swissmedic

Vigilance-News

Edition 17 – Nov. 2016

Annonce d'effets indésirables d'un médicament (EI) :

Swissmedic recommande d'utiliser l'outil de déclaration développé à cet effet.

- **Portail de vigilance ElViS :** saisie manuelle ou télé-chargement de fichiers xml.

  Détails : www.swissmedic.ch/elvis

Contenu

Editorial 1
Flash: Signaux de sécurité des médicaments 3
- Phytothérapie et pharmacovigilance 3
- Corrections article « LEMP et préparations contre la sclérose en plaques » 5
- Surdosages accidentels de méthotrexate à faible dose 6
- Sécurité du médicament en Suisse: Sélection de cas issus des centres régionaux de pharmacovigilance 8

Regulatory 18
- Nota bene sur la transmission électronique des annonces de PV 18
- Tentatives de suivi des annonces 18

Rétrospective statistique 2015 20
- Vigilance des médicaments à usage humain 20
- Vaccinovigilance 21
- Hémovigilance 22
- Vigilance des médicaments vétérinaires 24

Informations sur le site web de Swissmedic 26

Impressum

La rédaction

Martina Schäublin, Eva Eyal, Helena Bill, Joy Diggelmann

Les auteurs

Lorenz Amsler, Beat Damke, Véronique Ditesheim, Cedric Müntener, Thomas Schwartz, Rudolf Stoller, Valeriu Toma

Nous remercions tous nos collègues qui ont contribué à l'élaboration de cette édition des Vigilance-News.

Contact

Veuillez s. v. p. adresser vos commentaires, questions ou suggestions à l'adresse suivante :

news.vigilance@swissmedic.ch

Editorial

Chère lectrice, cher lecteur,

Nous avons à nouveau sélectionné pour vous, dans cette édition de notre Vigilance-News, toute une série de thèmes variés :

Avec sa demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM), le futur titulaire d'AMM d'un médicament soumet des documents sur l'efficacité et la qualité mais aussi sur la sécurité du produit. Cette règle s'applique aux principes actifs aussi bien chimiques que naturels, p. ex. végétaux. Retrouvez dans notre magazine un article sur le rapport bénéfice/risque de ce que l'on nomme les « médicaments phytothérapeutiques ».

Les statistiques annuelles 2015 de pharmacovigilance, vaccinovigilance et hémovigilance ainsi que de pharmacovigilance des médicaments à usage vétérinaire que nous vous présentons ici rendent compte des changements récents en matière de sécurité

des médicaments à usage humain, des vaccins, des produits sanguins et des médicaments à usage vétérinaire.

Il importe de réexaminer régulièrement le rapport bénéfice/risque qui était connu lors de la délivrance de l'AMM. Pour y parvenir, l'information et le feed-back des groupes de patients concernés tout comme des professionnels de la santé sont essentiels. Le lancement d'une carte patient doit p. ex. contribuer à éviter les surdosages accidentels avec le méthotrexate à faible dose.

Par ailleurs, les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) jouent un rôle clé dans la connaissance que l'on peut avoir des effets indésirables (EI) des médicaments. Ils sont en contact direct avec les professionnels de la santé et les patients, et communiquent avec le Centre national de pharmacovigilance de Swissmedic, qu'ils soutiennent par leur expertise dans la détection et l'évaluation des annonces d'EI ayant une valeur de signal. Nous nous permettons de reproduire ici une sélection d'annonces d'EI intéressantes qui ont récemment été publiées par les six CRPV dans le Swiss Medical Forum (Swiss Med Forum 2016;16(37):757-763).

Merci d'adresser vos suggestions et commentaires sur cette édition à l'adresse suivante : news.vigilance@swissmedic.ch.

Nous vous souhaitons à tous, chers lectrices et lecteurs, de belles fêtes de Noël et un excellent début d'année 2017.

La rédaction

Flash : Signaux de sécurité des médicaments

Phytothérapie et pharmacovigilance

Introduction

La phytothérapie, du grec *phyton* qui signifie plante et *therapeia* qui veut dire traitement, étudie l'utilisation des plantes en médecine. La phytothérapie a été pratiquée à travers les âges dans de nombreux pays de par le monde. Elle représente des mélanges complexes de composés qui peuvent résulter en des effets physiologiques multiples et non dénués de risques. Les concentrations en principes actifs varient d'ailleurs selon les formes pharmaceutiques, à savoir par exemple les poudres de plantes ou les extraits. L'application de la phytothérapie en tant que forme de traitement alternative ou complémentaire par rapport aux médecines dites conventionnelles a pour conséquence un usage significatif de médicaments à base de plantes, en particulier en Suisse. Swissmedic considère que les aspects relatifs à la qualité et l'efficacité de ces produits sont bien entendu importants, mais que l'examen de la sécurité dans le cadre de l'homologation desdits produits est tout aussi crucial.

Les médicaments à base de plantes autorisés par Swissmedic sont essentiellement utilisés dans le cadre du conseil des professionnels de santé. Il s'agit de préciser que les principes actifs des plantes peuvent avoir des effets indésirables puissants et créer des interactions avec d'autres médicaments.

Pharmacovigilance

La pharmacovigilance, qui repose avant tout sur l'annonce d'effets indésirables par les professionnels de santé et les entreprises pharmaceutiques, est ainsi centrale. Il faut noter que les consommateurs et les patients ont également la possibilité d'annoncer les effets indésirables susceptibles d'être dus aux produits médicamenteux en général, et, en particulier, aux médicaments phytothérapeutiques.

Un effet indésirable comprend les réactions nocives et non voulues liées à un médicament, que ce soit dans le cadre d'une utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché, y compris l'usage inapproprié, l'abus, le surdosage et l'exposition professionnelle ou résultant des erreurs médicamenteuses. Ces déclarations sont enregistrées et étudiées par les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), évaluées et validées par Swissmedic.

La transmission, l'évaluation et le signalement des effets indésirables permettent d'identifier les risques médicamenteux. Des analyses complémentaires sont réalisées si nécessaires, et, le cas échéant, des mesures correctives sont mises en place afin de réduire ces risques.

Il s'agit de noter que ce dispositif permet aussi de recueillir les effets indésirables résultant :

- D'une utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement
- D'une interaction médicamenteuse
- D'une perte d'efficacité
- D'un défaut de qualité en dehors de la survenue d'un effet indésirable.

La phytothérapie, considérée comme « anodine » aux yeux du plus grand nombre, ne l'est pas forcément en réalité. Ces dernières années, un certain nombre d'articles décrivant des effets indésirables provoqués par des plantes ont été publiés. Dans quelques cas, des mesures correctives, voire d'interdiction, ont pu être prises tout en informant les professionnels de santé et le public dans le cadre de communications et/ou de publications.

Exemples :

- **Kava et hépatites** (1, 2, 3) : Swissmedic a révoqué en avril 2003 les autorisations des médicaments contenant du kava en raison du risque de lésions hépatiques graves.
- **Médicaments à base de pétasite** (1) : Plusieurs cas de lésions hépatiques ont, entre autres, conduit Swissmedic à ordonner la révocation de mise sur le marché des préparations à base de pétasite.

Interactions médicamenteuses

Lorsque des produits de phytothérapie et des médicaments de synthèse sont utilisés ensemble, ils peuvent interagir et entraîner des changements dans l'action de l'un ou de l'autre.

Il existe plusieurs types d'interactions :

- **Les interactions pharmacocinétiques**

  Elles peuvent modifier la concentration sanguine des médicaments de synthèse. Si l'interaction fait augmenter la concentration, des effets indésirables peuvent se produire. Si l'interaction fait baisser la concentration, le risque est celui d'une perte d'efficacité, ce qui peut conduire à l'échec du traitement et/ou à l'émergence de résistances médicamenteuses.

  Il s'agit d'être particulièrement vigilant en cas d'association à des médicaments à marge thérapeutique étroite comme, par exemple, les digitaliques et les anticoagulants oraux.

- **Les interactions pharmacodynamiques**

  Lorsqu'ils sont pris en même temps, les produits à base de plantes et les médicaments de synthèse peuvent agir de façon synergique ou de manière antagoniste au niveau d'une « cible », comme un récepteur, un enzyme, une protéine ou un agent pathogène.

Exemple :

- **Les médicaments à base de millepertuis** (4, 5, 6, 7) sont bien connus pour leurs interactions cliniquement pertinentes avec des anticoagulants oraux, des immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus), des contraceptifs oraux, de la digoxine, certains autres médicaments antiviraux, certains cytostatiques, certains antidépresseurs et la méthadone. Les annonces spontanées d'effets indésirables ont d'ailleurs joué un rôle clé dans la mise au jour des interactions du millepertuis. En effet, certains cas annoncés dans le cadre de la surveillance du marché ont contribué à compléter les données disponibles sur les interactions mises en évidence avec les contraceptifs hormonaux ou les antiviraux. Il semble d'ailleurs que des quantités plus importantes en hyperforine dans lesdites préparations conduiraient à un potentiel d'interaction plus marqué, tout en notant que la teneur des différents composés peut varier selon les préparations à base de millepertuis (Hypericum perforatum).

Contre-indications

Les contre-indications n'existent pas uniquement pour les médicaments de synthèse. En effet, la phytothérapie ne peut s'appliquer à tous. Certaines situations physiologiques comme la grossesse, l'allaitement, l'âge (notamment les enfants) sont des contre-indications à de nombreux médicaments de synthèse, mais aussi à des médicaments à base de plantes.

Exemples :

- **L'allergie** à un ou plusieurs constituants ou excipients.
- Les **préparations à base d'echinacea purpurea** exerçant une stimulation du système immunologique non-spécifique ne sont pas recommandées en cas d'affections systémiques évolutives et de maladies auto-immunes, d'immunodéficience et d'immunosuppression, ainsi qu'en cas de maladies systémiques leucocytaires (globules blancs) telles que tuberculose, leucémie, collagénoses (processus auto-immunitaires généralisés avec modification du tissu conjonctif tel que lupus érythémateux), sclérose en plaque, sida ou infection HIV.

- Les **laxatifs à base de sterculia** sont contre-indiqués en cas d'iléus et de sténose du système digestif, lors de douleurs abdominales de cause inconnue ainsi qu'en cas de nausées et de vomissements.

Conclusion

Les médicaments à base de plantes ne sont pas toujours considérés comme des traitements à proprement parler. Or, même si l'on peut les obtenir sans prescription, cela ne signifie nullement qu'ils sont sans risque. En effet, des effets indésirables et des interactions peuvent se produire. D'ailleurs, ces dernières années, divers évènements indésirables graves liés à des préparations à base de plantes médicinales sont survenus (kava, pétasite, millepertuis). Les risques de tels effets sont d'ailleurs plus importants lorsque les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique sont polymédicamentés. Les annonces spontanées d'effets indésirables jouent bien entendu un rôle clé dans l'identification de tels risques. Pour pouvoir les déceler et les étayer, nous comptons en particulier sur les professionnels de santé pour annoncer à Swissmedic tout effet indésirable suspecté d'un médicament.

