- antécédents familiaux ou diagnostic de syndrome de Tourette ;
- glaucome ;
- phéochromocytome ;
- hyperthyroïdie ;
- troubles du rythme cardiaque ;
- maladies cardiovasculaires préexistantes, y compris hypertension sévère, insuffisance cardiaque, angine de poitrine, cardiopathie congénitale importante sur le plan hémodynamique, cardiomyopathies, infarctus, arythmies potentiellement mortelles et canalopathies (maladies causées par un dysfonctionnement des canaux ioniques) ;
- maladie artérielle occlusive périphérique ;
- maladies cérébrovasculaires préexistantes comme anévrismes cérébraux, vaisseaux anormaux, y compris vasculite ou accident vasculaire cérébral ;
- traitement par les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO) et pendant au moins 14 jours après l'arrêt d'un IMAO (ce qui pourrait entraîner une hypertension artérielle aiguë) (voir « Interactions ») ;
- hypersensibilité connue au méthylphénidate ou à l'un des autres composants du médicament.

Mises en garde et précautions

Des cas de décès soudains ont été rapportés chez des enfants traités par des stimulants, y compris le méthylphénidate, et ayant des anomalies cardiaques structurelles. En conséquence, le méthylphénidate ne sera pas administré aux enfants ayant des anomalies cardiaques structurelles ou des antécédents de maladies cardiovasculaires.

Afin de détecter des maladies cardiaques préexistantes, il faut effectuer, chez les patients que l'on prévoit de traiter avec le méthylphénidate [ou *dénomination de la préparation*], une anamnèse soigneuse (y compris l'anamnèse familiale de décès subits ou d'arythmies ventriculaires) et un examen physique. Si les premiers résultats indiquent une maladie de ce type, d'autres examens cardiologiques (p. ex. électrocardiogramme, échocardiogramme) doivent être faits.

Le statut cardiovasculaire doit être surveillé. La tension et la fréquence cardiaque doivent être vérifiées et documentées à chaque ajustement de dose ou à intervalles adaptés (mais au moins tous les 6 mois) et après si cela s'avère cliniquement indiqué.

Chez les enfants qui montreraient pendant un traitement par méthylphénidate [ou *dénomination de la préparation*] des symptômes de types palpitations, douleurs dans la poitrine lors d'efforts physiques, syncopes ou d'autres symptômes laissant supposer une maladie cardiaque, un examen cardiologique doit être effectué immédiatement.

Les stimulants à effet sur le système nerveux central, méthylphénidate compris, ont été mis en relation avec le déclenchement ou l'aggravation de tics moteurs ou verbaux. Avant de commencer un traitement par stimulants, le patient doit donc d'abord subir un examen clinique visant à déterminer s'il a des tics. L'anamnèse familiale doit être également prise en compte.

Des cas d'inhibition de la croissance (prise de poids réduite et/ou augmentation réduite de la taille) en rapport avec le traitement à long terme d'enfants par méthylphénidate [ou *dénomination de la préparation*] ont été rapportés. Des études de suivi chez des enfants âgés de 7 à 10 ans indiquent que les enfants prenant du méthylphénidate en continu (p. ex. 7 jours par semaine pendant 1 an) peuvent présenter un ralentissement passager de la croissance (retard de croissance en moyenne de 2 cm pour la taille et de 2,7 kg pour le poids en 3 ans). C'est pourquoi il faut surveiller étroitement (au moins tous les 6 mois) et documenter dans une courbe de croissance la taille, le poids et l'appétit des patients nécessitant un traitement au long cours. Le traitement doit être interrompu chez les patients ne présentant pas la croissance ou la prise de poids attendue.

Des indices cliniques montrent que des troubles psychiatriques (y compris comportements de dépendance et suicidaires) ainsi qu'une perte de poids et d'appétit surviennent plus fréquemment lors de l'administration de médicaments à base de méthylphénidate. Il faut donc procéder lors de toute visite et adaptation de la posologie à un relevé soigneux de ces changements mais aussi des signes pouvant indiquer une mauvaise utilisation ou un abus du médicament.

Le méthylphénidate [ou *dénomination de la préparation*] ne doit pas être utilisé pour la prévention ou le traitement d'états de fatigue normaux.

