

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA DÉCEMBRE 2018

**INTRO:** Ce mois-ci dans les Folia: décembre 2018

### ARTICLES

Médicaments périmés: que faire? 

Peut-on encore utiliser un médicament dont la date de péremption est dépassée, et si oui, à quelles conditions?

Pas de traitement préventif des convulsions fébriles chez l'enfant

Il ressort d'une Cochrane Review qu'aucun traitement préventif des convulsions fébriles chez l'enfant ne peut être recommandé, que ce soit de façon intermittente au moment d'un épisode fébrile, ou en continu.

Noxafil® (posaconazole): les comprimés gastro-résistants et la suspension ne sont pas simplement interchangeables

Remerciements aux experts

### BON À SAVOIR

La prescription électronique ne sera obligatoire qu'à partir du 1er janvier 2020



**INFORMATIONS RÉCENTES:** novembre 2018

#### Nouveautés en première ligne

- insuline glargine + lixisenatide
- lésinurad
- ramipril + amlodipine

#### Nouveautés en médecine spécialisée

- cladribine
- fumarate de diméthyle


#### Nouveautés en oncologie

- télotristat éthyle

#### Suppressions

- méthoxsalène
- morphine sulfate en solution pour usage oral
- pipéronyle butoxyde

### PHARMACOVIGILANCE

L'Agence européenne des médicaments (EMA) restreint l'usage des quinolones en raison d'effets indésirables parfois très invalidants 

## Ce mois-ci dans les Folia: décembre 2018

Lorsque la date de péremption d'un médicament est dépassée, que cela signifie-t-il au juste? Il est utile de le savoir pour diverses raisons. Dans certains cas, ces médicaments peuvent, même si les données d'études dont on dispose sont limitées, avoir pourtant une place au sein de l'arsenal thérapeutique. Ainsi, on ne doit pas hésiter, en cas de réaction anaphylactique grave, à utiliser une seringue Epipen® périmée (dont la solution est restée incolore), lorsque l'on ne dispose pas immédiatement d'une alternative. Il ressort des données d'études disponibles sur les médicaments périmés que la majorité des médicaments pourraient être utilisés (bien) au-delà de la date de péremption mentionnée. Malheureusement, ces données sont trop limitées pour en déduire des directives concrètes pour les médicaments périmés individuels. L'utilisation des médicaments jusqu'à ce qu'ils ne répondent plus à leur spécification de qualité, et non jusqu'à la date de péremption mentionnée, permettrait pourtant de faire de sérieuses économies. Des études plus approfondies à ce sujet sont donc souhaitables. Le présent numéro vous en dit plus.

Être témoin de convulsions fébriles chez un enfant est toujours une expérience bouleversante. Heureusement, elles ne durent généralement pas longtemps et l'enfant s'en remet sans séquelles. Si elles persistent (plus de cinq minutes), il convient toutefois d'intervenir. Il est logique que l'on s'attende à ce qu'une mesure puisse être prise pour éviter les récurrences des convulsions fébriles, mais il n'existe apparemment aucune intervention capable de diminuer efficacement la fréquence des récurrences. Ni les antipyrétiques, ni l'administration préventive d'antiépileptiques ou de benzodiazépines ne peuvent être recommandés à cet effet. Le présent numéro des Folia donne plus d'explications à ce sujet.

## Médicaments périmés: que faire? 🦷

En principe, il n'est pas autorisé d'utiliser un médicament au-delà de sa date de péremption, car on ne dispose pas de données sur la stabilité du médicament au-delà de cette date. Cependant, de plus en plus d'études montrent que de nombreux médicaments périmés renferment encore minimum 90 % de la teneur en principe actif indiquée sur l'emballage. Par contre, on dispose de très peu de données sur l'évolution des autres critères de qualité du médicament, dont certains en assurent l'efficacité ou la sécurité (p.ex. certaines propriétés physico-chimiques, présence de composés de dégradation toxiques, qualité microbiologique, ...). Des études en ce sens sont nécessaires afin de pouvoir donner des avis fondés sur l'utilisation éventuelle d'un médicament une fois la date de péremption dépassée. Toutefois, si un médicament périmé a été employé en situation d'urgence ou par distraction, il faut pouvoir rassurer le patient, en tenant compte de la stabilité du médicament, définie par des critères de qualité (voir plus haut), et de plusieurs autres aspects comme l'endroit de stockage, la forme pharmaceutique et le conditionnement du médicament. L'utilisation de médicaments périmés à marge thérapeutique-toxique étroite doit se faire avec d'autant plus de prudence.

