

Mise en service des nouveaux numéros de téléphone !

Swissmedic est en plus atteignable en composant l'indicatif 058 dès maintenant.

→ Détails v. dernière page

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

Le formulaire d'EI peut être rempli électroniquement :

[Annonce d'effets indésirables suspectés d'un médicament \(EI\)](#)

Contact

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

eva.eyal@swissmedic.ch

et/ou

helena.bill@swissmedic.ch

Contenu

Editorial.....	1
Flash: Signaux de sécurité des médicaments	3
Dompéridone.....	3
Annonces d'EI liés à l'isotrétinoïne (voie orale).....	4
Priapisme et méthylphénidate	7
Regulatory	10
MedDRA.....	10
EIViS portail de vigilance électronique.....	10
Etudes cliniques avec des dispositifs médicaux.....	11
Informations sur le site web de Swissmedic.....	13

Editorial

Chère lectrice, cher lecteur,

La question du rôle joué par les patients et leurs proches dans le recueil des effets indésirables (EI) de médicaments se pose régulièrement. Influencé par les médias et ayant une approche beaucoup plus consciente de la santé et de la maladie que les générations précédentes, le patient d'aujourd'hui souhaite participer à la découverte de traitements. Les questions relatives aux effets indésirables potentiels, aux interactions avec d'autres médicaments ou aliments, mais aussi aux possibles mesures de précaution à respecter entrent naturellement dans ce cadre.

Par ailleurs, les patients sont aussi davantage sensibilisés lorsqu'un EI apparaît. Dans ce cas, ils peuvent s'adresser directement à un centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et/ou informer leur médecin. Les professionnels de la médecine sont tenus d'annoncer les EI des médicaments en spécifiant certaines données à Swissmedic (via les CRPV). Afin de faciliter le processus d'annonce et la communication entre les professionnels, Swissmedic et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché, l'institut lance différents outils tels qu'EIVis, MedDRA, etc. (voir les articles de la rubrique « Regulatory »).

Swissmedic rend directement compte des risques de sécurité de certains médicaments et principes actifs en publiant des informations sur son site web. Les « Communiqués relatifs à la sécurité des médicaments » sont d'ailleurs encore davantage mis au premier plan sur le site Internet remanié de l'institut. De plus, les Vigilance-News fournissent des états des lieux périodiques (isotrétinoïne) et des rapports de signaux de sécurité (dompéridone et méthylphénidate).

Au vu de l'importance croissante de l'emploi de dispositifs médicaux (en association ou non avec un principe actif pharmaceutique) et des événements indésirables qui en résultent dans la pratique médicale quotidienne, ce thème sera également traité dans les Vigilance-News.

Nous nous ferons un plaisir de recevoir vos suggestions et commentaires sur cette édition des Vigilance-News à l'adresse vigilance@swissmedic.ch. Nous vous souhaitons une agréable lecture.

La rédaction

La rédaction :

Eva Eyal, Thomas Munz,
Thomas Schochat, Helena Bill

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

Flash: Signaux de sécurité des médicaments

Dompéridone – Allongement de l'intervalle QT et troubles associés du rythme cardiaque

Résumé des mesures de précaution :

- Poser l'indication avec soin
- Dose efficace la plus faible possible, traitement de courte durée
- A ne pas employer en association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou avec des substances allongeant l'intervalle QT (ex : antimycosiques azolés et érythromycine présentant ces mêmes effets !)
- Éviter d'utiliser la dompéridone en cas de troubles cardiaques acquis ou congénitaux prédisposants (ex. : intervalle QT long, bradycardie, insuffisance cardiaque sévère, ...)
- Prêter attention aux troubles électrolytiques (hypokaliémie notamment)
- Contre-indication en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère

Contexte

Les formes orales de la dompéridone sont autorisées en Suisse depuis 1979. Les indications sont larges. Elles comportent en effet des « manifestations dyspeptiques » dues soit à un reflux gastro-œsophagien soit à une vidange gastrique ralentie, ainsi que des nausées et vomissements d'origine diverse. L'indication du Motilium® lingual Gastrosan®, préparation vendue obligatoirement en pharmacie, est limitée aux manifestations dyspeptiques. Les comprimés pelliculés et linguaux orodispersibles, la suspension et les suppositoires de Motilium® sont aussi autorisés en cas de nausées et vomissements. La dompéridone est un antago-

niste de la dopamine chimiquement apparenté aux butyrophénones ; son action est imputée aux propriétés gastrokinétiques périphériques et à l'influence de la zone gâchette (« *trigger-zone* ») constituée par les chémorécepteurs centraux. Cette dernière est située à l'extérieur de la barrière hémato-encéphalique ; la substance ne passant cette barrière que dans une faible mesure, des effets extrapyramidaux marqués ou des effets psychiques sont improbables.

Allongement de l'intervalle QT

Peu après la mise sur le marché de la forme parentérale, il a été reconnu que l'emploi de la substance en association avec d'autres antagonistes de la dopamine présentait un risque d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme associés pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Cette forme galénique a été retirée du marché à l'échelle internationale en 1985. Il a fallu plus de temps pour établir avec certitude, à partir d'annonces spontanées provenant notamment du Canada, qu'il existait aussi un potentiel – nettement plus faible – d'apparition de tels effets indésirables avec les formes orales.