Chez les patients commençant un traitement par méthylphénidate, il faut faire attention à l'apparition ou au renforcement de comportements agressifs. Une surveillance étroite est requise. L'agressivité est souvent liée au TDAH ; cependant, on a signalé une apparition ou un renforcement inattendu de l'agressivité pendant le traitement par méthylphénidate. Une interruption de traitement pourra être envisagée (voir « Effets indésirables »).

Si le traitement est arrêté, une surveillance étroite est nécessaire du fait de possibles manifestations de sevrage et pour détecter des dépressions ou des effets d'une hyperactivité chronique. Un suivi à long terme pourra par conséquent s'avérer nécessaire chez certains patients.

Pour les interactions avec les agonistes alpha-2 d'action centrale, comme la clonidine, voir « Interactions ».

Dans de rares cas, des symptômes de troubles de la vision se sont produits. On a rapporté alors des troubles de l'accommodation et une vision floue.

Chez les enfants de moins de 6 ans il n'y a pas de données suffisantes concernant l'efficacité, la sécurité et le dosage.

Interactions

Des effets indésirables graves ont été signalés en cas d'utilisation simultanée de clonidine, y compris des cas de mort subite. La sécurité de l'utilisation du méthylphénidate en association avec la clonidine ou d'autres agonistes alpha-2 à effet central n'a pas été systématiquement étudiée à ce jour.

Du fait d'une élévation possible de la tension artérielle, le méthylphénidate [ou dénomination de la préparation] sera administré avec prudence en cas d'association avec des agents vasopresseurs.

Le méthylphénidate [ou dénomination de la préparation] peut réduire l'efficacité des antihypertenseurs.

Effets indésirables

Effets indésirables des préparations à base de méthylphénidate

Certains effets indésirables observés lors de utilisation de médicaments contenant du méthylphénidate sont considérés comme un effet de classe. Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants:

- Infections : rhinopharyngite
- Troubles du métabolisme et de l'alimentation : anorexie, diminution de l'appétit, prise de poids et de taille modérément réduite en cas d'utilisation prolongée chez les enfants
- Troubles psychiatriques : insomnie, nervosité, anorexie, faiblesse affective, agressivité, excitation, anxiété, dépression, irritabilité, comportement anormal
- Troubles neurologiques : céphalées, vertiges, dyskinésie, hyperactivité psychomotrice, somnolence
- Maladies cardiaques : arythmie, tachycardie, palpitations
- Maladies vasculaires : hypertonie
- Voies respiratoires et cavité thoracique : toux, douleurs pharyngées et laryngées
- Troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales, diarrhée, nausées, maux d'estomac et vomissements, sécheresse de la bouche
- Peau : alopecie, prurit, éruptions cutanées, urticaire
- Appareil locomoteur : arthralgie
- Troubles généraux : pyrexie, ralentissement de la croissance en cas d'utilisation prolongée chez les enfants
- Investigations : modifications de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque (généralement à la hausse), perte de poids

Indépendamment de leur fréquence, les effets indésirables cliniquement importants ou graves associés aux médicaments contenant du méthylphénidate sont les suivants :

- Troubles psychiatriques : suicide, tentatives de suicide, pensées suicidaires, comportements stéréotypés (souvent répétés de façon pathologique), hallucinations tactiles

- Troubles neurologiques : mouvements choréiformes, tics ou détérioration des tics existants, troubles nerveux réversibles, migraines, syndrome malin des neuroleptiques
- Yeux : troubles de l'accommodation
- Maladies cardiaques : mort cardiaque subite, infarctus du myocarde
- Maladies vasculaires : troubles cérébrovasculaires ou hémorragie, vascularite, syndrome de Raynaud, sensation de froid dans les extrémités (mains ou pieds froids)
- Troubles gastro-intestinaux : trouble de la fonction hépatique
- Peau : dermatite exfoliatrice, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, exanthème pigmenté
- Reins et voies urinaires : hématurie
- Système reproducteur et sein : gynécomastie

En outre des effets indésirables ont été mentionnés en rapport avec l'utilisation de [dénomination de la préparation] :

Surdosage

Il faut également tenir compte de la part à libération différée des formulations de méthylphénidate lors du traitement de patients surdosés.