Lorsque la date de péremption d'un médicament est dépassée, il est par principe recommandé de ne plus l'utiliser, puisqu'on ne dispose pas de données concrètes sur l'évolution de la spécification de qualité du médicament après cette date.

Un nombre croissant de données d'études appelle à la réflexion quant à la réelle signification d'une date de péremption. De nombreux critères sont toutefois à prendre en considération dans cette réflexion.

### Quelle est la teneur en principe actif d'un médicament périmé?

Un nombre croissant d'études analysent la teneur en principe actif de médicaments périmés. Les résultats de ces études montrent que nombre d'entre eux renferment encore minimum 90 % du principe actif. À titre d'exemple, nous citons une étude<sup>2</sup> ayant évalué la teneur en adrénaline des seringues préremplies Epipen® périmées. Jusqu'à 29 mois après la date de péremption, les seringues renfermaient toujours minimum 90 % de la concentration en adrénaline mentionnée sur le conditionnement, et après 50 mois, minimum 80 %. Selon une autre étude<sup>3</sup> ayant évalué la teneur en principe actif de médicaments périmés depuis 28 à 40 ans, 86% des principes actifs (12 sur 14) étaient présents à une concentration de minimum 90% de celle indiquée sur le conditionnement.

Les auteurs de cette deuxième étude soulignent que le but de leur étude était uniquement d'analyser la teneur en principe actif de médicaments périmés, et non pas d'autres aspects comme les caractéristiques physico-chimiques des médicaments ou les produits de dégradation. Ils soulignent qu'on ne peut donc pas conclure que tous les médicaments périmés sont inoffensifs et encore efficaces (voir plus loin).<sup>4</sup>

### Qu'en est-il des autres critères de qualité?

Souvent, les études se limitent à l'analyse de la teneur en principe actif. On ne dispose que de très peu de données sur l'évolution des autres critères de qualité après leur date de péremption, tels que la qualité microbiologique, la présence d'impuretés ou de produits de dégradation toxiques ou les propriétés physico-chimiques du médicament. Or, pour pouvoir être utilisé, un médicament doit en principe répondre à l'ensemble des critères de qualité, étudiés lors des études de stabilité avant la mise sur le marché du médicament. Le cas échéant, il peut être utilisé tout en garantissant sa qualité, son efficacité et son innocuité, jusqu'à sa date de péremption.

Les tests réalisés par la FDA (*Food and Drug Administration* américaine) montrent que de nombreux médicaments périmés répondent encore à leur spécification de qualité et sont donc encore utilisables. Cependant, certains lots de médicaments périmés ne répondaient plus entièrement à leur spécification de qualité (p.ex. solution trouble ou colorée, pH modifié, teneur en principe actif insuffisante, présence d'impuretés,...).<sup>3,5-9</sup>

### Présence de produits de dégradation toxiques

En raison de sa structure chimique, une molécule peut subir des réactions de dégradation telles qu'une oxydation ou une hydrolyse, dues à la présence de fonctions chimiques réactives (p.ex. esters, amines, hydroxydes,...). Il serait intéressant de connaître la nature des composés de dégradation à long terme d'un médicament et d'en analyser l'innocuité. Un exemple connu est celui du phosphate de tétracycline qui se dégrade en composés toxiques.<sup>10</sup> La tétracycline est disponible en Belgique sous forme de chlorhydrate (en matière première et dans la spécialité Tryplera®, voir chapitre 3.1.3.), un sel relativement stable.

### La croissance microbiologique

Il va de soi que le développement de micro-organismes met en jeu la sécurité d'utilisation du médicament. Le risque de croissance microbiologique est plus important pour certaines formes pharmaceutiques, comme les préparations liquides ou semi-liquides aqueuses, et pour certains types de conditionnements, comme par exemple un tube de crème, un flacon de sirop, ou un pot contenant des comprimés en vrac.