Les éléments importants à retenir (qui sont aussi souvent applicables à d'autres principes actifs présentant ce risque) sont les suivants :

- **Métabolisme dépendant des enzymes CYP** : CYP3A4 : N-désalkylation ; CYP1A2, 2E1 et 3A4 : hydroxylation aromatique et important **effet de premier passage** – la biodisponibilité orale est de 15%. Si le métabolisme est bloqué lors du premier passage par du kétoconazole par exemple, l'aire sous la courbe (AUC) s'accroît d'un facteur 3,5. L'intervalle QTc s'allonge toutefois de moins de 10 ms. → **Interactions pharmacocinétiques**

- **Interactions pharmacodynamiques** avec les médicaments prolongeant l'intervalle QT
- **Affections cardiaques** acquises et congénitales **prédisposantes**
- **Troubles électrolytiques**

Mesures réglementaires

Swissmedic a été l'une des premières autorités ayant exigé la publication d'une mise en garde, si bien que l'information professionnelle mentionne ce problème depuis 2005 déjà. Les résultats d'études épidémiologiques ont ensuite révélé l'existence d'une augmentation faible, mais significative, du risque de mort subite d'origine cardiaque sous dompéridone. En 2011, les mises en garde étaient renforcées, notamment dans l'Union européenne (UE) et au Canada, mais aussi en Suisse – la substance n'étant pas autorisée aux États-Unis. En février 2014, un article paru dans la revue française « La Revue Prescrire » critiquait notamment la (trop) large utilisation de la dompéridone en France et sa fréquente prescription avec des médicaments présentant un potentiel d'interaction. Dernier point, mais pas des moindres : les auteurs évaluaient le nombre de décès supplémentaires liés à la dompéridone en se basant sur une extrapolation. Le 7 mars 2014, le *Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC)* de l'UE recommandait la mise en place de restrictions supplémentaires concernant particulièrement les indications (restriction aux symptômes de type nausées et vomissements), la dose maximale chez l'enfant et l'adulte, le dosage du produit, la durée du traitement et l'ajout de nouvelles contre-indications (qui figuraient jusqu'alors en grande partie parmi les mises en garde). Le *Groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées – médicaments à usage humain (CMDh)* compétent de l'UE n'ayant pas approuvé ces restrictions à l'unanimité, une décision de la Commission est attendue au cours de l'été. Swissmedic la prendra en consi-

dération pour déterminer les mesures complémentaires nécessaires en Suisse.

Annonces en Suisse (état : mars 2014)

Depuis sa création en 1989, la base de données nationale comprend seulement au total quatre annonces d'allongement de l'intervalle QT, de troubles du rythme ventriculaire et d'autres manifestations comme la mort subite (*sudden death*) secondaires à la prise de formes orales de dompéridone. D'autres facteurs tels que maladies sous-jacentes invalidantes, facteurs de risque et prise d'autres médicaments (tels que l'amiodarone) peuvent être au premier plan. Le nombre d'annonces dans lesquelles la dompéridone est impliquée, mais n'est pas présumée être le médicament responsable de l'événement (*concomitant drug*) – comme en cas de *torsades de pointes* observées lors d'un surdosage de méthadone ou de l'emploi de cytostatiques cardiotoxiques en association avec la dompéridone – est plus élevé. D'une manière générale, la concomitance de plusieurs facteurs prédisposants semble donc être un facteur décisif d'apparition de complications sévères.

Annonces spontanées d'effets indésirables (EI) liés à la prise d'isotrétinoïne* par voie orale – mise à jour du nombre de cas signalés en Suisse

Swissmedic souhaite donner une vue d'ensemble actualisée des annonces d'EI liés à la prise d'isotrétinoïne par voie orale qui ont été enregistrées dans la base de données nationale de pharmacovigilance entre le 1^{er} octobre 2012 et le 28 février 2014. Il sera mis l'accent sur les troubles psychiatriques, sur les réactions cutanées et hépatiques graves ainsi que sur les expositions pendant la grossesse (voir également les Vigilance-News de décembre 2010, décembre 2011 et décembre 2012).

Il est très important d'être tout particulièrement attentif aux signes éventuels de dépression et/ou de symptômes similaires afin de pouvoir les déceler de façon précoce et de débiter un traitement approprié.

Au vu du potentiel tératogène élevé de l'isotrétinoïne, les mesures de précaution doivent être strictement respectées chez les femmes en âge de procréer.

Les prescriptions de préparations orales à base d'isotrétinoïne aux femmes en âge de procréer doivent être limitée à 30 jours de traitement, la poursuite du traitement nécessitant une nouvelle ordonnance.

Lesdites préparations sont toutes classées dans la catégorie de délivrance A : remise sur ordonnance médicale non renouvelable.

Les préparations orales à base d'isotrétinoïne sont autorisées en Suisse pour le traitement des formes sévères d'acné (par exemple acné nodularis, acné conglobata ou acné risquant de laisser des cicatrices permanentes), s'étant révélées résistantes à des cycles thérapeutiques standard adéquats avec des antibiotiques systémiques et un traitement topique.

La grossesse ou une possibilité de grossesse constitue une contre-indication absolue à un traitement par l'isotrétinoïne, car il existe un risque important de malformations extrêmement sérieuses et graves pour le fœtus.