Déclaration des effets indésirables

Pour le signalement de tout effet indésirable (EI), Swissmedic encourage les personnes concernées à utiliser l'outil de déclaration d'effets indésirables développé à cet effet. L'utilisation de l'Électronic Vigilance System (ElViS) permet de faire la déclaration des EI par saisie directe. Vous pouvez trouver toutes les informations nécessaires sous www.swissmedic.ch → Surveillance du Marché → Médicaments à usage humain → Pharmacovigilance.

Références

1) Rapport d'activité Swissmedic 2003
2) Stickel F, Baumuller HM, Seitz K, Vasilakis D, Seitz G, Seitz HK, Schuppan D (2003) Hepatitis induced by Kava (Piper methysticum rhizoma). Journal of hepatology 39 (1): 62-67
3) Russmann S, Lauterburg BH, Helbling A (2001) Kava hepatotoxicity. Annals of internal medicine 135 (1): 68-69
4) Rapport d'activité Swissmedic 2005
5) Bulletin des médecins suisses, 2005;86: Nr 47
6) Madabushi et al. Hyperforinin St. John's wort drug interactions. European journal of clinical pharmacology2006, 62:225-33
7) Mai et al. Hyperforin content determines the magnitude of the St John's wort–cyclosporine drug interaction. Clinical pharmacology and therapeutics 2004; 76:330-40

Corrections apportées à l'article « Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) et préparations contre la sclérose en plaques – mise à jour » (Vigilance-News Édition 16, pages 12–13)

Les corrections sont soulignées :

Page 12, au milieu à droite : Il est fait désormais recours dans ce cadre à l'index d'anticorps antivirus JC. Chez les patients sous natalizumab qui n'ont pas été précédemment traités par des immunosuppresseurs, il existe une corrélation entre la valeur de cet index et le risque de développer une LEMP.

Page 13, au milieu à gauche, paragraphe « Diméthylfumarate (Tecfidera®) » : Au lieu d' « une diminution du nombre de lymphocytes est observée chez environ 30 % des patients traités », il s'agit de lire : « Au cours des premiers mois de traitement, le nombre de lymphocytes baisse en moyenne de 30 % ».

En ce qui concerne le paragraphe « Natalizumab (Tysabri®) » (page 12, en bas à droite), nous pouvons indiquer que les nouvelles mesures annoncées pour minimiser les risques ont été publiées le 20 septembre 2016 (information sur le médicament mise à jour et DHPC) : DHPC – TYSABRI® (Natalizumab) du 20.09.2016

Surdosages accidentels dus à une prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire de méthotrexate à faible dose par des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis

Malgré les mises en garde qui figurent dans les textes des informations sur les médicaments et les publications régulières destinées aux spécialistes, des surdosages accidentels graves dus à la prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire de méthotrexate à faible dose par des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis continuent de se produire. L'intervalle prévu d'une semaine entre deux prises se heurte à l'habitude d'une prise quotidienne de médicaments, en particulier lorsqu'il s'agit de comprimés.

Conjointement avec les six titulaires d'autorisation concernés (Curatis SA, Gebro Pharma SA, Orion Pharma AG, Pfizer SA, Sandoz Pharmaceuticals SA et Teva Pharma SA) et avec la Fondation pour la Sécurité des Patients, Swissmedic a élaboré un train de mesures afin de sensibiliser toutes les parties prenantes à la nécessité de la prise correcte une fois par semaine de méthotrexate à faible dose et au respect de cette posologie dans la pratique courante.

Une DHPC a été envoyée le 20.07.16 et mise en ligne sur le site de Swissmedic le jour suivant : DHPC – Méthotrexate à faible dose en cas de polyarthrite rhumatoïde et de psoriasis du 21.07.2016

Concrètement, ce train de mesures prévoit les actions suivantes :

Etiquette autocollante et texte fixe à imprimer sur l'emballage

La mise en garde suivante a été inscrite dans un encadré sur une étiquette autocollante ou sous forme de texte fixe apposé sur les emballages extérieurs des préparations : **« En cas de polyarthrite rhumatoïde et de psoriasis, 1 seule prise/administration par semaine »**. Un espace a en outre été réservé à l'inscription du jour de la semaine fixé pour la prise par la personne délivrant le produit.

Un encadré dans l'information professionnelle et l'information destinée aux patients

Doit figurer en couleur pour être mise en évidence et dans un encadré, sous la rubrique « Posologie / Mode d'emploi », une mise en garde précisant que pour les indications non oncologiques, le médicament ne doit être administré qu'une fois par semaine et que le prescripteur doit indiquer sur l'ordonnance le jour de la semaine où il doit être pris.

Carte patient

Une carte doit être remise au patient par son médecin ou par son pharmacien. Elle indique la dénomination de la préparation à base de méthotrexate et le jour de la semaine auquel elle doit être prise. Y figurent également une mention sur la prise correcte du médicament ainsi que les symptômes possibles en cas de surdosage et le comportement à adopter en pareil cas. Les patients doivent toujours avoir cette carte avec eux et la présenter au médecin et au personnel médical qui les prennent en charge, en particulier s'ils sont admis dans un service hospitalier ou dans un établissement de soins ou s'ils changent de soignant.

La carte patient se présente au format d'une carte de crédit et est disponible dans les trois langues nationales (v. modèle). Elle peut être commandée auprès des entreprises (v. tableau). Son contenu peut également être téléchargé dans des caractères et un format plus grands sur le site web de Swissmedic et des entreprises : Méthotrexate Carte patient

Délivré le: par: Médecin/Pharmacien (cachet)

CARTE PATIENT

À observer impérativement lors du traitement par méthotrexate

Vous êtes sous traitement pour une polyarthrite chronique (= arthrite rhumatoïde), une arthrite juvénile ou un psoriasis par un produit à base de méthotrexate.

Nom: _____

Prénom: _____

Présentation de méthotrexate: _____

Jour de la semaine pour l'administration: _____

Montrez cette carte patient à vos proches et au personnel médical qui s'occupe de vous, ou au médecin traitant en cas d'hospitalisation.

Veuillez respecter les points suivants en complément de ceux de la notice d'emballage:

- Vous devez prendre ou utiliser votre préparation de méthotrexate UNE FOIS PAR SEMAINE SEULEMENT. Déterminez avec votre médecin/pharmacien le jour de la semaine pour la prise/administration. Il notera ce jour de la semaine sur le paquet et en haut de cette carte.
- Si les symptômes suivants apparaissent au cours du traitement avec le méthotrexate, contactez immédiatement votre médecin: Fièvre, maux de gorge, ulcères de la muqueuse buccale, diarrhée, vomissements, éruptions cutanées, saignements, faiblesse ou fatigue inhabituelle. De tels signes peuvent être liés à un surdosage de méthotrexate associé à une utilisation fréquente.
- Si vous souffrez d'une insuffisance rénale, dites-le à votre médecin.
- Si vous avez besoin de produits analgésiques anti-inflammatoires (également ceux en vente libre comme par ex. l'ibuprofène ou le diclofénac) informez votre médecin/pharmacien que vous êtes sous traitement par méthotrexate.

Coordonnées des entreprises

Entreprise	Préparation	Tél/Fax	E-mail
Curatis SA	**Méthotrexate Proreo®**	Tél. 061 927 8777 Fax 061 927 8775	info@curatis.com
Gebro Pharma SA	**Metoject®**	Tél. 061 926 88 33 Fax 061 926 88 44	info@gebro.ch
Orion Pharma AG	**Methotrexat Farmos®**	Tél. 041 767 40 90 Fax 041 767 40 99	info.switzerland@orionpharma.com
Pfizer SA	**Methotrexat Pfizer®**	Tél. 043 495 71 11 Fax 043 495 72 80	info.ch@pfizer.com
Sandoz Pharmaceuticals SA	**Méthotrexate Sandoz®** **Methrexx®**	Tél. 041 763 74 11 Fax 041 763 74 00	info.switzerland@sandoz.com
Teva Pharma SA	**Methotrexat-Teva®**	Tél. 061 705 43 43 Fax 061 705 46 27	kundendienst@mepha.ch

D'autres mesures, comme de plus petites tailles d'emballage avec quantité totale réduite de méthotrexate par emballage, ainsi que les dosages répondant aux exigences du traitement sont actuellement élaborées.

Sécurité du médicament en Suisse : Sélection de cas issus des centres régionaux de pharmacovigilance

Nous publions l'article ci-après avec l'aimable autorisation du SWISS MEDICAL FORUM – SCHWEIZERISCHES MEDIZIN-FORUM (Swiss Med Forum 2016;16(37):757-763).

Dr méd. Stefan Weiler[a], Ph.D.; PD Dr méd. Anne B. Taegtmeyer[b], Ph.D.; Dr méd. Sabine Müller[c]; Dr pharm. Victoria Rollason[d], Ph.D.; Dr méd. Françoise Livio[e]; PD Dr méd. Alessandro Ceschi[a,f]; Prof. Dr méd. Gerd A. Kullak-Ublick[a]; pour la collaboration CRPV suisse

[a] Regionales Pharmacovigilance-Zentrum Zürich, Klinik für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, UniversitätsSpital Zürich und Universität Zürich
[b] Regionales Pharmacovigilance-Zentrum, Klinische Pharmakologie & Toxikologie, Universitätsspital Basel
[c] Regionales Pharmacovigilance-Zentrum, Universitätsklinik für Nephrologie, Hypertonie und Klinische Pharmakologie, Inselspital Bern
[d] Centre régional de pharmacovigilance, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève
[e] Centre régional de pharmacovigilance et Swiss Teratogen Information Service STIS, Division de pharmacologie clinique, Lausanne CHUV
[f] Centro regionale di farmacovigilanza, Servizio di farmacologia e tossicologia clinica EOC, Ospedale Regionale di Lugano

Outre l'efficacité d'un nouveau médicament, c'est également la sécurité des substances qui est étudiée de manière aussi approfondie que possible avant que ne soit délivrée l'autorisation de mise sur le marché. Cependant, c'est seulement une fois le médicament sur le marché, lorsqu'il a été administré à un échantillon de population bien plus important et non sélectionné, que des effets indésirables plus rares peuvent être révélés.

Sécurité du médicament en Suisse

La principale méthode d'identification des effets indésirables (EI) médicamenteux est le système de déclaration spontanée : les EI sont systématiquement collectés et saisis dans le cadre de la pharmacovigilance. Cette surveillance continue a pour objectif de réduire les risques liés aux médicaments. Tout comme dans la pratique clinique quotidienne, cela consiste à soupeser le bénéfice souhaité et le poids des risques potentiels que présente un traitement médicamenteux. A partir d'un faible nombre de cas bien documentés, des mesures visant à réduire les risques et des décisions rapides quant à la protection des patients peuvent parfois déjà être prises.

Les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) sont chargés du recensement, de l'évaluation et de la documentation de déclaration d'EI ainsi que de leur saisie codée dans la base de données. Les déclarations majeures à valeur de signal sont transmises rapidement au Centre national de pharmacovigilance de Swissmedic. Les retours, y compris les conseils à l'annonceur primaire, sont également assurés par les CRPV.