### Les caractéristiques physico-chimiques du médicament

Une modification de certaines caractéristiques physico-chimiques du médicament (p.ex. changement de couleur d'une solution ou d'un comprimé, durcissement du comprimé, précipitation du soluté, séparation des phases d'une émulsion,...) peut être le témoin d'une dégradation du médicament ou peut modifier ses propriétés pharmacocinétiques de telle sorte que son efficacité et/ou son innocuité s'en trouvent affectées. On pourrait se dire que si le médicament périmé n'a pas changé d'aspect, il est fort probable que celui-ci puisse encore être utilisé. Mais il n'y a pas de garantie concernant la teneur en principe actif ni la présence de composés de dégradation toxiques par exemple. Cependant, en situation d'urgence, lorsqu'aucune alternative n'est disponible, cette réflexion peut être valable, comme par exemple lors de l'utilisation de seringues préremplies d'adrénaline (Epipen®) périmées dans le traitement d'un choc anaphylactique, à condition que la solution soit restée claire et incolore (voir RCP Epipen®).

### Autres facteurs influençant la stabilité du médicament

#### La forme pharmaceutique

La forme pharmaceutique du médicament joue un rôle important dans la stabilité du médicament. Ainsi, pour un même principe actif, un comprimé est plus stable qu'une préparation semi-solide (crème, pommade) ou liquide (sirop, solution à injecter, gouttes oculaires). Si en plus ces préparations contiennent de l'eau, la qualité microbiologique est plus facilement affectée.

#### Le conditionnement

Le conditionnement joue également un rôle important dans la stabilité du médicament. Par exemple, les comprimés emballés séparément dans un blister résistent mieux à la dégradation (durcissement, réaction à l'humidité,...) que ceux contenus en vrac dans un pot. Tout dommage apporté au conditionnement du médicament (p.ex. ouverture involontaire du blister) expose le médicament à une moindre stabilité.

#### Les conditions de conservation

Etant donné qu'une date de péremption est liée à des conditions de conservation, l'endroit de stockage des médicaments est très important. Ainsi, pour certains médicaments (p.ex. les vaccins à injecter et les insulines), des conditions de conservations particulières sont mentionnées sur l'emballage et doivent être rigoureusement respectées. Par ailleurs, il est déconseillé de conserver les médicaments dans une salle de bains où les variations de température et du degré d'humidité peuvent être importantes. D'un autre côté, les études de stabilité nous apprennent que de nombreux médicaments peuvent supporter une exposition de courte durée à des températures relativement élevées (40°C). Ainsi, si un médicament a séjourné plusieurs jours (voire semaines) dans un endroit chaud (p.ex. dans une voiture exposée en plein soleil, séjour court dans un pays méditerranéen), les caractéristiques de stabilité du médicament n'ont a priori pas changé (sauf si la mention "ne pas conserver au-dessus de 30°C" est apposée sur

l'emballage, voir *Aspects Techniques* en fin d'article). Par contre, lors d'un long voyage dans un pays où les conditions climatiques sont très différentes des nôtres, la stabilité du médicament ne peut plus être garantie.

## Conclusion

La notion de date de péremption est très théorique et comporte des limites. Les études de stabilité tiennent compte de tous les paramètres (température, humidité, lumière,...) qui influencent la stabilité du médicament et prennent en compte la situation la moins optimale (*worst case scenario*). En situation réelle, on s'attend à ce que ces paramètres ne correspondent pas tous à la situation la moins optimale. De plus, ces paramètres ne sont pas testés sur de très longues périodes, de plus de 5 ou 10 ans par exemple. De ce fait, il est probable que certains médicaments répondent encore à leur spécification de qualité après leur date de péremption et pourraient donc encore être utilisés. Cependant, on manque de données sur l'évolution de la plupart des critères de qualité au-delà de la date de péremption du médicament. Des études analysant l'évolution de tous les critères de qualité du médicament, et évaluant l'impact des éventuelles modifications sur l'efficacité et la sécurité du médicament, seraient nécessaires afin de pouvoir évaluer si un médicament peut réellement être utilisé au-delà de sa date de péremption. Ces mêmes études de qualité, réalisées en post-marketing, permettraient probablement d'allonger la durée de conservation de nombreux médicaments et par conséquent, de sérieuses économies pourraient être faites et optimiseraient le budget disponible pour les soins de santé. Etant donné que, pour les firmes pharmaceutiques, il y a un réel intérêt à sous-estimer les durées de conservation des médicaments, celles-ci ne réaliseront pas ces tests tant que les autorités ne les obligeront pas à le faire. En cas de situation d'urgence ou de distraction, il faut pouvoir rassurer un patient sur l'utilisation d'un médicament périmé, en tenant compte de la stabilité du médicament, définie par des critères de qualité (aspects physico-chimiques du médicament, qualité microbiologique, présence de composés de dégradation,...), et de plusieurs autres aspects comme l'endroit de stockage, la forme pharmaceutique et le conditionnement du médicament. L'utilisation de médicaments périmés à marge thérapeutique-toxique étroite doit se faire avec d'autant plus de prudence.