La bonne efficacité des produits est contrebalancée par un potentiel sérieux d'effets secondaires. C'est pourquoi les autres mises en garde et précautions mentionnées dans l'information professionnelle doivent également être strictement respectées.

La pharmacovigilance est principalement axée sur les réactions cutanées et hépatiques sévères, les troubles psychiatriques et l'exposition pendant la grossesse.

Le profil global et la répartition entre les différentes classes d'organes des EI signalés en

Suisse concernant l'isotrétinoïne n'ont pas changé significativement depuis la dernière édition des Vigilance-News de décembre 2012. Entre le 1^{er} octobre 2012 et le 28 février 2014, Swissmedic a reçu en totalité 24 rapports d'EI, ce qui est conforme à la fréquence d'annonce habituelle.

Troubles psychiatriques

Au total, six annonces concernant cette classe d'organes ont été reçues pendant la période étudiée. Parmi elles, l'une portait sur une tentative de suicide, mais aucune ne faisait état d'un suicide. Ainsi, le nombre cumulé d'annonces depuis la dernière publication dans les Vigilance-News de décembre 2012 concernant l'isotrétinoïne par voie orale est de 12 pour les tentatives de suicide et reste inchangé à 21 pour les suicides.

Une annonce concernait une crise dépressive aiguë chez une patiente dont la dépression était auparavant bien contrôlée. Dans ce cas, un lien temporel étroit entre la prise du médicament et une amélioration des symptômes après l'arrêt du traitement par l'isotrétinoïne a été constaté.

Six mois après le début d'un nouveau traitement par l'isotrétinoïne, un patient a présenté une dépression qui a imposé son hospitalisation et l'arrêt de la prise d'isotrétinoïne. Le patient s'est complètement rétabli.

Enfin, un cas clinique complexe a été signalé à l'institut, décrivant l'apparition d'une dépression, une tentative de suicide, une réaction schizophrénique et des troubles obsessionnels compulsifs, mais seulement six mois après l'arrêt du traitement par l'isotrétinoïne.

Il est notamment important que les médecins prennent garde aux éventuels signes de dépression et/ou à des symptômes similaires afin de pouvoir les déceler suffisamment tôt, en particulier chez des patients qui ont déjà présenté des troubles psychiatriques dans le passé.

Il reste par ailleurs essentiel d'attirer également l'attention des patients et de leurs proches sur

le fait que des fluctuations de l'humeur pouvant aller jusqu'à la dépression peuvent survenir et qu'ils doivent alors être signalés immédiatement au professionnel en charge du traitement (voir chapitre « Annonce d'effets indésirables »).

Rares réactions cutanées graves

Au cours de la période susmentionnée, Swissmedic a reçu au total deux annonces (hyperhidrose) concernant cette classe d'organes. Une « sudation accrue » est décrite comme étant un effet indésirable très rare dans l'information sur le médicament. Aucun autre nouveau cas n'a été signalé pour cette classe d'organes. Le nombre cumulé d'annonces de réactions cutanées graves reste donc égal à trois.

Réactions hépatiques graves

Aucune nouvelle annonce de ce type n'a été enregistrée au cours de la période étudiée.

Exposition pendant la grossesse

L'isotrétinoïne est un médicament tératogène et est donc contre-indiquée chez les femmes en âge de procréer, les directives décrites dans le cadre du programme de prévention de la grossesse (voir les informations professionnelles des préparations à base d'isotrétinoïne) doivent être respectées. Bien que l'isotrétinoïne ne doive être remise que pour une période de trente jours, qu'il faille apporter la preuve d'au moins deux tests de grossesse négatifs avant le début du traitement et qu'une contraception fiable soit impérative, des expositions en cours de grossesse continuent à être signalées. Au total, 13 **nouvelles** expositions ont été annoncées.

Dans un cas mal documenté, la patiente a accouché d'un bébé sans malformation.

Un cas concernait une exposition périconceptionnelle à l'isotrétinoïne. Une hypertension pulmonaire continue en présence d'une persistance du canal artériel, ainsi qu'un foramen ovale ouvert ont été diagnostiqués chez

l'enfant. Le lien de causalité a été considéré comme « *unlikely* », car aucun risque accru n'est documenté dans la littérature pour ces malformations et les complications qui en résultent.

Dans un autre cas, la patiente a accouché d'un enfant souffrant d'épidermolyse bulleuse. Le lien entre le médicament et la réaction a là aussi été classé comme « *unlikely* », puisque l'épidermolyse bulleuse est une maladie d'origine génétique.

Des grossesses ont été interrompues dans cinq cas et un avortement spontané a été rapporté dans un cas. L'issue de la grossesse n'est pas connue pour les quatre autres annonces.

Les malformations fœtales associées à une exposition à l'isotrétinoïne sont notamment les suivantes : malformations du système nerveux central (hydrocéphalie, malformations du cervelet, microcéphalie), dysmorphie faciale, fente du palais, malformations du conduit auditif externe (absence de pavillon de l'oreille, rétrécissement ou absence de conduit auditif externe), malformations oculaires (microphthalmie), malformations cardiovasculaires (malformations conotruncales telles que tétralogie de Fallot, transposition des grands vaisseaux, anomalies septales), anomalies du thymus et des parathyroïdes. De plus, l'incidence des avortements spontanés est plus élevée.

