

## Informations récentes mai 2019

### Nouveautés en première ligne

- doxylamine + pyridoxine
- sémaglutide

### Nouveautés en médecine spécialisée

- immunoglobulines humaines anti-cytomégalovirus

### Nouveautés en oncologie

- abémaciclib
- durvalumab
- irinotécan sous forme liposomale

### Suppressions

- cromoglycate sodique
- dompéridone suspension pédiatrique
- phénoxyéthylpénicilline

▼: médicaments soumis à une surveillance particulière et pour lesquels la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée (entre autres médicaments contenant un nouveau principe actif, médicaments biologiques).

### Nouveautés en première ligne

#### doxylamine + pyridoxine (Navalit® )

**Positionnement et avis du CBIP.** L'association **doxylamine + pyridoxine (Navalit®**, chapitre 12.4.1.3 ) est proposée pour traiter les nausées et vomissements de la grossesse en cas d'échec des mesures conservatrices. La doxylamine (non disponible en monothérapie en Belgique) et la pyridoxine sont utilisées depuis longtemps "*off-label*" en monothérapie dans cette indication. Il n'est pas prouvé que l'association de ces principes actifs soit plus efficace que chacun des composés ou que d'autres antiémétiques. Il n'y a pas d'indice d'un effet néfaste sur le fœtus. Le Navalit® n'est pas remboursé (situation au 1<sup>er</sup> mai 2019) et est plus coûteux que les autres options conseillées (méclozine, métoprolol, dompéridone). Pour la prise en charge des nausées et vomissements de la grossesse, voir aussi Folia mars 2012. Le CBIP estime que ce médicament est une option dans la prise en charge des nausées et vomissements de la grossesse.

Le Navalit® est une nouvelle association à base de doxylamine (antihistaminique H<sub>1</sub>) et de pyridoxine (vitamine B<sub>6</sub>). Ces 2 molécules font depuis longtemps partie des traitements proposés pour la prise en charge des nausées et vomissements de la grossesse, bien qu'ils soient utilisés "*off-label*" dans cette indication. La doxylamine n'était plus sur le marché depuis 1997.

**Indication selon le RCP** "traitement symptomatique des nausées et vomissements de la grossesse chez l'adulte qui ne répond pas au traitement conservateur". Le Navalit® n'a pas l'indication "hyperemesis gravidarum".

#### Efficacité

- Une Revue Cochrane de 2015 a identifié une étude montrant plus d'efficacité de l'association doxylamine + pyridoxine par rapport au placebo.
- Il n'est pas prouvé que l'association de ces 2 principes actifs soit plus efficace que chacun des composés en monothérapie. Aucune étude comparative avec d'autres antiémétiques n'a été trouvée.<sup>1</sup>

#### Innocuité

- Les effets indésirables, contre-indications, précautions d'emploi et interactions du Navalit® sont principalement liés à l'effet sédatif et anticholinergique de la doxylamine (voir 12.4.1 Antihistaminique H<sub>1</sub>, et Intro 6.2.3 Effets indésirables anticholinergiques).
- Une diminution de la dose est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique ou rénale<sup>4,5</sup>.
- Des données épidémiologiques sur plusieurs milliers de femmes n'ont pas montré d'accroissement du risque de malformations fœtales. En cas de prise peu avant l'accouchement, une surveillance du nouveau-né est conseillée.<sup>2-6</sup>

**Posologie** 2 gélules le soir pour les nausées matinales. Si nécessaire, ajout d'une gélule matin et midi.

**Coût** 22,40€ pour 24 comprimés, non remboursé (au 1<sup>er</sup> mai 2019)

### sémaglutide (Ozempic®)

**Positionnement et avis du CBIP.** Le **sémaglutide (Ozempic® ▼**, chapitre 5.1.6) est un nouvel incrétinomimétique (analogue du GLP-1) à injection hebdomadaire. Il ne présente pas de plus-value par rapport aux autres incrétinomimétiques. Son efficacité et son coût sont similaires. Associé à l'insuline, il semble exposer à plus de risque de complications de rétinopathie diabétique que le placebo. Pour une analyse des nouvelles recommandations de traitement dans le diabète de type 2, voir Folia mai 2019.

**Indication selon le RCP** "Chez l'adulte pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique; en monothérapie quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications, ou en association avec d'autres médicaments destinés au diabète".