Signes et symptômes

Parmi les signes et symptômes d'un surdosage de méthylphénidate [ou dénomination de la préparation] résultant principalement d'une hyperstimulation du système nerveux central et sympathique, on trouve : vomissements, agitation, secousses musculaires, convulsions suivies de coma, confusion, hallucinations (auditives et/ou visuelles), transpiration excessive, céphalées, pyrexie, tachycardie, palpitations, augmentation de la fréquence cardiaque, arythmies sinusales, hypertension, mydriase et sécheresse de la bouche.

b. Information destinée aux patients**Textes obligatoires de l'information destinée aux patients des préparations contenant du dex-/méthylphénidate avec indication de TDAH pour enfants et adolescents**

Les textes obligatoires sont insérés dans les rubriques suivantes :

Qu'est-ce que [*dénomination de la préparation*] et quand est-il utilisé?

Le méthylphénidate [*ou dénomination de la préparation*] est indiqué pour le traitement d'un trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH) dans le cadre d'un programme thérapeutique incluant également des mesures psychologiques, pédagogiques et sociales.

Les symptômes du TDAH sont en particulier les suivants : attention diminuant rapidement, fautes d'étourderie, impossibilité d'écouter, ne pas finir des tâches, ne pas suivre des consignes, se laisser distraire facilement, être impulsif, agité, nerveux, parler exagérément, se mettre à courir à des moments mal choisis, gêner les autres ou les interrompre et ne pouvoir que difficilement se concentrer. L'apprentissage est entravé. Tous ces symptômes peuvent entraîner des difficultés dans l'environnement social, à l'école et dans le travail. Il peut arriver que les personnes concernées ne présentent pas tous ces symptômes. Nombreuses sont celles qui ne les ont que de temps en temps, mais chez les patients atteints de TDAH, ils perturbent les activités quotidiennes et se manifestent dans plus d'un environnement (c'est-à-dire à la maison, à l'école, au travail). Le TDAH peut se poursuivre jusqu'à l'âge adulte.

Après un examen approfondi de votre enfant, votre médecin traitant a décidé de prescrire du méthylphénidate [*ou dénomination de la préparation*].

[*La préparation*] ne doit être utilisée que sur prescription d'un médecin expérimenté dans le traitement des troubles du comportement de l'enfant et de l'adolescent et sous contrôle régulier de ce médecin.

Le traitement par méthylphénidate [*ou dénomination de la préparation*] permet d'atténuer les principales manifestations du TDAH comme la distraction moyenne à forte, le relâchement rapide de l'attention, l'impulsivité, une activité motrice accrue (agitation) et un comportement perturbé en société.

Examens préconisés avant le début du traitement

Avant le début du traitement, le médecin doit vérifier si votre enfant souffre d'une maladie cardiovasculaire qui s'opposerait à un traitement par méthylphénidate [*ou dénomination de la préparation*]. Le médecin mesurera également le poids et la taille de votre enfant, avant et pendant le traitement.

Quand [*dénomination de la préparation*] ne doit-il pas être utilisé?

Les patients ne doivent pas prendre de méthylphénidate [*ou dénomination de la préparation*]

- s'ils souffrent d'angoisses, de tension psychique et d'agitation prononcées, car la prise du médicament peut aggraver ces états ;
- s'ils souffrent d'une dépression sévère comprenant des symptômes dépressifs comme la tristesse, des sentiments d'infériorité et un désespoir, s'ils ont des idées anormales ou des

visions, s'ils entendent des bruits anormaux, si une psychose a été diagnostiquée chez eux ou s'ils ont montré des tendances suicidaires ;