En Suisse, le nombre cumulé d'annonces faisant état de nouveau-nés avec des malformations typiques des rétinoïdes reste à ce jour égal à quatre ; ces malformations concernaient le cœur, l'oreille et le visage.

Aucune nouvelle annonce concernant des enfants nés avec des malformations n'a été reçue.

Mise à jour concernant l'alitrétinoïne, autre rétinoïde administré par voie orale avec une indication différente

Le principe actif appelé alitrétinoïne, commercialisé sous le nom de Toctino®, est indiqué pour le « traitement de l'eczéma chronique

sévère des mains, réfractaire au traitement, chez l'adulte qui a reçu un traitement local poussé pendant au moins quatre semaines et qui n'y a pas répondu. Le prétraitement implique d'éviter tout contact avec les agents nocifs incriminés, d'appliquer une protection cutanée et d'utiliser de puissants corticostéroïdes topiques ».

Les contre-indications et les mises en garde et précautions qui doivent être impérativement respectées concernent les mêmes éléments principaux, en particulier le risque de malformation en cas de grossesse. Toutes les rubriques de l'information sur le médicament relatives à la sécurité sont dans une large mesure identiques à celles de l'isotrétinoïne.

Sur les 22 annonces d'EI reçues à ce jour, l'une portait sur un cas de dépression, une autre sur une aggravation d'une dépression et un rapport faisait état de pensées suicidaires. Toutefois, aucun cas dans le domaine particulièrement important de l'exposition pendant la grossesse n'a été signalé.

Conclusion

Les préparations orales à base d'isotrétinoïne ne peuvent être prescrites que par des médecins expérimentés dans l'emploi de rétinoïdes systémiques pour le traitement de l'acné sévère et possédant une connaissance approfondie des risques liés à ce traitement et des contrôles nécessaires.

Il est très important d'être tout particulièrement attentif aux signes éventuels de dépression et/ou de symptômes similaires afin de pouvoir les déceler de façon précoce et de débiter un traitement approprié.

Au vu du potentiel tératogène élevé de l'isotrétinoïne, les mesures de précaution doivent être strictement respectées chez les femmes en âge de procréer.

Les prescriptions de préparations orales à base d'isotrétinoïne aux femmes en âge de procréer doivent être limitée à 30 jours de traitement, la

poursuite du traitement nécessitant une nouvelle ordonnance.

Lesdites préparations sont toutes classées dans la catégorie de délivrance A : remise sur ordonnance médicale non renouvelable.

Les préparations orales à base d'isotrétinoïne continuent de faire l'objet d'une surveillance intensive. Les annonces reçues sont évaluées en continu et les analyses correspondantes sont publiées.

Annonces d'effets indésirables

Nous vous prions d'annoncer les effets indésirables au centre régional de pharmacovigilance compétent en utilisant le formulaire d'annonce. Ce document est disponible sur le site Internet de Swissmedic (www.swissmedic.ch → Informations pour Professionnels de la santé → Annonces d'effets indésirables) ou peut être commandé auprès de Swissmedic (tél. : 058 462 02 23).

Des informations complètes sur les mises en garde, les précautions et les effets indésirables peuvent être retrouvées dans l'information professionnelle relative aux préparations orales à base d'isotrétinoïne sous :

<http://www.swissmedicin.ch/>

*En Suisse, les préparations orales à base d'isotrétinoïne autorisées (à la date du 28 février 2014) sont les suivantes : Roaccutan®, Curakne®, Trétinac® et Isotrétinoïne-Mepha®.

Priapisme et méthylphénidate

La survenue d'évènements indésirables (EI) graves implique de soigneusement peser les indications du méthylphénidate. On rappelle ici les précautions d'emploi et les conditions d'utilisation du produit et on revient en détails sur un risque rare mais sérieux, le priapisme, qui vient de faire l'objet d'une mise au point de la FDA. Celui-ci peut en effet entraîner de graves conséquences s'il n'est pas diagnostiqué rapidement, la cause identifiée et le traitement

mis en route. Non seulement les médecins traitants mais aussi les patients doivent pouvoir reconnaître cette pathologie.

En juin 2012 l'Institut suisse des produits thérapeutiques clôture une procédure de réexamen de toutes les préparations autorisées en Suisse contenant du méthylphénidate¹ et rappelle sous forme de Questions - réponses leurs conditions d'utilisation².

Plusieurs préparations (Ritaline®, Ritaline® - SR/-LA, Concerta®, Equasym® XR, Medikinet®, Medikinet® MR, Methylphenidate® Sandoz et Focalin® XR) sont actuellement disponibles sur le marché, se distinguant entre autres par leurs indications (enfants à partir de 6 ans, adolescents, adultes) et leur cinétique de libération.

La plus ancienne, la Ritaline®, est sur le marché depuis l'année 1954. D'autres préparations, aux indications élargies, sont autorisées ultérieurement, mais toutes comportent des précautions d'utilisation importantes en raison de la survenue possible d'EI multiples. Les EI neuropsychiatriques, cardiovasculaires, cérébrovasculaires, le retard de croissance staturopondéral chez l'enfant jeune sont les plus fréquents. Les risques de mésusage et de dépendance nécessitent également une surveillance particulière.