Jusqu'à la fin de l'année 2015, six CRPV dans l'ensemble de la Suisse étaient chargés par Swissmedic de recueillir les déclarations d'EI des professionnels, patients et consommateurs et de les traiter selon les instructions. En avril 2015, un appel d'offres OMC (selon l'Organisation mondiale du commerce) a été émis par Swissmedic pour ces prestations de pharmacovigilance. Tous les CRPV de Suisse ont reproposé leurs services dans le cadre de la sécurité du médicament et leurs réponses à l'appel d'offres ont été prises en compte. L'attribution des prestations de service en matière de pharmacovigilance est revenue aux services de pharmacologie et toxicologie cliniques des hôpitaux universitaires de Zurich, Bâle, Berne, Genève et Lausanne, ainsi qu'à l'association d'hôpitaux EOC (Ente Ospedaliero Cantonale) dans le Tessin. Ainsi, le système de pharmacovigilance suisse tel que nous le connaissons, qui s'était historiquement construit de cette manière et qui a fait ses preuves, se trouve consolidé pour les années à venir.

Dans le présent article sont présentées des déclarations d'EI ayant une valeur de signal pertinente, c'est-à-dire en rapport avec des thématiques actuelles dans la sécurité des médicaments, issues des différents CRPV suisses. Il

s'agit de véritables déclarations de pharmacovigilance : des cas cliniquement pertinents, éducatifs, instructifs ou hors du commun, à valeur de signal.

Bâle : le rivaroxaban

Hémorragie digestive sous rivaroxaban en cas d'insuffisance rénale avec administration concomitante d'amiodarone

Un patient de 70 ans est hospitalisé en urgence pour chutes récidivantes. Celles-ci surviennent chaque fois avec prodrome (léger vertige, sensation de chaleur de plus en plus importante) et présyncope. En outre, le patient ne s'est que peu alimenté et hydraté en raison d'une absence d'appétit et d'un affaiblissement, et il a récemment constaté des traces de sang dans les selles. Les examens de laboratoire révèlent un taux de créatinine à 142 mmol/l (eGFR 43 ml/min/1,73 m^2) et une hémoglobine à 90 g/l. L'hémorragie du tractus gastro-intestinal inférieur a cessé à l'arrêt du Xarelto® ; une coloscopie réalisée dans la foulée n'a révélé aucune anomalie. D'autres diagnostics posés sont ceux d'une cardiopathie arythmogène et coronarienne avec fibrillation auriculaire paroxystique ainsi qu'une bronchopneumopathie chronique obstructive de classification Gold II. Traitement médicamenteux au moment de l'hospitalisation : Xarelto® (rivaroxaban) 20 mg/jour, amiodarone 200 mg/jour, Aldactone® (spironolactone), atorvastatine, Duodart® (tamsulosine/dutastéride), Seroquel® (quétiapine ; la nuit), Seretide® (salmétérol/fluticasone), Spiriva® (tiotropium).

L'hémorragie constatée au niveau du tractus gastro-intestinal inférieur a probablement été déclenchée par une action renforcée du rivaroxaban survenue en présence d'une insuffisance rénale aiguë dans le cadre d'une déshydratation. Il existe une corrélation négative entre l'exposition croissante au rivaroxaban et la dégradation de la fonction rénale. Selon le Compendium suisse des médicaments (www.compendium.ch), l'AUC (« area under the curve ») est multipliée par 1,5 en cas de dysfonction rénale modérée (GFR 30–50 ml/ min) et l'effet pharmacodynamique l'est encore de manière plus nette (inhibition totale de l'activité du facteur Xa multipliée par 1,9 en cas de trouble modéré de la fonction rénale). Selon l'information professionnelle, la dose de rivaroxaban doit être réduite à 15 mg/jour pour la prophylaxie de l'accident vasculaire cérébral avec un GFR de 30–49 ml/min ; pour l'indication de prophylaxie secondaire d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire, la dose est toutefois maintenue à 20 mg/jour.

Selon la notice d'information, des interactions avec les inhibiteurs du CYP3A4 et la P-gp tels que les antifongiques azolés ou certains médicaments pour le traitement du virus de l'immunodéficience humaine sont connues, et une AUC multipliée par env. 2,5 et un C_{max} moyen multiplié par env. 1,6 ont été observés, ce qui conduit à un risque accru d'hémorragie et à une recommandation de surveillance des paramètres hémorragiques (rubrique « Mesures de précaution »). Pour l'amiodarone, un inhibiteur de la plupart des CYP ainsi que de la P-gp, l'interaction n'était pas explicitement indiquée dans l'information professionnelle de Xarelto® au moment de la déclaration, tandis que l'interaction potentielle, notamment dans un contexte de dysfonction rénale, était mentionnée dans l'information professionnelle américaine (Product Information Xarelto® oral tablets, 2011).

Cette hémorragie ayant entraîné une anémie et des épisodes de présyncope a été considérée comme un effet indésirable possible (selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé [OMS]) du rivaroxaban, ce dernier étant relativement surdosé compte tenu de l'insuffisance rénale et de l'interaction avec l'amiodarone. Le taux exact de rivaroxaban n'était pas disponible dans ce cas.

Le cas a été enregistré et traité comme un signal par Swissmedic. Le fabricant a adapté la rubrique « Mises en garde et Précautions » de l'information professionnelle en novembre 2015, en ajoutant: *« Xarelto doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un trouble modéré*

de la fonction rénale (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) et recevant simultanément d'autres médicaments qui entraînent une élévation des taux plasmatiques de rivaroxaban ».

Par ailleurs, la rubrique Interactions a été complétée comme suit : *« Selon une analyse des données de l'étude ROCKET AF, l'administration concomitante de rivaroxaban et de médicaments qui sont simultanément des inhibiteurs de la P-gp et des inhibiteurs faibles ou modérés du CYP3A4 (p.ex. amiodarone, diltiazem, vérapamil, chloramphénicol, cimétidine et érythromycine) n'a entraîné aucune augmentation des taux d'hémorragie chez les patients présentant un trouble modéré de la fonction rénale (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min). La prudence est de rigueur chez ces patients car des taux élevés de rivaroxaban sont possibles ».*

Cet ajout reste néanmoins un peu ambigu. Les médecins et les centres de pharmacovigilance doivent par conséquent rester particulièrement vigilants concernant le traitement de rivaroxaban chez les patients présentant un trouble de la fonction rénale et recevant un traitement concomitant d'amiodarone.

Berne : vaccin contre la grippe

Amyotrophie névralgique de l'épaule après vaccination contre la grippe

Chez une femme âgée de 48 ans, une sensation de brûlure et de contraction du deltoïde gauche sont survenues immédiatement après une injection de Mutagrip® (vaccin contre la grippe). Deux jours plus tard, elle a ressenti des douleurs à l'épaule allant jusqu'à une EN de 9/10, une hypersensibilité du bras ainsi qu'une douleur à la pression au niveau de l'omoplate, de l'articulation acromio-claviculaire et du muscle deltoïde légèrement contracté. Par la suite sont survenues des paresthésies dans la région du nerf ulnaire et du nerf radial à gauche, ainsi qu'une sensation de tuméfaction de la partie supérieure du bras. En l'absence de signes inflammatoires et en présence de résultats normaux de l'échographie Doppler veineuse et de la neurographie, le diagnostic d'une amyotrophie névralgique de l'épaule consécutive à la vaccination contre la grippe a été posé. Après que l'effet des analgésiques non stéroïdiens, de la tizanidine et du complexe de vitamines B se soit avéré insuffisant, la prégabaline et la duloxétine ont finalement permis de réduire les douleurs et les dysesthésies. Au bout de 3 mois, la patiente ne ressentait plus aucune gêne. Il y a 8 ans, elle avait été victime d'une fracture de la tête humérale gauche, avec adhésiolyse arthroscopique 5 ans plus tard.

L'amyotrophie névralgique de l'épaule (également appelée syndrome de Parsonage-Turner, névrite du plexus brachial) est un syndrome rare affectant parfois le patient durant plusieurs mois, caractérisé par des douleurs neuropathiques, une faiblesse ou une atrophie musculaire ainsi qu'un déficit sensoriel dans les régions de la nuque, de l'épaule et du bras supérieur. L'intensité des symptômes peut différer d'un cas à l'autre ; des formes indolentes sont également connues. Généralement, le nerf supra-scapulaire et donc les muscles subet suprascapulaires sont touchés, avec une faiblesse à l'abduction et en rotation externe. Les soupçons se portent sur une inflammation auto-immune du plexus brachial, dans certains cas, des anticorps anti-myéline ou bien des signes indicateurs d'un évènement lié aux cellules T ou au système du complément ont été observés. Outre les infections et les traumas/opérations, divers vaccins sont associés à ce syndrome. La banque de données de pharmacovigilance de l'OMS répertorie 91 cas d'amyotrophie névralgique de l'épaule de par le monde survenus dans les quelques jours à semaines après la vaccination contre la grippe. Aucun facteur de risque clair n'a jusqu'à présent été identifié. Le lien causal avec Mutagrip® a été jugé « probable » dans le cas présent en raison du lien temporel évident, de l'absence d'explication non pharmacologique ainsi que de la mention de névrite, névralgies, douleurs musculaires et douleurs articulaires dans la liste des effets indésirables de l'information professionnelle de Mutagrip®.

L'annonce d'EI idiosyncrasiques comme celui-ci est également utile pour l'identification des facteurs de risque. Ainsi se pose la question de savoir si, en cas d'articulations déjà fragilisées par une lésion traumatique, il serait préférable de réaliser l'injection du côté controlatéral. Dans le cas présent, aucune indication d'un problème de qualité sur ce lot particulier n'a été relevée.

Genève : la propafénone

Interaction entre la propafénone et le vérapamil et statut de métaboliseur lent du CYP2D6

Patiente de 70 ans, connue pour une hypertension traitée par Isoptin® retard 120 (vérapamil) et un antécédent d'accident ischémique transitoire dans le cadre d'une fibrillation auriculaire (FA). Elle est traitée par digoxine et vérapamil. Un nouvel épisode de FA motive une dose unique de 600 mg de Rytmonorm® (propafénone) qui est bien toléré et restaure dans les heures qui suivent un rythme sinusal. Lors d'un contrôle cardiologique, un ECG montre une FA qui motive à nouveau une prescription unique de 600 mg de Rytmonorm® le jour même à 11 h. Aux alentours de 13 h 30, la patiente présente un malaise avec faiblesse et vomissements. Les secours trouvent à l'arrivée une patiente en arrêt cardio-respiratoire, la réanimation est un échec. Un génotypage de cette patiente a montré un métabolisme lent du CYP2D6 (*4/*4).

La propafénone est un anti-arythmique utilisé dans le traitement des arythmies ventriculaires et supra-ventriculaires. Elle est métabolisée principalement par le cytochrome 2D6, et dans une moindre mesure par les CYP1A2 et 3A4. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est de 3,6 h après une prise unique, mais elle peut être de 12–16 h chez les métaboliseurs lents du CYP2D6. De même, sa concentration plasmatique moyenne passe de 1,1 ng/ml/mg chez les bons métaboliseurs à 2,5 ng/ml/mg chez les métaboliseurs lents. Environ 10% de la population occidentale présente une activité CYP2D6 ralentie.

Parmi ses EI, on note un effet pro-arythmogène (tachycardie ventriculaire, flutter ou fibrillation ventriculaire, torsades de pointes). Le verapamil est un puissant inhibiteur du CYP3A4. Chez cette patiente, le métabolisme de la propafénone dépendait donc presque exclusivement du CYP2D6.