## Aspects techniques: Que signifie la date de péremption d'un médicament? Comment est-elle déterminée et comment faut-il l'interpréter?

Selon l'ICH (*International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*), une date de péremption est la date figurant sur l'étiquette du conditionnement d'un médicament, qui représente la date jusqu'à laquelle un lot du produit est censé rester conforme à ses spécifications approuvées, pour autant qu'il soit entreposé dans les conditions prescrites, et après laquelle le produit ne peut plus être utilisé.<sup>11</sup> Sur le conditionnement, cette date est souvent précédée de la mention "EX(P)".

La date de péremption et les conditions de conservation d'un médicament sont déterminées lors des études de stabilité, avant la mise sur le marché du médicament. Au-delà de cette date, la firme ne peut plus garantir que le médicament réponde encore à ses spécifications de qualité, mais cela ne veut pas nécessairement dire qu'il n'y répond plus.

Un médicament non périmé peut être exposé temporairement à des températures ou un taux d'humidité relativement élevés sans que sa stabilité en soit pour autant affectée.

## Sources spécifiques

1 Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances. Q6A. ICH, 1999. Disponible en ligne via

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf)

2 L. Cantrell et al. Epinephrine Concentrations in EpiPens After the Expiration Date. *Annals of Internal Medicine*, 2017 ; 166 : 918-9. doi:10.7326/L16-0612

3 L. Cantrell et al. Stability of Active Ingredients in Long-Expired Prescription Medications. *Archives of Internal Medicine*, 2012; 172 : 1685-6. doi:10.1001/archinternmed.2012.4501

4 L. Cantrell et al. Comment Regarding the Stability of Active Ingredients in Long-Expired Prescription Medications-Reply. *JAMA Internal Medicine*, 2013 ; 173 :1034-1035. doi:10.1001/jamainternmed.2013.832

- 5** Expiration date extension. Food and Drug Administration, révisé pour la dernière fois le 03/02/18. Disponible en ligne via <https://www.fda.gov/emergencypreparedness/counterterrorism/medicalcountermeasures/mcmlegalregulatoryandpolicyframework/ucm411446.htm>
- 6** F. van Heest. Houdbaarheid medicijnen. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, 2017; 161:C3614.
- 7** American Medical Association. Pharmaceutical expiration dates. Report 1 of the Council on Scientific Affairs (A-01), 2001.
- 8** Drugs past their expiration date. The Medical Letter 2015; 57:164-5.
- 9** R. Lyon et al. Stability profiles of drug products extended beyond labeled expiration dates. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2006; 95: 1549-1560. doi: 10.1002/jps.20636
- 10** Martindale - The complete drug reference [internet, consulté pour la dernière fois le 4/10/18].
- 11** Stability testing of new drug substances and products. Q1A(R2). ICH, 2003. Disponible en ligne via [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q1A\\_R2/Step4/Q1A\\_R2\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf)
- 12** Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. WHO Technical Report Series, 2009;953. Disponible en ligne via [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q1F/Stability\\_Guideline\\_WHO.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1F/Stability_Guideline_WHO.pdf)
- 13** Impurities in new drug substances. Q3A(R2). ICH, 2006. Disponible en ligne via [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q3A\\_R2/Step4/Q3A\\_R2\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3A_R2/Step4/Q3A_R2_Guideline.pdf)
- 14** Guideline on declaration of storage conditions: A. In the product information of medicinal products, B. For active substances. CHMP, 2007. Disponible en ligne via [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003468.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003468.pdf)

## Pas de traitement préventif des convulsions fébriles chez l'enfant

Dans les Folia de septembre 2015, il était mentionné que l'administration préventive intermittente (limitée aux épisodes de fièvre) d'antipyrétiques n'a aucun impact sur l'apparition ou l'évolution des convulsions fébriles chez l'enfant. Les résultats d'une *Cochrane Review* récente appuient cette approche. Les auteurs de la *Review* concluent par ailleurs que même l'administration préventive d'antiépileptiques ou de benzodiazépines (que ce soit en continu ou de façon intermittente) ne peut pas être recommandée. En revanche, en présence de convulsions fébriles prolongées ou récidivantes, l'administration d'une benzodiazépine par voie buccale ou rectale est recommandée au moment de leur apparition.