La FDA a récemment mis en garde sur le risque de survenue chez l'homme – enfants, adolescents et adultes – (1–2) d'un priapisme qui n'était pas signalé dans l'information professionnelle de toutes les spécialités contenant le méthylphénidate. Cette affection rare consiste en une érection prolongée de plus de 4 heures (3) en l'absence de toute stimulation sexuelle, secondaire à l'absence de drainage veineux des corps caverneux. La stase veineuse, si elle se prolonge, peut entraîner une thrombose, une

1
<https://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00157/00373/index.html?lang=fr>

2
<https://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00752/01840/index.html?lang=fr>

ischémie puis une fibrose des corps caverneux avec risque secondaire d'impuissance (6–7).

La drépanocytose représente l'étiologie la plus fréquente dans l'enfance alors que les agents pharmacologiques sont à l'origine d'une majorité de cas survenant chez l'adulte (4). Quel que soit l'âge, cette complication survient plus souvent non pas en début de traitement mais après un certain délai, souvent après augmentation de la posologie ou une suspension transitoire du traitement (2–5). Les jeunes garçons, impubères peuvent ne pas reconnaître le problème ou ne pas oser le signaler. C'est pourquoi il est important que les médecins traitants ainsi que tous les patients soient informés de ce risque et en connaissent les symptômes. Les patients présentant une érection persistante (de plus de 2 heures) et douloureuse doivent réaliser l'importance de consulter le plus rapidement possible afin d'éviter des lésions irréversibles.

Le priapisme est en effet une urgence urologique. Les **petits moyens** (réfrigération cutanée) sont en général suffisants lors des premières heures. Par la suite on prescrit généralement des **alpha-stimulants** (ex : pseudo-éphédrine) par voie orale ou en injection intra-caverneuse pénienne associés selon les cas à une **ponction intra-caverneuse**. La **chirurgie** (avec mise en place d'un shunt caverno-spongieux) est utilisée en dernier recours en cas d'échec (3).

C'est en décembre 2013 que la FDA a publié ses données portant sur la période 1997 – 2012 : un priapisme était signalé dans 15 annonces chez des patients dont l'âge moyen était 12,5 ans (8 à 33 ans). Dans 4 cas le priapisme a suivi une interruption transitoire ou définitive du méthylphénidate. Dans 2 cas, le traitement a nécessité un geste local (ponction, shunt).

En Suisse, depuis 1990, seuls 2 cas chez des enfants âgés respectivement de 7 et 11 ans d'évolution favorable dans 1 cas et inconnue dans l'autre ont été portés à la connaissance de Swissmedic.

En conclusion, le priapisme en relation avec un traitement par méthylphénidate est un évènement rare, inattendu et dont les conséquences peuvent être graves. Swissmedic considère que l'information professionnelle et celle destinée aux patients, qui ne comporte pas de mise en garde, doit être mise à jour par les fabricants.

Références

1. Micromedex 2.0 Healthcare Series of databases
2. FDA Drug safety communication: FDA warns of a rare risk of long lasting erections in males taking methylphenidate. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm375796.htm>
3. G A. Broderick, A. Kadioglu, T.J. Bivalacqua et al. Priapism: Pathogenesis, Epidemiology, and Management. *J Sex Med* 2010;7:476–500
4. J. Cherian, A.R Rao, A. Thwaini et al. Medical and surgical management of priapism. *Postgrad. Med. J.* 2006 February; 82 (964) 89-94
5. T. Kappeler. Methyphenidat: Basics für die Apotheke. *pharmaJournal* 10 / 5.2007
6. G.K. Montague, J. Jarow, G.A. Broderick et al. American Urological association guideline on the management of priapism. *J. Urol.* 2003;170: 1318-25
7. Hosam S. Al-Qudah, E.D. Kim et al. Priapism. *Medscape* 25 November 2013. <http://emedicine.medscape.com/article/437237-overview>

Regulatory

MedDRA – Utilisation par Swissmedic au titre de système de codification pour les effets indésirables de médicaments

En janvier 2014, Swissmedic abandonnait l'utilisation dans VigiFlow – base de données nationale concernant les effets secondaires de médicaments – de la terminologie de l'OMS appelée WHO-ART (« *WHO Adverse Reaction Terminology* ») au profit du système de codification MedDRA (« *Medical Dictionary for Regulatory Activities* »).

Terminologie médicale validée, MedDRA est particulièrement importante pour le classement homogène des effets indésirables des médicaments (effets secondaires) dans le cadre de la pharmacovigilance et de l'enregistrement électronique ainsi que du traitement des annonces de cas individuels à l'échelle internationale. De plus, MedDRA facilite considérablement les recherches systématiques dans la base de données. Sans compter les mentions qui figurent dans l'information professionnelle suisse et l'information destinée aux patients, basées elles aussi sur la terminologie MedDRA.

De plus amples informations sur MedDRA peuvent être retrouvées à l'adresse suivante : <http://www.meddra.org/>.

EIViS – le portail de vigilance et d'annonce électronique

Lors de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, les connaissances disponibles concernant ses effets indésirables (EI) se limitent aux résultats des essais cliniques qui ont été réalisés chez un nombre restreint de personnes (patients ou volontaires sains). De plus, les participants aux études sont sélectionnés sur la base de critères spécifiques aux

essais cliniques et ne sont donc pas représentatifs de la population malade.