L'interaction propafénone-verapamil et le statut de métaboliseur lent du CYP2D6 ont tous deux contribués à une possible élévation de la concentration plasmatique de la propafénone et de son effet pro-arythmogène. Une recherche d'interaction et un génotypage prédictif auraient pu éviter cet effet indésirable.

Lausanne : le carfilzomib

Syndrome de détresse respiratoire et insuffisance rénale aiguë

Un patient de 60 ans reçoit deux premières administrations de Kyprolis® (carfilzomib) iv à 24 h d'intervalle pour un myélome multiple récidivant. Ces perfusions sont administrées à la posologie initiale recommandée (20 mg/m^2). 48 heures après la première administration, le patient est hospitalisé pour une détresse respiratoire aiguë, des crachats hémoptoïques, une anurie et une hypertension artérielle nouvelle. Le CT-scanner thoracique montre des infiltrats en verre dépoli des deux côtés. Le liquide de lavage broncho-alvéolaire est hémorragique et stérile. On relève des anomalies biologiques (non préexistantes) : thrombocytes 10 G/l ; hémoglobine 87 g/l ; schistocytes 7‰ ; haptoglobine 0,16 g/l (0,3–2,0) ; LDH 2504 UI/l (135–225) ; créatinine 546 µmol/l ; albuminurie 7,8 g/l. Le patient est rapidement intubé. Une hémofiltration continue est débutée. L'évolution est favorable sur le plan respiratoire permettant une extubation après 5 jours. L'hémofiltration, relayée par une hémodialyse intermittente, est maintenue pendant 3 semaines. Le patient récupère ensuite très progressivement sa fonction rénale jusqu'aux valeurs de base (créatinine env. 100 µmol/l). Les autres examens biologiques reviennent aux valeurs de

base environ 2 semaines après l'admission. Le diagnostic retenu est un syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte sur une hémorragie alvéolaire et une insuffisance rénale aiguë sur microangiopathie thrombotique liés au carfilzomib.

Ce patient a présenté une défaillance respiratoire et une insuffisance rénale aiguë 48 h après l'introduction de carfilzomib. En l'absence d'autre cause évidente, cette séquence chronologique parle fortement en faveur d'un EI du médicament. L'évolution favorable après l'arrêt du carfilzomib est un argument supplémentaire en faveur de son implication.

Le carfilzomib est un inhibiteur de protéasome de 2ème génération admis par Swissmedic en novembre 2015 pour le traitement du myélome multiple récidivant. Des cas de microangiopathie thrombotique (MAT) rénale ont été observés sous carfilzomib dans les essais cliniques et après commercialisation. Ces cas surviennent généralement en début de traitement (jours-semaines). Les signes biologiques de MAT (anémie, hémolyse, schistocytes) peuvent être plus discrets que lors de MAT non médicamenteuse. La prise en charge consiste en un traitement de soutien. Les échanges plasmatiques semblent inefficaces, comme pour la majorité des autres MAT médicamenteuses. L'évolution des cas rapportés est généralement favorable avec réversibilité des troubles quelques semaines après l'arrêt du carfilzomib.

Le mécanisme en cause n'est pas établi, mais l'hypothèse d'un lien avec l'action anti-VEGF du carfilzomib a été avancée. En effet, le carfilzomib inhibe la transcription du VEGF, or ce facteur produit par les podocytes est nécessaire au maintien de l'intégrité de la barrière de filtration glomérulaire.

Le carfilzomib a également été incriminé dans des cas de détresse respiratoire aiguë sur hémorragie alvéolaire, parfois d'évolution fatale.

L'association d'une MAT rénale et d'une hémorragie alvéolaire observée chez un même patient traité par carfilzomib n'a jusqu'ici pas été rapportée. Du fait de l'atteinte simultanée, la question d'un mécanisme pathophysiologique commun ou d'EI en cascade est soulevée : MAT pulmonaire ?, hémorragie alvéolaire favorisée par la thrombopénie sévère sur MAT ?

Ce cas a été transmis au Centre régional de pharmacovigilance par le prescripteur. Ces annonces sont importantes car elles contribuent à mieux caractériser le profil d'EI des médicaments, en particulier lorsque ceux-ci sont nouveaux comme le carfilzomib.

Tessin: la mirtazapine

Syndrome sérotoninergique après monothérapie

Une patiente de 74 ans s'est vu prescrire un traitement par Remeron® (mirtazapine, 15 mg) en raison d'une dépression. Après 36 heures, elle présentait une confusion et était de plus en plus agitée et désorientée. L'examen clinique a révélé une rigidité, notamment dans la région de la nuque, chez une patiente fébrile. Les examens complémentaires visant à déceler une méningite ou encéphalite se sont avérés négatifs. Le diagnostic présumé était celui d'un syndrome sérotoninergique. La mirtazapine a été aussitôt arrêtée et la patiente a été surveillée en soins intensifs. La patiente ne prenait aucun autre médicament sérotoninergique et aucune interaction pharmacocinétique avec les autres médicaments n'a été constatée. En l'espace de 24 heures, l'état général de la patiente s'est progressivement amélioré et elle a pu être transférée dans un service standard. Il s'agissait dans le cas présent d'une déclaration provenant du médecin traitant au CRPV.

La mirtazapine est un antagoniste central des récepteurs α2 présynaptiques qui augmente la transmission noradrénergique et sérotoninergique centrale. Les récepteurs 5-HT_1 sont spéci-

fiquement impliqués dans l'augmentation de l'activité de la sérotonine, vu que la mirtazapine bloque les récepteurs 5-HT_2 et 5-HT_3.

Le syndrome sérotoninergique est un tableau clinique engageant potentiellement le pronostic vital ; il se déclenche suite à une sur-stimulation sérotoninergique centrale. Cliniquement, il se caractérise par une triade classique d'excitation neuromusculaire (myoclonies, hyperréflexie, rigidité), une instabilité du système nerveux autonome, une excitation (hyperthermie, tachycardie) et une altération de la conscience (agitation, confusion). Un syndrome sérotoninergique peut survenir lorsque plusieurs médicaments sérotoninergiques sont administrés concomitamment ou bien, plus rarement, lors d'une monothérapie par substance sérotoninergique. Dans la plupart des cas de syndrome sérotoninergique grave, un inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO) tel que le moclobémide, qui inhibe le métabolisme sérotoninergique, est impliqué.

Dans le cas présent, l'information professionnelle du Remeron® ne faisait, avant cette déclaration, aucune mention de la possibilité de survenue d'un syndrome sérotoninergique sous monothérapie par Remeron®. Cette annonce a contribué à l'adaptation de l'information professionnelle : il a ainsi été ajouté aux expériences post-marketing qu'un syndrome sérotoninergique peut survenir très rarement chez les patients sous monothérapie par Remeron®.

L'essentiel pour la pratique est de bien connaître les médicaments aux effets sérotoninergiques les plus puissants (par ex. certains antidépresseurs, antiémétiques, antalgiques ou certaines drogues) afin d'éviter de les associer, dans la mesure du possible.

Zurich : la phénazone

Derrière des médicaments avec des noms identiques peuvent se cacher différents composants

En présence de troubles migrainoïdes, cette patiente de 39 ans a pris la préparation combinée Migraine-Kranit®, contenant du paracétamol, de la caféine et de la chlorphénamine. Cette préparation a toujours été bien tolérée par la patiente, sans survenue d'événements indésirables. Le médicament n'étant plus disponible en Suisse par la suite, la patiente s'est mise à commander la préparation du même nom à l'étranger. Par la suite, elle a souffert à quatre reprises d'angiœdème survenant après la prise de la substance, avec tuméfaction de la langue et une « inflammation de la cavité buccale ». Le produit importé contenait notamment de la phénazone, un inhibiteur de la synthèse de la prostaglandine, et non pas les constituants originaux, à savoir le paracétamol, la caféine et la chlorphénamine. Il s'agissait dans ce cas de figure d'une déclaration directe de la patiente au Centre régional de pharmacovigilance.

Migraine-Kranit® n'est plus disponible sur le marché suisse. La phénazone est un dérivé de la pyrazolone qui possède des propriétés analgésiques, antipyrétiques et légèrement antiphlogistiques ainsi que spasmolytiques. La phénazone est un inhibiteur de la synthèse de la prostaglandine ainsi qu'un inhibiteur réversible de l'agrégation plaquettaire. Selon l'information professionnelle allemande, un traitement par Migraine-Kranit® contenant de la phénazone peut rarement provoquer des œdèmes avec accumulation de liquide, des inflammations et des tuméfactions de la muqueuse – notamment au niveau de la gorge – des éruptions cutanées, et même des œdèmes angioneurotiques. Le produit Migraine-Kranit®, autrefois disponible en Suisse, contenait cependant des substances tout à fait différentes, à savoir du paracétamol, de la caféine et de la chlorphénamine.

Entre la prise de phénazone et la survenue de l'angiœdème avec inflammation de la cavité buccale, il existe un lien temporel plausible, d'autant plus lorsque les mêmes symptômes surviennent après une nouvelle prise, phénomène appelé « positive rechallenge ».

En 2015, les organes douaniers ont signalé 1134 envois soupçonnés de contenir des médicaments importés illégalement, en provenance de 62 pays différents. En outre, la prise de substances faussement déclarées ou non déclarées est un problème croissant. Dans le cas présent cependant, des produits portant le même nom contiennent des substances différentes.

D'une part, il est déconseillé de commander des médicaments sur internet, d'autre part, ce cas montre de manière saisissante le danger que représentent les différentes substances pouvant se cacher derrière un même nom. Il est également possible qu'au fil du temps, la composition du médicament soit modifiée. Les choses sont compliquées par le fait qu'en Suisse, les emballages des produits ne comportent souvent aucune déclaration de la substance. Il est donc indispensable de consulter la notice d'information du produit pour obtenir ce renseignement. Les soignants, mais également les patients eux-mêmes doivent être particulièrement attentifs aux substances réellement contenues dans les médicaments.

Réglementation et informations cliniques pertinentes en cas d'EI

Les cas présentés ici couvrent le vaste spectre de la pharmacovigilance. Ils vont des réactions dose-dépendantes (calculables) aux réactions indépendantes de la dose (idiosyncrasiques, inattendues). Les facteurs de risque tels que les interactions médicamenteuses (notamment via cytochrome P450 ou glycoprotéine-P) ou une insuffisance d'organe (principalement des troubles de la fonction rénale) peuvent conduire à une exposition accrue aux médicaments et ainsi à un risque accru d'EI. Des facteurs génétiques individuels jouent également un rôle essentiel dans la sensibilité aux médicaments. Les erreurs médicamenteuses de tout type constituent un autre risque potentiel d'EI. Une pharmacothérapie personnalisée, adaptée à chaque individu, améliore la sécurité du médicament et ainsi la sécurité du patient.

Les professionnels de santé ont l'obligation d'annoncer la survenue d'effets indésirables graves ou inconnus jusqu'alors.