#### Efficacité

- Le sémaglutide, comme les autres incrétinomimétiques, est efficace pour contrôler la glycémie et peut permettre de réduire le poids.
- Le sémaglutide a une efficacité similaire à l'exénatide, un autre incrétinomimétique, et à l'insuline glargine. Il semble un peu plus efficace que le dulaglutide, un autre incrétinomimétique, sur l'HbA<sub>1c</sub> (-0,4%) et le poids (-2 à -3kg).
- Les affirmations sur un effet positif au niveau cardiovasculaire sont à prendre avec précaution. Elles se basent sur des études qui, notamment selon leurs auteurs, ne sont pas suffisamment puissantes pour démontrer une supériorité.<sup>7,8</sup>
- Pour la place des incrétinomimétiques dans la prise en charge du diabète de type 2 et les affirmations sur un effet protecteur cardiovasculaire, voir Folia mai 2019 "ADA/EASD-analyse".

#### Innocuité

- Les effets indésirables, contre-indications, précautions d'emploi et interactions sont ceux des analogues du GLP-1 (voir 5.1.6 Incrétinomimétiques).
- Certaines données montrent une aggravation d'une rétinopathie diabétique pré-existante lors de l'ajout de sémaglutide à l'insuline versus placebo. Ceci pourrait être dû à une baisse rapide de l'HbA<sub>1c</sub>, et était déjà mentionné dans le RCP de certaines insulines. Une étude avec le liraglutide avait aussi mis en évidence une aggravation de la rétinopathie diabétique (voir Folia février 2017).<sup>9-11</sup>
- Selon le RCP, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

**Posologie** 0,25 à 1 mg par semaine en injection sous-cutanée

**Coût** 112,51€ pour un mois de traitement, remboursé en a!

### Nouveautés en médecine spécialisée

#### immunoglobulines humaines anti-cytomégalovirus (Megalotect®)

**Positionnement.** L'immunoglobuline humaine anti-CMV (**Megalotect**®, chapitre 12.2.5), a pour indication la prophylaxie des manifestations cliniques d'une infection à CMV chez les patients sous thérapie immunosuppressive, en particulier les patients transplantés.

#### Innocuité

- L'administration d'immunoglobulines en intraveineuse expose à un risque de thrombo-embolie, insuffisance rénale aiguë, anémie hémolytique, syndrome de méningite aseptique et réaction d'hypersensibilité.<sup>12</sup>

**Posologie** voir RCP

**Coût** 917€/50 ml, non remboursé (au 1<sup>er</sup> mai 2019)

### Nouveautés en oncologie

#### abémaciclib (**Verzenios**®)

**Positionnement.** L'abémaciclib (**Verzenios**®▼ chapitre 13.7) est un antitumoral inhibiteur de protéines kinases à prise orale proposé dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, seul ou en association avec une hormonothérapie. Il n'a pas été comparé à d'autres traitements actifs.

#### Innocuité

- Ses effets indésirables sont principalement ceux des antitumoraux : troubles gastro-intestinaux et perte d'appétit, fatigue, neutropénie, infections. Une thrombo-embolie est possible, ainsi qu'une augmentation des sécrétions lacrymales, dysgueusie, vertiges, élévation des enzymes hépatiques.
- La prudence est conseillée en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère.
- L'abémaciclib est substrat du CYP3A4 et inhibe la P-gp.<sup>13</sup>

**Coût** 4049€ pour un mois de traitement, non remboursé (au 1<sup>er</sup> mai 2019)

#### durvalumab (**Imfinzi**®)

**Positionnement.** Le durvalumab (**Imfinzi**® ▼, chapitre 13.6) est un anticorps monoclonal utilisé comme antitumoral pour le traitement du cancer des bronches non à petites cellules. Il n'a pas été comparé à d'autres traitements actifs.

#### Innocuité

- Les effets indésirables sont principalement ceux des anticorps monoclonaux : fièvre, réactions immuno-médiées : pneumopathie, hépatite, colite, endocrinopathies (en particulier problèmes thyroïdiens), néphrite, éruptions cutanées. De la dysphonie, des sueurs nocturnes, myalgies, oedèmes périphériques, dysurie, augmentation des enzymes hépatiques et de la créatinine sériques sont fréquemment décrits.
- Une adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale ou hépatique ne semble pas nécessaire.
- Aucune interaction médicamenteuse n'est à prévoir.<sup>14</sup>

**Coût** environ 650€/mois, non remboursé (au 1<sup>er</sup> mai 2019)

#### irinotécan sous forme liposomale (**Onivyde**®)

**Positionnement.** L'irinotécan sous forme liposomale (**Onivyde**®, chapitre 13.4.1) est proposé comme traitement du cancer du pancréas en progression. Il n'a pas été comparé à d'autres traitements actifs.