Afin de pouvoir élargir la base de connaissances restreinte dont on dispose lors de la procédure d'autorisation de mise sur le marché, il est essentiel que les professionnels de santé signalent les cas suspects d'EI après la commercialisation des produits, en particulier s'il s'agit d'EI graves ou importants sur le plan médical. Ces annonces spontanées permettent de détecter et d'évaluer de façon précoce les signaux de sécurité afin de prendre au besoin les mesures nécessaires pour protéger les patients.

L'obtention de nouvelles connaissances relatives à la sécurité des médicaments reposant principalement sur le traitement approfondi de cas individuels bien documentés, le système d'annonces spontanées ne peut constituer un instrument efficace pour prévenir les risques qu'à condition que les médecins, les pharmaciens et autres professionnels de santé y participent de manière intensive.

Swissmedic développe actuellement un système électronique de saisie en ligne appelé EIViS (*Electronic Vigilance System*), qui permettra de déclarer directement sur Internet les cas d'effets indésirables suspectés. Les professionnels de la santé, qui rapportaient jusqu'ici les cas suspects aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) en utilisant le formulaire d'annonce, pourront à l'avenir accomplir cette démarche en ligne. De plus, les sociétés pharmaceutiques (le plus souvent de petites et moyennes entreprises) qui ne disposent d'aucun moyen pour transmettre leurs annonces directement à la base de données de Swissmedic (« *Gateway* »), auront ainsi également la possibilité d'envoyer leurs annonces à l'institut par voie électronique. EIViS permettra par ailleurs la transmission de documents liés au cas concerné tels que des rapports de laboratoire ou de sortie. Après envoi, l'utilisateur pourra enregistrer l'annonce et l'accusé de

réception correspondant sur un support local pour sa propre documentation. Les exigences les plus élevées seront respectées en matière de protection et de sécurité des données.

En développant cette nouvelle possibilité conviviale d'annonce des effets indésirables, Swissmedic souhaite continuer à contribuer à l'amélioration de la sécurité des médicaments. Les responsables du projet espèrent que les professionnels prendront davantage conscience de leur devoir d'annonce et que les annonces seront de meilleure qualité.

Il est prévu qu'EIVis soit mis en service dans toute la Suisse début octobre 2014, après une étape de test et une phase pilote de plusieurs mois.

Études cliniques avec des dispositifs médicaux – Qu'arrive-t-il quand quelque chose se passe (effet indésirable grave) ?

Pourquoi publier un article sur les dispositifs médicaux dans cette édition ? Les dispositifs médicaux ont des points communs avec les médicaments, qui sont notamment les suivants : apparition possible d'effets secondaires, études avec patients que les autorités approuvent et surveillent, nombre croissant d'annonces et exigence de transparence de la part du public. Par ailleurs, nous n'avons pas toujours conscience que certains dispositifs médicaux tels que les stents coronariens enduits (*drug eluting coronary stents*), les dispositifs intra-utérins, les substituts osseux avec des facteurs de croissance, les inhalateurs pour le traitement de l'asthme, etc., sont combinés à des médicaments.

Au deuxième semestre 2013, le volume 369 du « *New England Journal of Medicine* », qui représente l'une des plus importantes revues médicales, contenait une série d'annonces publicitaires pour un système de dénervation rénale (*Renal Denervation System*) avec action

antihypertensive. Cet exemple montre bien que les dispositifs médicaux sont en concurrence avec les interventions médicamenteuses ou chirurgicales. Les médecins entrent en contact avec les dispositifs médicaux par le biais de la publicité. Les connaissances, l'expérience, mais aussi la perception des choses influencent la manière de gérer les effets secondaires.

L'on ne s'intéressera ici qu'aux annonces d'effets indésirables graves (*serious adverse events*, **SAE**) provenant d'études cliniques menées avec dispositifs médicaux avant leur commercialisation et impliquant des centres d'étude suisses, c'est-à-dire soit des études seulement nationales, soit des études multinationales – voire impliquant des centres intercontinentaux.

Les annonces parviennent à l'institut sous forme de liste globale répertoriant tous les événements observés pendant l'étude et associant chacun d'entre eux à une lettre : « *a* » = *added, new reportable event* ; « *m* » = *modified, new information for this already reported event* ; « *u* » = *unchanged, no new information for this time*.

Les annonces de SAE faites lors des études avant commercialisation (« *premarketing studies* ») émanent presque exclusivement des fabricants ou des organismes de recherche sous contrat (*Clinical Research Organisation, CRO*) mandatés.

Les points principaux de l'annonce de SAE, appelée « notification », ne concernent pas, comme pour un médicament, le patient, la préparation et la dose, mais le dispositif médical, la mesure thérapeutique et le lieu (hôpital).

Quels sont donc les éléments qui composent généralement l'annonce de SAE pour les dispositifs médicaux ?