En Suisse, en 2002, la Loi sur les produits thérapeutiques (LPTh) a rendu obligatoire l'annonce de certains EI pour le personnel médical (tab. 1). Les professionnels de santé et tous les professionnels qui fabriquent, administrent à titre professionnel ou délivrent des médicaments sont dans l'obligation de notifier à Swissmedic la survenue d'EI graves ou inconnus jusqu'alors (art. 59, al. 3 de la LPTh). La seule suspicion d'un EI sans facteur de causalité évident suffit pour justifier sa déclaration. Des défauts de qualité suspectés – idéalement avec indication du numéro de lot – doivent également être déclarés.

Depuis 2002, Swissmedic travaille dans la pharmacovigilance en collaboration avec les services de pharmacologie clinique des hôpitaux universitaires de Berne, Bâle, Zurich, Genève et Lausanne ainsi que de l'Ente Ospedaliero Cantonale, qui dispose depuis 2015 d'un service de pharmacologie clinique (fig. 1).

Adresses e-mail des centres régionaux de pharmacovigilance :

Bâle : vigilance@usb.ch
Berne : vigilance@insel.ch
Genève : medvig@hcuge.ch
Vaud (Lausanne) : vigil@chuv.ch
Tessin (Lugano) : farmacovigilanza@bluewin.ch; farmacovigilanza.EOC@eoc.ch
Zurich : medi.info@usz.ch

Tableau 1 : effets indésirables (EI) graves et médicalement pertinents.

EI graves
Décès ou engageant le pronostic vital
Hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation nécessaire
Lésion persistante ou causant des troubles pertinents et sur le long terme
Défauts congénitaux chez l'enfant lors de la grossesse
EI médicalement pertinents
Le patient se trouve exposé à un risque majeur
Une intervention est nécessaire pour prévenir une issue plus grave

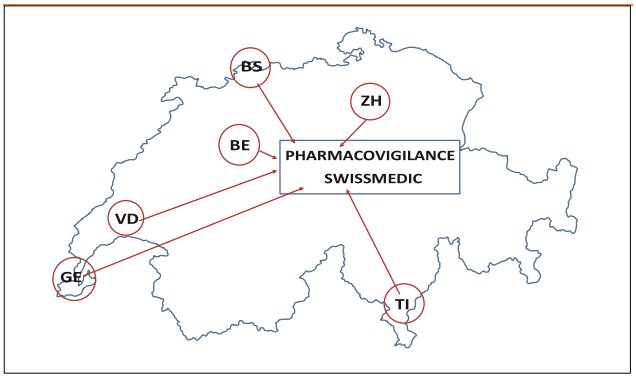


Figure 1 : Les centres régionaux de pharmacovigilance en Suisse.

Parmi les avantages qu'offre le système de déclaration spontanée figurent la surveillance de l'ensemble de la pharmacopée à laquelle est exposée une population substantielle, y compris des groupes de patients spécifiques et vulnérables tels que les enfants, les personnes âgées et les femmes enceintes, la collecte d'événements rares, une observation sur le long terme sans influence sur la prescription pour un investissement financier comparativement faible. Les inconvénients sont notamment la dépendance de la qualité de la déclaration, une perception potentiellement influencée, une difficulté à établir un lien de causalité en cas d'informations lacunaires, ainsi que l'adéquation limitée des données recueillies pour les questions pharmacoépidémiologiques.

Les déclarations d'EI peuvent être rapportées au CRPV par l'annonceur primaire grâce au formulaire Swissmedic ou bien par voie électronique (Electronic Vigilance System, portail d'annonce ElViS) (tous deux sur www.swissmedic.ch/surveillance du marché). Certains CRPV traitent également les déclarations reçues par e-mail, par téléphone ou via le système d'information numérique de l'hôpital. Le CRPV peut alors récupérer les informations complémentaires nécessaires directement dans le dossier du patient. Le temps que doit y consacrer l'annonceur est ainsi minimisé.

Les déclarations doivent rapporter toutes les données disponibles et pertinentes pour l'évaluation de l'EI. Outre le lien temporel entre l'exposition médicamenteuse et l'EI, le déroulement d'un éventuel « dechallenge/rechallenge », le degré de gravité de l'EI ainsi que sa mention dans l'information professionnelle du produit en Suisse, c'est principalement l'évolution clinique et l'« outcome » qui représentent les informations pertinentes (tab. 2).

Tableau 2 : Facteurs d'évaluation des effets indésirables (EI).

Facteurs intrinsèques
Lien temporel
« Dechallenge/rechallenge » avec le médicament (arrêter puis reprendre la substance mise en cause avec réduction/amélioration de l'EI ou réapparition de l'EI)
Exclusion de causes autres
Plausibilité physiopathologique
Présence de facteurs de risque
Preuves spécifiques sur la base de résultats diagnostiques
Facteurs extrinsèques
Information professionnelle suisse (www.swissmedicinfo.ch)
Informations dans les banques de données de pharmacovigilance
Autres banques de données médicales (PubMed, Micromedex ™, Rote Liste, Pharmavista, etc.)

Dans l'évaluation de la causalité (imputability) entre l'exposition au médicament et l'EI, les CRPV utilisent des preuves extrinsèques et intrinsèques analogues aux critères OMS valables internationalement. Ils regroupent la chronologie des événements, la physiopathologie et les facteurs de risque ainsi que la description de l'EI dans l'information professionnelle et/ou la littérature scientifique.

Après l'identification de signalements potentiels, différentes mesures peuvent être prises par les autorités en fonction de la législation (LPTh art. 66) (tab. 3)

Tableau 3 : Mesures prises par les autorités en cas de signalements pertinents pour la sécurité médicamenteuse selon la LPTh art. 66.

Intervenir en cas de non-conformité et fixer un délai approprié au rétablissement de l'état de droit
Suspendre ou révoquer des autorisations
Fermer des établissements
Saisir, garder en dépôt ou détruire des produits thérapeutiques dangereux pour la santé ou non conformes aux prescriptions de la présente loi
Interdire la distribution et la remise de produits thérapeutiques, leur importation et leur exportation ainsi que le commerce à l'étranger de ces produits à partir de la Suisse et ordonner le retrait immédiat du marché de produits thérapeutiques ou la diffusion de recommandations sur la manière de prévenir les dommages

Ce sont justement les EI graves, rares ou peu connus ou inconnus qui doivent être déclarés à l'un des six centres régionaux de pharmacovigilance.

Les déclarations y sont évaluées selon des critères intrinsèques (notamment la chronologie, la physiopathologie et les facteurs de risque) et extrinsèques (description dans l'information professionnelle et la littérature scientifique) et transmises sous forme anonymisée à Swissmedic.

Des mesures réglementaires telles que la documentation et la mention dans l'information professionnelle (version mise à jour sur www.swissmedicinfo.ch) ou d'autres mesures visant à réduire le risque sont mises en œuvre par les autorités si cela s'avère nécessaire.

La communication ouverte sur les thèmes pertinents de la sécurité des médicaments permet de sensibiliser les professionnels et augmente la sécurité du patient, aussi bien à l'échelle individuelle qu'à celle de la communauté dans son ensemble, dans le sens de la « santé publique » (public health).

L'essentiel pour la pratique

- Le système de pharmacovigilance suisse a fait ses preuves, ce qui a été confirmé en 2015 par un renouvellement de contrat avec les mêmes partenaires, entré en vigueur le 1.1.2016 avec de nouveaux engagements.
- La détection d'effets indésirables médicamenteux est essentielle pour garantir la sécurité du médicament pour le patient, pour l'évaluation du rapport bénéfice-risque d'une substance ainsi que pour une pharmacothérapie au service de la santé publique (public health) et tenant compte de la pharmaco-économie.
- Les effets indésirables médicamenteux jusqu'alors inconnus ou graves, tout comme les effets indésirables et les défauts de qualité des médicaments non ou insuffisamment décrits dans l'information professionnelle doivent donc être déclarés à un des six centres régionaux de pharmacovigilance de Suisse, conformément à la législation en vigueur.
- Ces centres examinent les déclarations et les transmettent de façon anonyme à Swissmedic, où des mesures très diverses peuvent être prises afin de réduire les risques.

Remerciements

Les auteurs remercient les collaborateurs des CRPV suivants : Raffaela Bertoli, Laura Andreocchi, Marco Bissig, Enos Bernasconi, Ursula Winterfeld, Alexandra E. Rätz Bravo, Sarah Hofmann

Disclosure statement

Les auteurs indiquent qu'aucun conflit d'intérêt n'est à signaler. Swissmedic a été préalablement informé de la présente publication. Les aspects évoqués reflètent l'avis des auteurs et non pas celui d'une autorité de régulation.

Correspondance

Dr. méd. Stefan Weiler, PhD, MHBA
Facharzt Allgemeine Innere Medizin,
Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
UniversitätsSpital Zürich
CH-8091 Zürich
Stefan.Weiler[at]usz.ch

Références

- Swissmedic-Website: Pharmacovigilance www.swissmedic.ch/marktueberwachung/
- Aktualisierte Schweizer Arzneimittelinformationen: www.swissmedicinfo.ch
- Uppsala Monitoring Centre. VigiBase™ - WHO individual case safety report (ICSR) database system. Available from: https://vigilyze.who-umc.org/

Références complémentaires pour les cas 2 et 4

Cas 2 :

1. Shaikh MF, Baqai TJ, and Tahir H., Acute brachial neuritis following influenza vaccination. BMJ Case Rep, 2012. 2012.
2. Feinberg JH and Radecki J. Parsonage-Turner syndrome. HSS J. 2010;6(2): 199-205.

Cas 4 :

1. Lendvai N, Hilden P, Devlin S, Landau H, Hassoun H, Lesokhin AM, et al. A phase 2 single-center study of carfilzomib 56 mg/m2 with or without low-dose dexamethasone in relapsed multiple myeloma. Blood. 2014;124(6):899-906.
2. Hobeika L, Self SE, Velez JCQ. Renal thrombotic microangiopathy and podocytopathy associated with the use of carfilzomib in a patient with multiple myeloma. BMC Nephrol. 2014;15:156.
3. Sullivan MR, Danilov AV, Lansigan F, Dunbar NM. Carfilzomib associated thrombotic microangiopathy initially treated with therapeutic plasma exchange. J Clin Apher. 2015;30:308-10.
4. Qaqish I, Schlam IM, Chakkera HA, Fonseca R, Adamski J. Carfilzomib: a cause of drug associated thrombotic microangiopathy. Transfus Apher Sci. 2016.
5. Lodhi A, Kumar A, Saqlain MU, Suneja M. Thrombotic microangiopathy associated with proteasome inhibitors. Clin Kidney J. 2015;8(5):632-6.
6. Lataifeh AR, Nusair A. Fatal pulmonary toxicity due to carfilzomib (Kyprolis™). J Oncol Pharm Pract. 2015.
7. Kwong YL. Fatal pulmonary hemorrhage after carfilzomib treatment in multiple myeloma. Ann Hematol 2015;94:1425-6.