- s'ils abusent d'alcool, de médicaments ou de drogues ou s'ils en sont dépendants, ou s'ils ont bu autrefois trop d'alcool, pris trop de médicaments ou de drogues ou en ont été dépendants ;
- si l'on a diagnostiqué chez eux ou chez un membre de leur famille le syndrome de Tourette (tics) ;
- s'ils ont un glaucome (augmentation de la pression intraoculaire) ;
- s'ils souffrent d'un phéochromocytome (tumeur rare de la glande surrénale) ;
- s'ils souffrent d'une maladie de la thyroïde (hyperthyroïdie) ;
- s'ils souffrent de troubles du rythme cardiaque ;
- s'ils souffrent de maladies cardiaques (hypertension sévère, faiblesse cardiaque, angine de poitrine, malformation cardiaque congénitale, affections du myocarde, infarctus ou maladies pouvant déclencher des troubles du rythme cardiaque potentiellement mortels) ;
- s'ils souffrent de troubles de l'irrigation artérielle ;
- s'ils souffrent de modifications des vaisseaux sanguins de la tête ou ont eu une attaque d'apoplexie ;
- s'ils prennent ou ont pris dans les 14 jours précédant le traitement par méthylphénidate [*ou dénomination de la préparation*] ce que l'on appelle des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (p. ex. des médicaments contre les dépressions contenant le principe actif moclobémide) ;
- s'ils prennent des médicaments hypotenseurs contenant le principe actif clonidine, car des effets secondaires graves ont été rapportés en cas d'administration simultanée de méthylphénidate et de clonidine ;
- s'ils sont allergiques au méthylphénidate [*ou dénomination de la préparation*] ou à l'un des composants du produit ;
- s'il s'agit d'un enfant de moins de 6 ans ;
- pour lutter contre une fatigue normale.

Quelles sont les précautions à observer lors de la prise de [*dénomination de la préparation*]?

Veuillez informer votre médecin si votre enfant

- a développé un comportement agressif ou si son agressivité s'est accentuée ;
- a des tics (contractions musculaires involontaires répétées et difficiles à contrôler de n'importe quelle partie du corps) ou des tics verbaux (expressions répétitives difficiles à contrôler de sons ou de mots) ;
- a des pensées anormales ou des visions, entend des sons anormaux ou si on a diagnostiqué une psychose chez votre enfant ;
- a des convulsions (épilepsie) ou des résultats anormaux à l'EEG (électroencéphalogramme = scanner du cerveau) ;
- fait de l'hypertension, la tension artérielle devant être contrôlée, surtout chez les patients qui font de l'hypertension ;
- a un rétrécissement ou un blocage de l'appareil digestif (tube digestif, estomac, gros intestin ou intestin grêle) ;
- a des difficultés à avaler des comprimés ;
- voit flou ou a d'autres troubles visuels ;
- souffre d'intolérance au galactose, de carence en lactase ou de malabsorption du glucose et du galactose (maladies métaboliques rares) ;
- souffre ou a souffert d'une maladie cardiaque ou d'autres problèmes cardiaques graves.

Le médecin vous demandera si votre enfant prend d'autres médicaments ou si votre enfant ou votre famille souffre d'autres maladies (comme p. ex. des maladies de cœur). Il est important que vous lui

transmettiez toutes ces informations pour qu'il puisse décider si le méthylphénidate [ou *dénomination de la préparation*] est le médicament qui convient à votre enfant. Le médecin peut décider de la nécessité pour votre enfant de subir d'autres examens médicaux avant de prendre ce médicament.

Il mesurera la tension et la fréquence cardiaque de votre enfant à chaque changement de dose ou s'il décide que ces mesures sont nécessaires. Le médecin contrôlera également si votre enfant a des problèmes d'humeur ou d'états d'âme, s'il a d'autres sentiments inhabituels ou si ceux-ci ont empiré pendant la période où votre enfant a pris du méthylphénidate [ou *dénomination de la préparation*].

Veuillez informer le médecin ou le pharmacien si votre enfant souffre d'une autre maladie, est allergique ou prend déjà d'autres médicaments en usage interne ou externe (même en automédication !).

Lorsque le méthylphénidate a été pris pendant une longue période, on a observé chez les enfants un ralentissement de la croissance (prise de poids et/ou augmentation de la taille). Quand les enfants sont à un âge où ils grandissent encore, le médecin surveillera soigneusement leur taille et leur poids. S'ils ne continuent pas à grandir ou à grossir comme on peut s'y attendre, le médecin peut interrompre le traitement par méthylphénidate [ou *dénomination de la préparation*].

Des indices cliniques existent, qui montrent que des troubles psychiatriques (y compris comportements de dépendance et suicidaires) ainsi qu'une perte de poids et d'appétit surviennent plus fréquemment lors de l'administration de médicaments contenant du méthylphénidate.