- *Description of event / Device deficiency / Organ system / Preferred Term MedDRA*
- *Action / Treatment / Patient outcome*
- *Treatment Arm: Investigational Device – Control Group – Blinded – N.A.*
- *Event Status: Resolved – Resolved with sequelae – Ongoing – Death*

- *Unanticipated SADE (Serious Adverse Device Event): Yes – No*
- *Date of resolution*
- *Country, Study Center*
- *Date of procedure / First use*
- *Date of event onset*
- *Investigator assessment of **relationship to procedure**: Yes – No – Possibly*
- *Investigator assessment of **relationship to investigational device**: Yes – No – Possibly*
- *CEC (Clinical Evaluation Committee) assessment of relationship to procedure: Yes – No – Possibly*
- *CEC assessment of relationship to investigational device: Yes – No – Possibly*
- *CEC assessment of seriousness: AE – SAE – SADE – Bundled*
- *CEC assessment of unanticipated SADE: Yes – No*

L'on peut voir que le cas le plus grave, à savoir le décès, apparaît également dans la notification. Par conséquent, lorsque des annonces provenant d'essais cliniques ne sont pas seulement théoriques, mais également pratiques, l'événement fait toujours l'objet d'une **double évaluation** :

- le cas est évalué par la personne qui a mis en place le dispositif médical dans l'organisme du patient (investigateur) et par le fabricant/promoteur qui doit avoir, comme les autorités, une vue d'ensemble ;
- évaluation du lien possible avec le dispositif médical, avec la mesure/la procédure, ou avec les deux.

La division compétente de Swissmedic suit à ce jour approximativement 90 études cliniques et enregistre environ 600 annonces par an, avec une tendance à la hausse.

Informations sur le site web de Swissmedic

Communiqués relatifs à la sécurité des médicaments

- 13.06.2014
HPC Priapisme et méthylphénidate
- 11.06.2014
DHPC - Granocyte® (lénograstim)
Information importante concernant le risque de syndrome de fuite capillaire associé à Granocyte® (lénograstim) chez les patients atteints d'un cancer et chez les donneurs sains
- 23.05.2014
DHPC - Temodal® (témozolomide)
Toxicité hépatique sévère associée au témozolomide
- 13.05.2014
DHPC – PERIOLIMEL/OLIMEL (Solution perfusable pour l'alimentation parentérale totale)
Révision des instructions posologiques pédiatriques dans l'information sur le médicament
- 09.05.2014
HPC - Revlimid® (lénalidomide)
Lésions hépatiques chez les patients atteints de myélome multiple : Adaptation de l'information sur le médicament
- 17.04.2014
Rappel de l'application Mepha «HPC» pour professionnels
- 18.03.2014
DHPC - Erbitux® (Cetuximab)
Informations de sécurité importantes au sujet de la détermination du statut RAS de type sauvage (exons 2, 3 et 4 des gènes K-RAS et N-RAS) avant le traitement par Erbitux® chez les patients atteints de carcinome colorectal métastatique
- 05.03.2014
Toxine botulique de type A
Médicaments autorisés et indications, mode d'emploi correct, risques et précautions
- 05.02.2014
DHPC – Benlysta® (bélimumab)
Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) chez les patients présentant un lupus érythémateux disséminé (LED)
- 29.01.2014
DHPC – Lariam® (méfloquine) (concerne également les génériques Mepahaquin® et Mefloquin-Acino 250®)
Risque accru d'affections oculaires et rappel au sujet du risque connu d'effets indésirables neuropsychiatriques
- 19.12.2013
DHPC - DHPC: Information importante relative à la sécurité: Réactions aiguës d'hypersensibilité avec les préparations intraveineuses de fer
Actualisation de l'information médicale suisse: Ferinject® (fer sous forme de carboxymaltose ferrique) et Venofer® (ferrum ut ferri oxidum saccharatum)

- 18.12.2013
DHPC – Xeloda® et génériques (capécitabine)
Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (NET)
- 17.12.2013
HPC – EXJADE® (déférasirox)
Quelques cas isolés d'acidose métabolique sous traitement par EXJADE® : adaptation de l'Information sur le produit
- 16.12.2013
DHPC – Information importante au sujet de Gynipral® (hexoprénaline)
Retrait de l'autorisation de Gynipral®, comprimés (hexoprénaline)

Archive HPC

Liste der von Swissmedic veröffentlichten Health Professional Communication «Dear Doctor Letters»
(18.12.2012, 292 KB, XLS) (seulement en allemand)

Aide-mémoire DHPC

MU301_10_001f_MB DHPC contenu, destinataires, modalités de publication et modèle
(28.08.2013, 138 KB, PDF)

Nouveautés

- 13.06.2014
Retrait de lots / Soliris 300 mg solution à diluer pour perfusion
- 10.06.2014
Utilisation de sources de lumière de forte puissance (lasers et sources de lumière non-laser) à des fins médicales et cosmétiques
La présente information remplace l'aide-mémoire « Utilisation de lasers de forte puissance à des fins médicales et cosmétiques » de décembre 2004.
- 05.06.2014
Principes actifs provenant du site de production Ranbaxy de Toansa, en Inde
Swissmedic ne voit actuellement aucun risque pour les patients en Suisse
- 27.05.2014
Rapport d'activité 2013 de Swissmedic
- 22.05.2014
Importations illégales de médicaments: hausse des saisies de médicaments contenant des stupéfiants
- 21.05.2014
Retrait de lots / Ecodipin retard 20mg, 100 comprimés pelliculés
Par mesure de précaution, la société Sandoz Pharmaceuticals SA retire du marché les lots susmentionnés de la préparation Ecodipin retard 20mg, 100 comprimés pelliculés, et ce jusqu'au niveau des grossistes.
- 20.05.2014
Retrait de lots / Sidroga® Tisane apaisante
Par mesure de précaution, la société Sidroga SA retire du marché le lot susmentionné de la préparation Sidroga® Tisane apaisante jusqu'au niveau du commerce de détail.