Regulatory

Nota bene sur la transmission électronique des annonces de pharmacovigilance

Nous vous rappelons que, depuis le 1er septembre 2016, la transmission par Swissmedic d'annonces d'effets indésirables provenant des centres régionaux de pharmacovigilance aux entreprises concernées a lieu exclusivement **par voie électronique** via le portail (Gateway) ou ElViS. D'autres informations sont disponibles à l'adresse :

Nouveautés concernant annonces électroniques de pharmacovigilance du 18.07.2016

Par ailleurs, les entreprises qui utilisent déjà le portail ou ElViS pour transmettre les annonces à Swissmedic **ne doivent pas soumettre** par courriel ou en pièce jointe ElViS **l'évaluation médicale des cas individuels**. Comme nous l'avons indiqué à plusieurs reprises, l'évaluation médicale doit figurer dans le champ « sender's comment » (commentaires de l'expéditeur) (voir également la publication Vigilance-News Edition 16, mai 2016). Si ce champ ne suffit pas (2000 signes maximum), il est possible de compléter l'évaluation dans le champ « case narrative » (exposé du cas).

Tentatives de suivi des annonces : qu'est-ce qui doit être noté ?

Les informations issues des annonces d'effets indésirables médicamenteux initialement reçues sont généralement incomplètes. L'idéal serait de disposer de données exhaustives concernant tous les cas, mais dans les faits, il est nécessaire de rechercher des renseignements complémentaires concernant certains rapports, tout particulièrement dans le cadre d'annonces spontanées.

Swissmedic part du principe que les titulaires d'autorisation suivent les recommandations du groupe de travail V du CIOMS, résumées ci-après :

1. Dans le cadre de l'optimisation de la valeur du suivi, le premier point à considérer est la détermination des priorités en fonction des annonces.
2. La priorité la plus élevée pour le suivi est accordée aux cas qui sont à la fois graves et inattendus, puis aux cas graves et attendus, et enfin aux cas non graves et inattendus.
3. Pour les cas non graves attendus, aucun suivi n'est recommandé si les quatre critères minimaux habituels pour qu'un cas soit valable sont satisfaits, et si le pays concerné et la source du rapport (médecin, littérature, avocat du patient, etc.) sont connus.
4. Le caractère détaillé des informations à demander dans le cadre du suivi doit être principalement déterminé en fonction des critères de gravité et de prévisibilité du cas (pour plus de détails, voir pages 129–130 du rapport du groupe de travail V du CIOMS).
5. Lorsqu'il s'agit d'un cas grave – et notamment, s'il est également inattendu –, et si l'effet indésirable est encore présent au moment du rapport initial, il est important de poursuivre le suivi jusqu'à ce que l'issue du cas soit déterminée ou que l'état soit stabilisé (p. ex. insuffisance rénale aiguë, avec le patient toujours dialysé). La durée du suivi se détermine de façon individuelle.
6. Tous les efforts doivent être déployés afin d'assurer le suivi dans les 24 heures pour les cas inattendus de décès ou d'événements engageant le pronostic vital.

7. Toute tentative pour obtenir des informations de suivi (qu'elle soit couronnée de succès ou non) devra être documentée dans le dossier relatif au cas.
8. Si la première tentative de suivi par écrit sur un cas grave ou non grave et inattendu n'aboutit pas à une réponse satisfaisante, une deuxième lettre de suivi devra être envoyée, au plus tard quatre semaines après la première lettre.
9. Des accusés de réception doivent être envoyés aux personnes fournissant les informations de suivi et ces dernières doivent recevoir tout feed-back pertinent (p. ex. le fait que la société met actuellement à jour l'information sur le produit).
10. Il faut également envisager d'informer les autorités de surveillance, notamment sur les cas importants, en cas d'échec de toutes les tentatives pour obtenir des informations de suivi. Cela leur permettra de « clore » le cas dans leurs dossiers.

Référence

Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches, Report of CIOMS Working Group V, Genève 2001

Rétrospective statistique 2015

Vigilance des médicaments à usage humain

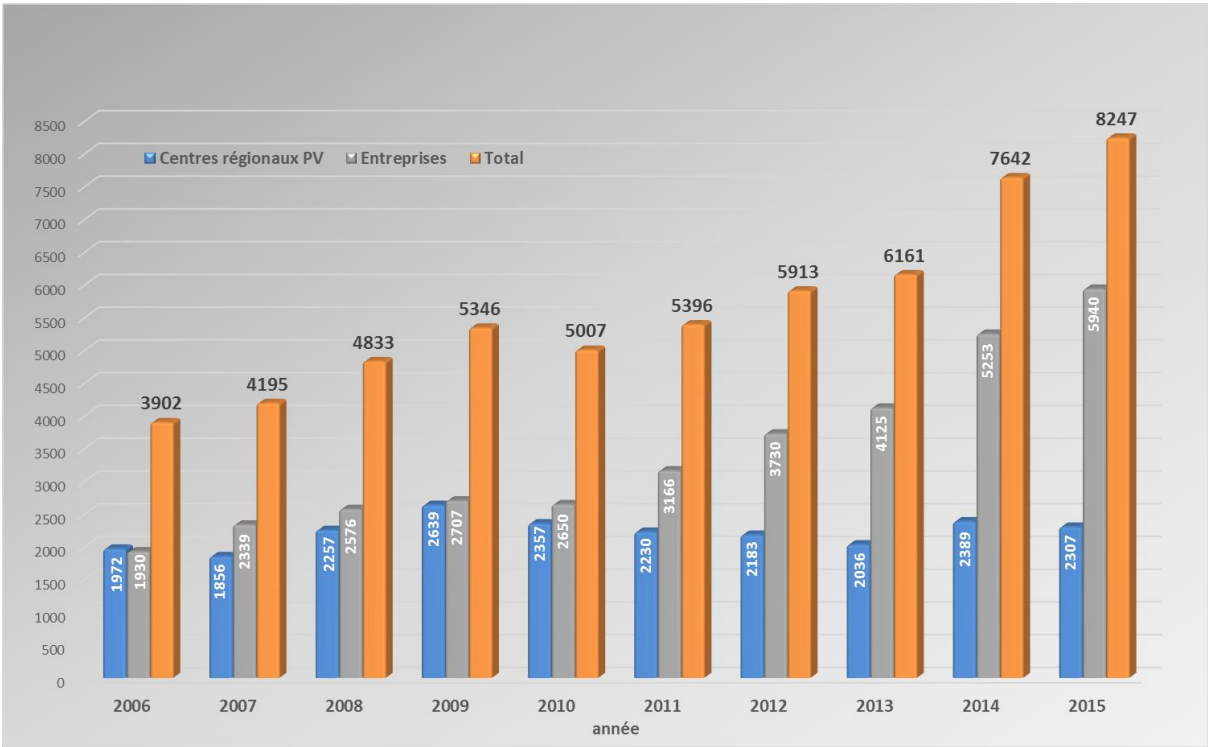
Dans le cadre du réseau de pharmacovigilance, les annonces d'effets indésirables sont évaluées et saisies dans la base de données nationale par six centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) agissant sur mandat de Swissmedic.

Les professionnels dont proviennent ces annonces sont informés de la suite donnée à leur annonce. D'autres rapports d'effets secondaires constatés en Suisse sont transmis à Swissmedic par l'intermédiaire des entreprises pharmaceutiques.

Activités

- Swissmedic a reçu 8247 annonces d'effets indésirables (EI) médicamenteux présumés, dont 2307 lui ont été transmis par les six centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et 5940 provenaient de l'industrie. Comme les années précédentes, le nombre d'annonces reçues a fortement progressé (7,1 %), principalement en raison d'une hausse du nombre d'annonces émises par les entreprises. Le nombre de suivis d'annonce est désormais également recensé, car ce type d'annonces a connu une forte hausse au cours de l'année et engendre une importante charge de travail (2156 annonces de suivi).
- Les annonces d'EI provenant de Suisse ont généré 26 signaux, qui concernaient 87 médicaments et ont nécessité des clarifications approfondies.
- Environ 70 % des annonces faites par des entreprises ont été transmises à Swissmedic par voie électronique, via le portail de pharmacovigilance. Neuf entreprises supplémentaires ont pu être connectées à cet outil en 2015. Selon un dernier bilan établi en janvier 2016, le portail est désormais utilisé par 16 entreprises, qui soumettent toutes un grand nombre d'annonces.
- Mis en service en octobre 2014, le portail d'annonce en ligne ElViS *(Electronic Vigilance System)* permet aux professionnels de la santé de transmettre en ligne les EI observés à un centre régional de pharmacovigilance. Pendant l'année sous revue, Swissmedic a reçu 115 annonces via le portail de la part de professionnels de la santé. Les entreprises pharmaceutiques qui ne sont pas connectées à la base de données de Swissmedic via le portail peuvent aussi utiliser ElViS pour transmettre à Swissmedic leurs annonces par voie électronique. Fin 2015, 62 entreprises étaient connectées à ce système.
- Toutes les annonces d'EI reçues par Swissmedic sont enregistrées et traitées dans la base de données nationale VigiFlow. Toutefois, cette base de données ne satisfait plus totalement aux exigences actuelles d'un outil de pharmacovigilance moderne. Par conséquent, Swissmedic a l'intention de remplacer VigiFlow par un système AERS (Adverse Event Reporting System) actuel début 2018 au plus tard. Un cahier des charges a été établi dans le cadre de ce projet. L'appel d'offres OMC pour la nouvelle base de données a été lancé le 8 décembre 2015.

Tableau 1 : Swissmedic Centre de Pharmacovigilance : fréquence d'annonces, 10 dernières années



Vaccinovigilance

Synthèse des effets indésirables liés à une vaccination annoncés en Suisse

En 2015, Swissmedic a reçu 278 annonces d'effets indésirables présumés liés à une vaccination (AEFI, *adverse events following immunization*) survenus en Suisse, un chiffre pratiquement similaire à celui de 2014 (296 annonces), mais nettement plus élevé que celui de 2013 (138 annonces). Toutefois, on ne peut tirer aucune conclusion claire par rapport au taux d'annonces d'AEFI, car l'on ne dispose pas de données précises concernant le nombre total de vaccins / doses administrés en 2015. Et tout comme en 2014, un nombre significatif d'annonces d'AEFI survenus au cours des années précédentes (80 annonces en 2015 contre 106 en 2014) a été soumis rétrospectivement à Swissmedic en 2015 et a donc été pris en considération dans cette évaluation. Cependant, aucun nouveau signal de sécurité n'a été émis à la suite de ces annonces rétrospectives reçues en 2015. Quant à l'institut, il continue à encourager la soumission d'annonces spontanées d'AEFI de qualité optimale, car elles permettent de détecter précocement les nouveaux signaux de sécurité. Et depuis 2010, les questions importantes liées à la sécurité des vaccins sont débattues et évaluées par les experts du *HMEC (Human Medicines Expert Committee)* de Swissmedic. Le cas échéant, une augmentation du taux d'annonces d'AEFI suivie d'une évaluation scientifique des cas pertinents peut déclencher des mesures visant à minimiser les risques afin de garantir la sécurité de la vaccination.

