



1 October 2018¹
EMA/PRAC/621119/2018
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nouveau texte des informations sur le produit - Extraits des recommandations du PRAC sur les signaux

Adopté les 3-6 septembre 2018 par le PRAC

Le texte des informations sur le produit proposé dans ce document est extrait du document intitulé «Recommandations du PRAC sur les signaux», qui contient le texte intégral des recommandations du PRAC concernant la mise à jour des informations sur le produit, ainsi que certains conseils généraux sur la gestion des signaux. Il est disponible [ici](#) (en anglais uniquement).

Le nouveau texte à ajouter aux informations sur le produit est souligné. Le texte actuel, à supprimer, est ~~barré~~.

1. Alemtuzumab – Infection à cytomégalo­virus (EPITT n° 19193)

Résumé des caractéristiques du produit

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Infections

[...]

Des infections à cytomégalo­virus (CMV), y compris des cas de réactivation du CMV ont été signalées chez des patients traités par LEMTRADA. La plupart des cas sont survenus dans les deux mois suivant l'administration d'alemtuzumab. Avant le début du traitement, l'évaluation du statut immunitaire sérologique peut être envisagée conformément aux lignes directrices locales.

4.8. Effets indésirables

Tableau 1

Infections et infestations: infection à cytomégalo­virus - fréquence «peu fréquent»:

¹ Intended publication date. The actual publication date can be checked on the webpage dedicated to [PRAC recommendations on safety signals](#).



Notice

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre LEMTRADA?

Mises en garde et précautions

Infections

[...]

Des infections par un virus appelé **cytomégalovirus** ont été signalées chez des patients traités par LEMTRADA. La plupart des cas sont survenus dans les deux mois suivant l'administration d'alemtuzumab. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes d'infection tels que de la fièvre ou une inflammation des glandes.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

Infections: [...], infection à cytomégalovirus

2. Fumarate de diméthyle (Tecfidera) - Purpura thrombopénique immunologique et thrombopénie (EPITT n° 19192)

Résumé des caractéristiques du produit

4.8. Effets indésirables

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquence «peu fréquent»: thrombocytopénie

Notice

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Effets indésirables peu fréquents

Ils peuvent affecter *jusqu'à 1 personne sur 100*:

- réduction des plaquettes sanguines

3. Duloxetine – Maladie pulmonaire interstitielle (EPITT n° 19175)

Résumé des caractéristiques du produit

4.8. Effets indésirables

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquence «rare»: maladie pulmonaire interstitielle^X

^XFréquence estimée d'après les essais cliniques contrôlés contre placebo

et

Fréquence «rare»: pneumopathie à éosinophiles^Y

^YFréquence estimée durant la surveillance post-commercialisation des effets indésirables rapportés ; effet non observé dans les essais cliniques contrôlés contre placebo.

Notice

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000):

[...]

toux, respiration sifflante et essoufflement qui peut s'accompagner d'une température élevée

4. Fluoroquinolones à usage systémique et en inhalation² – Anévrisme aortique et dissection aortique (EPITT n° 18651)

Résumé des caractéristiques du produit

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les études épidémiologiques font état d'une augmentation du risque d'anévrisme aortique et de dissection aortique après la prise de fluoroquinolones, en particulier chez les personnes âgées.

Par conséquent, les fluoroquinolones ne doivent être utilisées qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque et après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques chez les patients ayant des antécédents familiaux de maladie anévrismale, ou chez les patients ayant reçu un diagnostic d'anévrisme aortique et/ou de dissection aortique préexistant, ou présentant d'autres facteurs de risque ou affections prédisposant à l'anévrisme aortique et à la dissection aortique (par exemple, le syndrome de Marfan, le syndrome vasculaire d'Ehlers-Danlos, l'artérite de Takayasu, l'artérite à cellules géantes, la maladie de Behçet, l'hypertension, une athérosclérose connue).

En cas de douleurs abdominales, thoraciques ou dorsales soudaines, il doit être recommandé aux patients de contacter immédiatement un service d'urgences médicales.

² Ciprofloxacin; flumequine; levofloxacin; lomefloxacin; moxifloxacin; norfloxacin; ofloxacin; pefloxacin; prulifloxacin; rufloxacin.

Notice

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [produit]?

Mises en garde et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre [produit]:

[...]

- si vous avez reçu un diagnostic d'hypertrophie ou de «renflement» d'un gros vaisseau sanguin (anévrisme aortique ou anévrisme périphérique d'un gros vaisseau);

- si vous avez déjà eu un épisode antérieur de dissection aortique (une déchirure de la paroi aortique);

- si vous présentez des antécédents familiaux d'anévrisme aortique ou de dissection aortique ou d'autres facteurs de risque ou affections prédisposantes (par exemple, des troubles du tissu conjonctif comme le syndrome de Marfan ou le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire, ou des troubles vasculaires comme l'artérite de Takayasu, l'artérite à cellules géantes, la maladie de Behçet, l'hypertension artérielle ou une athérosclérose connue);

[...]