- 08.05.2014
Mise en service des nouveaux numéros de téléphone de Swissmedic
- 07.05.2014
Carnets à souches pour stupéfiants bloqués
Mise à jour
- 17.04.2014
Contrefaçons du médicament Herceptin sur le marché européen – la Suisse n'est pas touchée
Certains lot contrefaits d'Herceptin 150 mg dans un conditionnement italien ont été détectés sur le marché de l'Union européenne. La Suisse n'est pas touchée.
- 15.04.2014
Médicament pour le traitement de la grippe des types A et B
Communiqué de Swissmedic concernant les rapports actuels relatifs à l'efficacité des médicaments contre la grippe Tamiflu et Relenza.
- 11.04.2014
Contraceptifs hormonaux combinés – Harmonisation de l'information sur le médicament
Swissmedic prend de nouvelles mesures afin de promouvoir une information appropriée des professionnels de santé et des femmes utilisant des contraceptifs hormonaux combinés (CHC) au sujet des risques inhérents à ces préparations.
- 03.04.2014
Retrait de lots / Midazolam Actavis 5 mg / 5 ml, solution injectable
Par mesure de précaution, la société Actavis Switzerland AG retire du marché le lot susmentionné de la préparation Midazolam Actavis 5 mg / 5 ml, solution injectable.
- 27.03.2014
Retrait de lots / Gonal®-f Pen 900 IU Injektionslösung
Par mesure de précaution, la société Merck (Suisse) SA retire du marché le lot susmentionné de la préparation Gonal®-f Pen 900 IU, solution injectable.
- 25.03.2014
Retrait de lots / Antistax, capsules
La société Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH retire du marché tous les lots de la préparation Antistax, capsules. Le médicament est retiré par mesure de précaution, car des résultats légèrement non conformes concernant la teneur en flavonoïdes ont été obtenus dans le cadre des contrôles de stabilité.
- 21.03.2014
Retrait de lots / Dafalgan, 500mg Tabletten
Par mesure de précaution, la société Bristol-Myers Squibb SA retire du marché les lots susmentionnés de la préparation Dafalgan, 500mg comprimés. Dans la partie italienne des textes d'emballage, une erreur concernant la limite d'administration chez l'enfant a été décelée.
- 21.03.2014
Retrait de lots / Trinitrine simple Laleuf, dragées
Par mesure de précaution, la société Sanofi SA retire du marché les lots susmentionnés de la préparation Trinitrine simple Laleuf, dragées.
- 19.03.2014
Résultats de glycémie sous-estimés des lecteurs de glycémie FreeStyle Mini et FreeStyle combinés avec des FreeStyle Blood Glucose Test Strips de l'entreprise Abbott Diabetes Care
Retrait de produit
- 14.03.2014
Retrait de lots / Thymoglobuline, concentré pour perfusion
Par mesure de précaution, la société Sanofi-Aventis (Suisse) SA retire du marché les lots susmentionnés de la préparation Thymoglobuline, concentré pour perfusion.

- 21.02.2014
Retrait de lots / Clear-Flex NaCl 0,9% - 13K1550
Par mesure de précaution, la société Baxter SA retire du marché le lot susmentionné de la préparation Clear-Flex NaCl 0,9%, solution pour perfusion isotonique.
- 18.02.2014
Retrait de lots / Betacorton S, solution - lot N011
Par mesure de précaution, la société Spirig Pharma SA retire du marché le lot susmentionné de la préparation Betacorton S, solution jusqu'au niveau du commerce de grossiste.
- 03.02.2014
Contraceptifs hormonaux et thromboembolies veineuses
Annonces spontanées en Suisse et chiffres actualisés au 31.12.2013
- 20.12.2013
Swissmedic a un nouveau site Internet

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

Mise en service des nouveaux numéros de téléphone de Swissmedic

Depuis le 1^{er} mars 2014, les numéros de téléphone de l'administration fédérale ont été remplacés. Cette mesure s'inscrit dans un programme visant à renouveler les installations de téléphonie fixe de la Confédération. Les anciens numéros seront valables jusqu'au début de l'année 2015 au moins.

Ainsi il est possible d'atteindre Swissmedic en composant des numéros de téléphone commençant par l'indicatif 058.

Afin de permettre l'adaptation des moyens de communication, les anciens numéros resteront en service jusqu'au début de l'année 2015 au moins. L'administration fédérale est joignable sur les anciens comme sur les nouveaux numéros jusqu'au printemps 2015. Les numéros de téléphone mobile professionnel déjà existants ne sont pour l'instant pas concernés par ce changement de numérotation.

Si vous désirez connaître la nouvelle structure d'un numéro précis de l'administration fédérale, vous pouvez chercher ce numéro sur la page Internet de l'Unité de pilotage informatique de la Confédération (UPIC).

[Nouveaux numéros de téléphone](#)

[Onlinetool pour découvrir le nouveau numéro de téléphone](#)

La plupart de nos numéros commencent par « 058 46 » (058 46x xx xx) et peuvent ainsi être reconnus comme des appels émanant de l'administration fédérale.