Des symptômes de sevrage, des fluctuations d'humeur ou une hyperactivité peuvent survenir à l'arrêt du traitement.

Au cours de l'utilisation du méthylphénidate [ou *dénomination de la préparation*], on a observé des troubles de l'accommodation (difficultés pour passer de la vision de loin à la vision de près) et des troubles visuels (p. ex. vision floue). Le méthylphénidate [ou *dénomination de la préparation*] peut occasionner une obnubilation. Ce médicament peut donc perturber la capacité de réaction, la capacité à se servir de machines ou d'instruments et la capacité à conduire. En outre, il est déconseillé de boire de l'alcool pendant le traitement par méthylphénidate [ou *dénomination de la préparation*].

Si d'autres médicaments sont utilisés, le méthylphénidate [ou *dénomination de la préparation*] peut influencer leur efficacité ou occasionner des effets secondaires. Si l'un des médicaments suivants est utilisé, il faut en parler avec le médecin traitant avant de pouvoir prendre du méthylphénidate [ou *dénomination de la préparation*] :

- médicaments pour le traitement des dépressions et médicaments pour empêcher l'épilepsie ou les caillots sanguins (anticoagulants), parce que le méthylphénidate [ou *dénomination de la préparation*] peut influencer négativement la manière dont ceux-ci sont assimilés par le corps ;
- médicaments qui augmentent la tension, à cause d'un renforcement possible de l'hypertension en cas d'utilisation concomitante avec le méthylphénidate [ou *dénomination de la préparation*] ;
- médicaments hypotenseurs contenant le principe actif clonidine, car des effets secondaires graves ont été rapportés en cas d'administration simultanée de méthylphénidate et de clonidine.

Si vous n'êtes pas sûr si les médicaments que prend votre enfant figurent dans la liste ci-dessus, demandez au médecin ou au pharmacien avant de faire prendre du méthylphénidate [ou *dénomination de la préparation*] à votre enfant.

Quels effets secondaires [*dénomination de la préparation*] peut-il provoquer?

Les effets indésirables les plus fréquents des médicaments contenant du méthylphénidate comme par exemple [*dénomination de la préparation*] sont :

maux de tête, nervosité, insomnie, douleurs articulaires, sécheresse de la bouche, température corporelle élevée (fièvre), chute excessive de cheveux ou cheveux devenant plus fins, somnolence ou obnubilation excessives, perte ou diminution de l'appétit, prurit, éruption cutanée ou éruption cutanée prurigineuse avec rougeur (démangeaisons), toux, maux de gorge, irritations du nez et du pharynx, tension élevée, accélération du rythme cardiaque (tachycardie), vertiges, mouvements incontrôlables, hyperactivité, agressivité, agitation, anxiété, humeur dépressive, irritabilité et comportement anormal, maux d'estomac, diarrhée, nausées, malaise gastrique et vomissements.

Votre médecin doit également vous informer des autres effets indésirables importants ou graves qui peuvent apparaître lors de l'utilisation de médicaments contenant du méthylphénidate :

- suicide, tentatives de suicide, pensées suicidaires, comportements stéréotypés (souvent répétés de façon pathologique), hallucinations tactiles ;
- troubles locomoteurs, tics ou aggravation des tics existants (syndrome de Tourette), lésion des nerfs, migraines, troubles nerveux ou musculaires particuliers, états s'accompagnant d'une forte fièvre et d'une raideur musculaire pouvant aller jusqu'à une perte de connaissance (« syndrome malin des neuroleptiques ») ; si ces symptômes apparaissent, adressez-vous tout de suite à un médecin ou à un hôpital ;
- vision trouble ;
- mort cardiaque subite, problèmes liés aux vaisseaux du cerveau (attaque d'apoplexie, inflammation ou obturation des vaisseaux sanguins du cerveau), troubles des vaisseaux sanguins ou de l'irrigation des membres avec sensation d'engourdissement dans les doigts ou les orteils, ou mains ou pieds froids ;
- troubles de la fonction hépatique ;
- inflammations spéciales ou altérations cutanées (dermatite exfoliatrice, syndrome de Stevens-Johnson), éruptions cutanées d'origine allergique ;
- sang dans l'urine ;
- augmentation du volume mammaire chez l'homme.