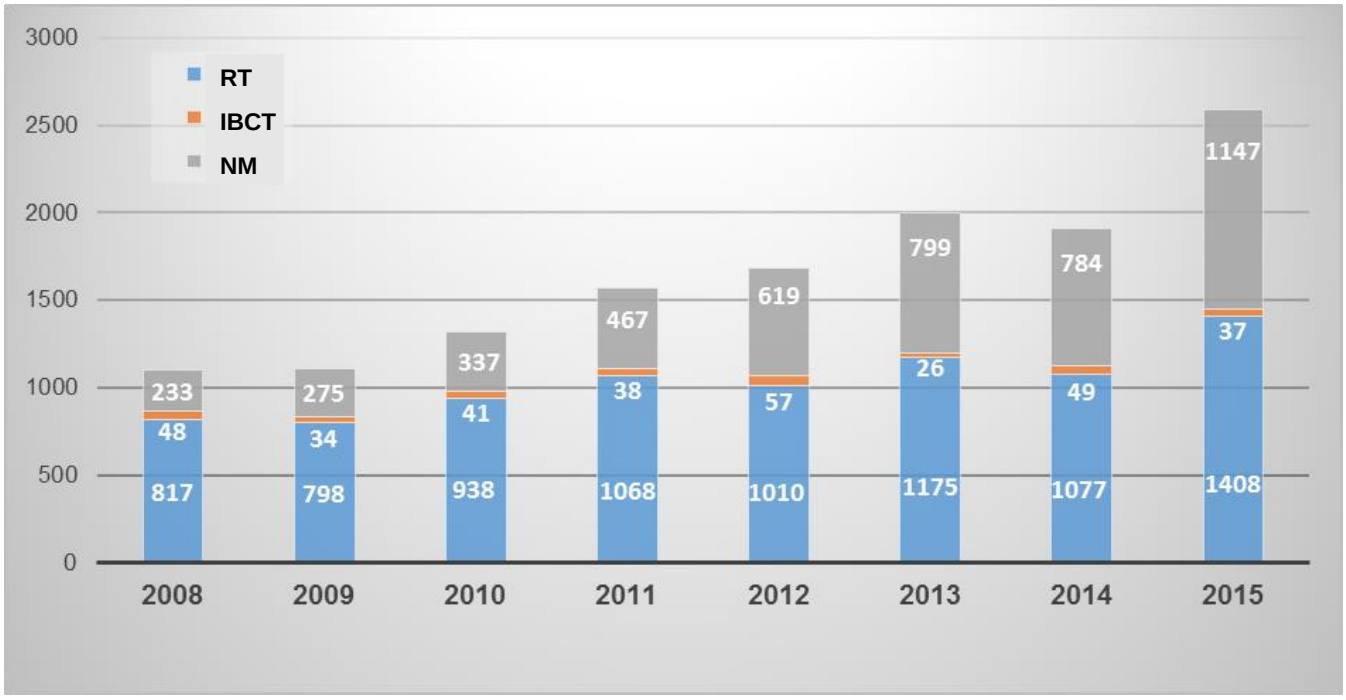
Lien : Synthèse des effets indésirables liés à une vaccination annoncés en Suisse en 2015

Hémovigilance

Chiffres actuels et informations importantes pour la sécurité transfusionnelle en Suisse

Le système d'annonces d'hémovigilance a pour objet de recenser d'une part, les incidents qui se produisent lors de la fabrication et de l'administration de composants sanguins, et d'autre part, les réactions indésirables graves survenant chez des donneurs ou des receveurs de composants sanguins. Les données recueillies permettent la prise de mesures ciblées visant à améliorer la sécurité lors de l'utilisation de sang et de produits sanguins labiles. Le nombre d'annonces de réactions transfusionnelles et de quasi-erreurs transfusionnelles (« near miss ») s'est fortement accru en 2015 (cf. graphique 1). Ce fait n'est cependant pas imputable à une détérioration de la qualité dans les hôpitaux mais, bien au contraire, à une meilleure prise de conscience de l'importance de la qualité et à une amélioration du comportement par rapport aux annonces.

Graphique 1 : évolution dans le temps du nombre d'incidents annoncés (2008–2015)



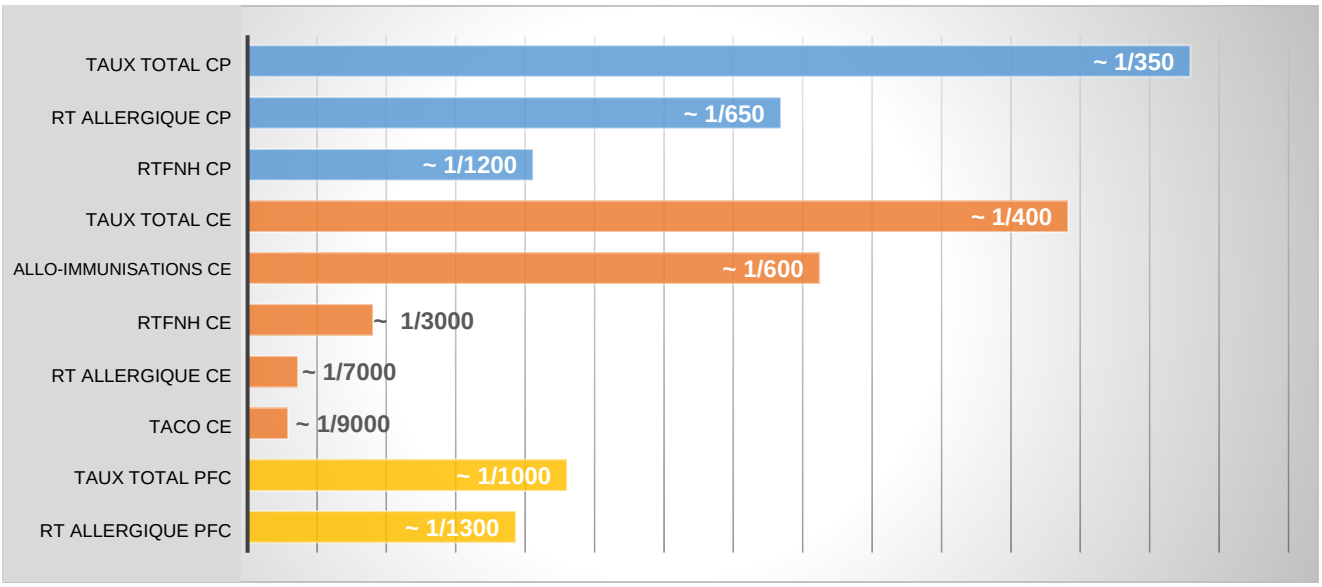
RT = réaction transfusionnelle
IBCT = *incorrect blood component transfused* (transfusion erronée ou erreur transfusionnelle)
NM = *near miss* (quasi-erreur transfusionnelle)

Le **graphique 1** présente le nombre d'incidents annoncés en comparaison avec les années précédentes. L'augmentation est due à une meilleure conformité à l'obligation d'annoncer et non à un risque accru de réactions transfusionnelles. De même, le nombre croissant de quasi-erreurs transfusionnelles ne découle pas d'un risque plus élevé d'erreurs dans les processus de transfusion ; le nombre de transfusions erronées ayant effectivement eu lieu n'a pas augmenté.

Réactions transfusionnelles par produit

Les trois produits sanguins labiles que sont les concentrés érythrocytaires (CE), les concentrés plaquettaires (CP) et le plasma (PFC = plasma frais congelé) sont liés à des probabilités différentes de survenue de réactions transfusionnelles (graphique 2).

Graphique 2 : taux d'annonces par produit en 2015



CE = concentrés érythrocytaires, **CP** = concentrés plaquettaires, **PFC** = plasma frais congelé,
RT = réaction transfusionnelle, **RTFNH** = réaction transfusionnelle fébrile non hémolytique,
TACO = *Transfusion Associated Circulatory Overload* (surcharge volémique associée à une transfusion).

Le **graphique 2** présente les taux d'annonces spécifiques à chaque produit. Tandis que les réactions allergiques représentent la cause (de loin) la plus élevée d'annonces pour le plasma, leur taux est faible pour les CE. Par ailleurs, les surcharges volémiques sont principalement observées avec les CE. En ce qui concerne les CP, une bonne moitié des réactions est de nature allergique.

Le rapport annuel 2015 Hémovigilance se penche également sur :

- le danger parfois sous-estimé de surcharge volémique par des globules rouges ;
- l'évaluation très suivie au plan international du procédé d'inactivation des agents pathogènes dans les concentrés plaquettaires en Suisse ;
- les mesures de protection et les nouveautés dans le domaine des maladies infectieuses transmissibles par transfusion.

Lien : Hémovigilance Rapport Annuel 2015

Vigilance des médicaments vétérinaires

Annonces relatives à des médicaments à usage vétérinaire autorisés par Swissmedic

En 2015, 292 annonces ont été enregistrées, soit une augmentation de près de 9 % par rapport à l'année 2014 (268 annonces). Comme pour les années précédentes, la majorité des annonces ont été soumises par les distributeurs (206 annonces, 70,5 % du nombre total), et il y a eu 40 annonces (13,7 %) transmises directement par les vétérinaires praticiens. Par ailleurs, 42 annonces ont été enregistrées dans le cadre de conseils de *Tox Info Suisse*, puis transmises à Swissmedic (14,4 %) et les quatre dernières annonces ont émané d'instances administratives ou de propriétaires d'animaux. La répartition des annonces par espèces animales à traiter est comparable à celle observée les années précédentes : des effets indésirables ont été signalés le plus fréquemment chez des chiens (198 annonces) et chez des chats (42 annonces). Les petits animaux forment ainsi le groupe le plus concerné, avec 85 % des annonces. Les systèmes d'annonces à l'étranger mettent en évidence un modèle comparable : en 2014, plus de 83 % des 5592 annonces en Grande-Bretagne[1], et environ 77 % des 1062 annonces en Allemagne[2] concernaient des petits animaux. Par ordre décroissant de fréquence, les autres annonces soumises concernaient les bovins ou les veaux (31 annonces, 10,6 %) ainsi que les chevaux (8 annonces, 2,7 %). Pour toutes les autres espèces animales, moins de cinq annonces ont été reçues. Enfin, cinq annonces concernant des réactions survenues chez des personnes ayant utilisé des médicaments à usage vétérinaire pour leurs animaux ont été soumises. Dans trois cas, il s'agissait de réactions allergiques, de type conjonctivite, asthme ou dyspnée, qui sont survenues chez les utilisateurs après avoir traité leurs animaux par des antiparasitaires. Une annonce a porté sur une altération de la couleur de la peau de la main après utilisation d'un spray contenant un colorant (!), et un propriétaire d'animal s'est plaint de saignements de nez après avoir mis un collier à son chien. Jusqu'alors, une telle réaction n'avait jamais été décrite et aucun lien de causalité avec le produit utilisé n'a pu être établi.

Le tableau 1 présente les annonces reçues, classées par code ATCvet, avec une répartition spécifique pour le chien et le chat. Comme lors des années précédentes[3], des effets indésirables liés à des antiparasitaires ont été le plus souvent rapportés (161 annonces, 55,1 %). Par ordre décroissant de fréquence, il s'agissait ensuite d'annonces liées à des anti-inflammatoires non stéroïdiens (26 annonces, 8,9 %) et des anti-infectieux (24 annonces, 8,2 %). Pour tous les autres groupes de principes actifs, moins de 15 annonces ont été reçues (5 % du total).