Si vous ressentez une douleur soudaine et intense au niveau de l'abdomen, de la poitrine ou du dos, rendez-vous immédiatement au service d'urgence d'un hôpital.

5. Hydrochlorothiazide – Cancer de la peau (EPITT n° 19138)

Résumé des caractéristiques du produit

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Cancer de la peau non mélanome

Un risque accru de cancer de la peau non mélanome (CPNM) [carcinome basocellulaire (CB) et carcinome épidermoïde (CE)] avec une augmentation de la dose cumulative d'exposition à l'hydrochlorothiazide (HCTZ) a été observé dans deux études épidémiologiques issues du registre danois des cancers. Les actions photosensibilisantes de l'HCTZ pourraient constituer un mécanisme possible du CPNM.

Les patients prenant de l'HCTZ doivent être informés du risque de CPNM et être invités à vérifier régulièrement leur peau pour détecter toute nouvelle lésion et à signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Des mesures préventives possibles telles qu'une exposition limitée au soleil et aux rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate devraient être conseillées aux patients afin de minimiser le risque de cancer de la peau. Les lésions cutanées suspectes doivent être examinées rapidement, y compris éventuellement par un examen histologique des biopsies. L'utilisation d'HCTZ peut également devoir être reconsidérée chez les patients ayant déjà présenté un CPNM (voir aussi rubrique 4.8).

4.8. Effets indésirables

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes).

Fréquence «indéterminée»: cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)

Description de certains effets indésirables

Cancer de la peau non mélanome: D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée (voir aussi rubriques 4.4 et 5.1).

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Cancer de la peau non mélanome: D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de CB et de 8 629 cas de CE appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation élevée d'HCTZ (dose cumulative $\geq 50\ 000$ mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance de 95 %: 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (intervalle de confiance de 95 %: 3,68-4,31) pour le CE. Une relation claire entre la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE. Une autre étude a montré une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'HCTZ: 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (intervalle de confiance de 95 %: 1,7-2,6) allant jusqu'à un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée (~25 000 mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée (~100 000 mg) (voir aussi rubrique 4.4).

Notice

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre X?

Mises en garde et précautions

Adressez-vous à votre médecin <ou> <,> <pharmacien> <ou infirmier/ère> avant <de prendre> <d'utiliser> X:

- si vous avez eu un cancer de la peau ou si vous développez une lésion cutanée inattendue pendant le traitement. Le traitement par l'hydrochlorothiazide, en particulier l'utilisation à long terme à fortes doses, peut augmenter le risque de certains types de cancer de la peau et des lèvres (cancer de la peau non mélanome). Protégez votre peau des rayonnements solaires et UV lorsque vous <prenez> <utilisez> X.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Fréquence «indéterminée»: cancer de la peau et des lèvres (cancer de la peau non mélanome)

6. Ipilimumab – Infection gastrointestinale à cytomégalovirus (EPITT n° 19207)

Résumé des caractéristiques du produit

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets indésirables gastro-intestinaux d'origine immunologique:

[...]

Les patients doivent être surveillés à la recherche de signes et de symptômes gastro-intestinaux évocateurs d'une colite ou d'une perforation gastro-intestinale d'origine immunologique. Les signes cliniques peuvent inclure une diarrhée, une augmentation de la fréquence de la motilité intestinale, une douleur abdominale, ou une hématochézie avec ou sans fièvre. ~~Toute diarrhée ou colite survenant après le début du traitement par ipilimumab doit être évaluée sans délai pour exclure une étiologie infectieuse ou autre.~~ Dans les essais cliniques, les colites d'origine immunologique étaient associées à des signes d'inflammation de la muqueuse, avec ou sans ulcérations, et une infiltration des lymphocytes et des neutrophiles. Des cas d'infection à cytomégalovirus/réactivation du cytomégalovirus ont été signalés après la commercialisation du produit chez des patients atteints de colite réfractaire aux corticostéroïdes d'origine immunologique. Un bilan infectieux des selles doit être effectué en cas de survenue d'une diarrhée ou d'une colite pour exclure une étiologie infectieuse ou autre.

[...]

L'expérience issue des essais cliniques sur la prise en charge des diarrhées ou colites réfractaires aux corticostéroïdes est limitée. ~~Cependant, l'a~~ L'ajout d'un autre agent immunosuppresseur aux corticostéroïdes ~~peut~~ doit être envisagé dans les cas de colite d'origine immunologique réfractaire aux corticoïdes, si d'autres causes sont exclues (y compris l'infection à cytomégalovirus/la réactivation du cytomégalovirus évaluée par PCR virale lors d'une biopsie, et toute autre étiologie virale, bactérienne et parasitaire) être envisagé. Au cours des essais cliniques, une dose unique d'infliximab 5 mg/kg était ajoutée sauf contre-indication. L'infliximab ne doit pas être utilisé en cas de suspicion de perforation gastro-intestinale ou de sepsis (voir le résumé des caractéristiques du produit de l'infliximab).