#### Innocuité

- Les principaux effets indésirables sont la fatigue, neutropénie, diarrhée et vomissements.<sup>15</sup>

- Il est recommandé de surveiller l'hémogramme, l'apparition de syndrome cholinergique sur diarrhée (rhinite, sialorrhée, sudation, bradycardie, myosis, hyperpéristaltisme), réactions allergiques, thromboembolies, pneumopathie interstitielle, insuffisance hépatique.
- La prudence est conseillée en cas d'insuffisance hépatique<sup>16</sup>
- L'irinotécan est un substrat du CYP3A4.

**Coût** 840€/10ml non remboursé (au 1<sup>er</sup> mai 2019)

## Suppressions

### **cromoglycate sodique (Lomudal®)**

Le **cromoglycate sodique à inhaler (Lomudal®**, chapitre 4.1.9) est retiré du marché. Il était utilisé dans l'asthme, dans lequel sa place était limitée. D'autres traitements sont mieux éprouvés et recommandés (voir 4.1 Asthme et BPCO).

### **dompéridone suspension pédiatrique (Motilium susp. Pédiatrie®)**

Le dompéridone sous forme de suspension à usage pédiatrique (**Motilium susp. Pédiatrie®**, chapitre 3.4.1) est retiré du marché. Des données récentes concernant son rapport bénéfice-risque avaient amené à restreindre son utilisation chez les enfants (voir Bon à savoir avril 2019).

### **phénoxyméthylpénicilline (Peni-Oral®)**

La **phénoxyméthylpénicilline (Peni-Oral®**, chapitre 11.1.1.1.1) est retirée du marché au 1<sup>er</sup> mai 2019. Il est toujours possible de l'obtenir en préparation magistrale, mais des aspects pratiques (notamment le coût de la matière première) rendent sa prescription compliquée (voir Folia juin 2016). Selon le guide BAPCOC, la phénoxyméthylpénicilline avait encore 2 indications: la pharyngite bactérienne aiguë si des antibiotiques étaient nécessaires, et la cellulite et l'érysipèle en cas de suspicion clinique d'infection à streptocoque. Dans les 2 cas, des alternatives sont possibles: le céfadroxil pour la pharyngite bactérienne (mais qui possède un spectre anti-bactérien beaucoup plus large), et la flucloxacilline pour les infections cutanées (qui était le 1<sup>er</sup> choix dans ce cas).

## Sources spécifiques

- 1 Doxylamine/pyridoxine for nausea and vomiting in pregnancy, DTB 2019;57:38-41.
- 2 Navalit®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 3 Femmes enceintes et médicaments oraux des nausées-vomissements modérés . La Revue Prescrire août 2013, 358, 595-600
- 4 Nausées ou vomissements bénins liés à une grossesse, La Revue Prescrire, actualisation avril 2018
- 5 Briggs, Drugs in pregnancy and Lactation
- 6 CRAT, Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, www.lecrat.fr
- 7 Ozempic®-EPAR [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ozempic-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ozempic-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 8 Semaglutide (Ozempic)- Another Injectable GLP-1 Receptor Agonist for Type 2 Diabetes, Med Lett Drugs Ther. 2018 Jan 29;60(1539):19-21
- 9 Ozempic®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 10 Bienfaits cardiovasculaires des inhibiteurs du SGLT-2 et des agonistes des récepteurs du GLP-1 dans le diabète de type 2. La Lettre Médicale, mars 2019, 42 (24), 186-8
- 11 Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy, Diabetes Obes Metab. 2018 Apr; 20(4): 889-897.
- 12 Megalotect®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 13 Verzenios®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 14 Imfinzi®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 15 En bref: Liposome d'irinotécan (Onivyde) contre le cancer du pancréas, La Lettre Médicale juillet 2016, 40, 38
- 16 Onivyde®, Résumé des Caractéristiques du Produit

## **Colophon**

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

### **Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)**

T. Christiaens (Universiteit Gent) et  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### **Éditeur responsable:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.