En 2015, *Tox Info Suisse* a traité 38 396 demandes, dont 1786 concernant des animaux. Conformément à un accord contractuel, 93 cas d'animaux exposés à des médicaments vétérinaires ont été transmis à Swissmedic. Ces cas portaient le plus souvent sur des antiparasitaires, des anti-inflammatoires et des anti-infectieux. En raison de données parfois manquantes, seuls 42 des cas transmis ont répondu aux critères minimaux pour être consignés dans la base de données. 73,8 % (31) de ces cas concernaient l'ingestion accidentelle de comprimés, le plus souvent d'anti-inflammatoires, par des chiens, mais aussi par quatre chats, et la plupart du temps, en surdosage. Ainsi, un chien de 22 kg de race inconnue a avalé entre 7 et 10 comprimés de carprofène à 100 mg, ce qui correspond à une dose 8 à 11 fois plus élevée que celle recommandée. De telles prises accidentelles sont fortement favorisées par l'adjonction de substances aromatisantes dans les comprimés[4]. Un

[1] Davis G, Cooles S, Diesel G, Blenkinsop J. Summary of suspected adverse events, 2014. Vet. Rec. 2016, 178: 187–189.
[2] Von Krüger X., Ibrahim C.: Pharmakovigilanzreport Tierarzneimittel 2014. Dtsch Tierärzteblatt. 2015, 2015 (05): 662-669.
[3] Müntener C., Bruckner L., Kupper J., Althaus FR., Schäublin M.: Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2012. Schweiz. Arch. Tierheilk. 2015, 155: 613-620.
[4] Köppen M.: Nur eine Frage des Geschmacks? Aromatisierte Tierarzneimittel. Dtsch. Tierärzteblatt. 2014, 9: 1242-1248.

avertissement correspondant figure dans les informations sur le médicament de tous les produits concernés. La plupart des animaux étaient asymptomatiques au moment des conseils prodigués par *Tox Info Suisse* ou avaient déjà vomi les comprimés, de sorte qu'aucune information complémentaire concernant la suite des événements n'a pu être obtenue dans la majorité des cas.

Pour 62 annonces (21,2 % du total), un lien clair a pu être établi entre l'utilisation d'un produit et la réaction annoncée, alors que pour 107 cas (40,8 %), on a pu au moins identifier une autre cause possible (causalité « possible ») et pour 12 cas, un lien entre le produit et la réaction indésirable a pu être définitivement exclu. Pour les 111 cas restants (42,4 %), les informations étaient insuffisantes pour pouvoir déterminer avec certitude la causalité.

Au cours de l'année, huit signaux au total ont été identifiés : cinq dans le cadre de rapports périodiques sur la sécurité (*Periodic Safety Update Reports*, PSUR), un dans le cadre des annonces reçues en Suisse et les deux derniers suite à des vérifications internes. L'information sur le médicament a été adaptée pour tous les produits concernés.

Tableau 1

Groupe de médicaments selon le système ATCvet		Nombre d'annonces (% du nombre total)					
		Toutes les espèces		chien		chat	
QA:	Tractus gastro-intestinal	9	(3,0%)	2	(1,0%)	1	(2,4%)
QB:	Sang et organes hématopoïétiques	4	(1,4%)	0		0	
QC:	Système cardiovasculaire	10	(3,4%)	7	(3,5%)	3	(7,1%)
QD:	Produits à usage dermatologique	4	(1,4%)	3	(1,5%)	0	
QG:	Système urogénital, hormones sexuelles	3	(1,0%)	2	(1,0%)	1	(2,4%)
QH:	Préparations systémiques hormonales (hormones sexuelles et dérivés d'insuline exclus)	16	(5,5%)	10	(5,1%)	5	(11,9%)
QJ:	Anti-infectieux	24	(8,2%)	5	(2,5%)	3	(7,1%)
QL:	Antinéoplasiques et agents immunomodulants	8	(2,7%)	6	(3,0%)	2	(4,8%)
QM:	Système musculo-squelettique	26	(8,9%)	21	(10,6%)	3	(7,1%)
QN:	Système nerveux	15	(5,1%)	6	(3,0%)	2	(4,8%)
QP:	Produits antiparasitaires	161	(55,1%)	130	(65,7%)	17	(40,5%)
QS:	Organes sensoriels	4	(1,4%)	4	(2,0%)	0	
QV:	Divers	1	(0,3%)	1	(0,5%)	0	
«QZ»:	Préparations reconverties	6	(2,0%)	1	(0,5%)	5	(11,9%)
Produits enregistrés auprès de l'ALP, produits de soin pour animaux, etc.		1	(0,3%)	0		0	
Total		**292**		**198**		**42**	

Répartition des effets indésirables annoncés en 2015 classés selon le code ATCvet avec présentation spécifique pour les chiens et les chats. Le code QZ fictif permet de grouper spécifiquement les annonces d'EI survenus avec des préparations reconverties (c'est-à-dire utilisées chez une espèce animale et/ou dans une indication qui ne sont pas autorisées).

Informations sur le site web de Swissmedic

Communiqués relatifs à la sécurité des médicaments

- 01.11.2016
  HPC – Virus de l'hépatite E
  On observe en Europe des cas autochtones d'infection par le virus de l'hépatite E (VHE) par les aliments et, plus rarement, des contaminations par transfusion sanguine.
- 12.10.2016
  HPC – Valproate (Depakine®, Depakine Chrono®, Valproate Chrono Zentiva®, Orfiril®, Valproat Chrono Desitin®, Valproat Sandoz®, Convulex®)
  Risques pendant la grossesse – distribution d'une carte patiente
- 23.09.2016
  DHPC – Tarceva® (ERLOTINIB)
  Le traitement d'entretien de première ligne des patients présentant des tumeurs sans mutations activatrices de l'EGFR ne procure aucun bénéfice – restriction de l'indication.
- 20.09.2016
  DHPC – TYSABRI® (Natalizumab)
  Risque de LEMP (leucoencéphalopathie multifocale progressive). Mise à jour des mesures préventives
- 16.09.2016
  DHPC – Adempas® (Riociguat)
  Augmentation du risque de mortalité chez des patients atteints d'hypertension pulmonaire associée à une pneumonie interstitielle idiopathique (HTP-PII) : nouvelle contre-indication
- 31.08.2016
  DHPC – Trasylol® (aprotinine)
  Limitation de l'indication et nouvelles informations de sécurité en vue de la levée de la suspension
- 17.08.2016
  DHPC – inhibiteurs de la tyrosine kinase ciblant la BCR-ABL Bosutinib (Bosulif®), Dasatinib (Sprycel®), Imatinib (Glivec®, Glivec® GIST, Imatinib Sandoz, Imatinib-Teva®, Imatinib Zentiva®), Nilotinib (Tasigna®), Ponatinib (Iclusig®)
  Risque potentiel de réactivation du virus
- 09.08.2016
  DHPC – Erivedge® (vismodégib)
  Risque de soudure prématurée des cartilages de croissance épiphysaires lors de l'utilisation d'Erivedge® avant la fin de la maturation squelettique
- 29.07.2016
  DHCP - Trobalt® (rétigabine)
  Suspension de la distribution dans le monde-entier
- 27.07.2016 voir aussi mise à jour du 03.08.2016
  DHPC - Remeron® (Mirtazapine)
  Risque de rhabdomyolyse pour des médicaments contenant de la mirtazapine

- 21.07.2016
  DHPC – Méthotrexate à faible dose en cas de polyarthrite rhumatoïde et de psoriasis
  UNE SEULE ADMINISTRATION/PRISE PAR SEMAINE
  Mesures de prévention des surdosages accidentels dus à une administration/prise quotidienne
- 18.07.2016
  DHPC – Blincyto® (Blinatumomab)
  Risque de pancréatite
- 29.06.2016
  HPC - infliximab (Remicade® et les biosimilaires de l'infliximab: Inflectra®, Remsima®)
  Risque de cancers du col utérin chez les patientes atteintes de polyarthrite rhumatoïde (PAR) traitées avec l'infliximab
- 10.06.2016
  DHCP – Gilenya®: Cas isolés de LEMP chez patients atteints de SEP
  Informations concernant la surveillance de la NFS

Communications

- 11.10.2016
  Inauguration de la rencontre internationale des autorités de contrôle des produits thérapeutiques d'Interlaken: Swissmedic et son homologue britannique conviennent de renforcer leur collaboration
  Monsieur le Conseiller fédéral Alain Berset a inauguré ce jour à Interlaken la rencontre internationale des responsables des autorités de contrôle des produits thérapeutiques.
- 21.09.2016
  Hémovigilance Rapport 2015
  Chiffres actuels et informations pour la sécurité transfusionnelle en Suisse
- 13.09.2016
  GlucaGen® Novo Nordisk Hypo-Kit: Information importante
  Retrait de lot préventif des lots FS6X327 et FS6X986
- 12.08.2016
  Publicité pour les médicaments : Nouvelle pratique en matière de contrôle préalable
  Date d'entrée en vigueur : 1er janvier 2017
- 03.08.2016
  Thromboembolies veineuses sous contraceptifs oraux combinés – chiffres actualisés
  La liste « Contraceptifs hormonaux et thromboembolies veineuses : annonces spontanées en Suisse » (état au 30.06.2016) a été mise à jour.
- 20.07.2016
  Extension du portail de cyberadministration (eGovernment) Swissmedic
  Les utilisateurs enregistrés et autorisés travaillant pour le compte d'entreprises titulaires d'autorisations d'exploitation pourront communiquer et échanger des documents avec Swissmedic en grande partie par voie électronique, c'est-à-dire sans papier.

- 18.07.2016
  Nouveautés concernant les annonces électroniques de pharmacovigilance
  Depuis le début du mois d`octobre 2014, les professionnels de santé et les entreprises pharmaceutiques peuvent annoncer directement sur Internet les cas suspectés d'effets indésirables de médicaments.
- 08.07.2016 voir aussi mise à jour du 22.07.2016 et du 18.08.2016
  Rappel des gants de soin à usage unique «SINAQUA™ Dermal Glove» en raison d'un risque de contamination bactérienne
- 04.07.2016
  Réunion de l'ICH à Lisbonne (Portugal) du 11 au 16 juin 2016
  L'International Council for Harmonisation (ICH) s'est réuni du 11 au 16 juin 2016 à Lisbonne (Portugal).
- 01.07.2016
  Entrée en vigueur du Supplément 8.8 de la Pharmacopée Européenne
  Le Conseil de l'institut a fixé l'entrée en vigueur du Supplément 8.8 de la Pharmacopée Européenne au 1er juillet 2016.
- 28.06.2016
  Fin du plan de mesures contre les thérapies illégales à base de cellules fraîches
  Bilan au terme de cette action
- 23.06.2016
  Changement de pratique par rapport aux indications cosmétiques
- 09.06.2016
  Semaine d'action «PANGEA»: Stagnation des importations illégales de médicaments en Suisse
  Communiqué de presse
- 03.06.2016
  Le nouveau rapport d'activités de Swissmedic est arrivé
  Le nouveau rapport d'activités de Swissmedic : 90 pages pour résumer le travail accompli par 424 personnes pendant toute une année.
- 30.05.2016
  Enquête pour le programme de révision des monographies de préparations de la Pharmacopoea Helvetica 11

La liste complète se trouve à l'adresse suivante : www.swissmedic.ch/updates.