En cas de convulsions fébriles prolongées (plus de 5 minutes) ou récidivantes, sans reprise de conscience, un traitement par benzodiazépine par voie buccale ou rectale est recommandé au moment de leur apparition. Ceci sera toutefois rarement nécessaire dans le cas des convulsions fébriles typiques [voir Folia de septembre 2015].

La place du traitement préventif des convulsions fébriles était moins claire jusqu'à présent. Nous avons déjà écrit que l'administration préventive intermittente (limitée aux épisodes de fièvre) d'antipyrétiques n'avait aucun impact sur l'apparition ou l'évolution des convulsions fébriles chez l'enfant [Folia de septembre 2015], mais la prévention avec d'autres médicaments restait à élucider.

Une *Cochrane Review*<sup>1</sup>, commentée dans le *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (NTvG)*<sup>2</sup>, a évalué l'efficacité de plusieurs traitements préventifs (antiépileptiques, antipyrétiques, benzodiazépines, vitamines et minéraux). D'après cette *Cochrane Review*, aucun traitement préventif des convulsions fébriles chez l'enfant n'est recommandé, que ce soit de façon intermittente au moment d'un épisode fébrile, ou en continu.

À long terme, le pronostic des convulsions fébriles est bon: elles sont généralement bénignes et disparaissent en général spontanément. Bien que l'administration intermittente de diazépam à titre préventif soit associée à une réduction significative du risque de récurrence, la *Cochrane Review* conclut qu'un tel traitement ne peut pas être recommandé en raison des effets indésirables fréquents (sédation, ataxie et hyperkinésie). Un traitement préventif en continu par le phénobarbital réduit également significativement le risque de récurrence, mais est à déconseiller en raison des effets indésirables fréquents et sévères (sédation, hyperactivité, modification du comportement, troubles du sommeil et de la concentration) qui ont un impact négatif sur la qualité de vie de l'enfant. D'après les études incluses dans la *Cochrane Review*, il faudrait traiter 100 enfants avec du diazépam de façon intermittente ou avec du phénobarbital en continu, pour éviter une récurrence chez 10 enfants, alors que chez 33 enfants sur 100, des effets indésirables importants sont rapportés. Il convient en outre de tenir compte de la qualité méthodologique médiocre voire faible des études sur les antiépileptiques, ce qui incite à une interprétation prudente.<sup>2</sup> En s'appuyant sur les données actuelles, on peut donc conclure que le rapport bénéfice/risque d'un traitement préventif est négatif.

### Sources spécifiques

1 Offringa M, Newton R, Cozijnsen MA, Nevitt SJ. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 2. Art. No.: CD003031. DOI: 10.1002/14651858.CD003031.pub3.

2 Aben A.D., Vermeulen J. Geen profylactische behandeling van koortsconvulsies bij kinderen. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2017;161:D1876

Bon à savoir

## La prescription électronique ne sera obligatoire qu'à partir du 1er janvier 2020

L'entrée en vigueur de la prescription électronique obligatoire des médicaments aux patients en ambulatoire a de nouveau été différée, et ce jusqu'au 1<sup>er</sup> janvier 2020. C'est ce que fait savoir l'INAMI dans un communiqué sur son site Web le 13/11/2018<sup>1</sup>. Quelques exceptions à cette obligation resteront prévues, dont vous trouverez les détails dans le communiqué.

### Sources spécifiques

<sup>1</sup> Communiqué de l'INAMI du 13/11/18, sur <https://www.inami.fgov.be/fr/nouvelles/Pages/prescription-electronique-medicaments-obligatoire-20200101.aspx>



## **Noxafil® (posaconazole): les comprimés gastro-résistants et la suspension ne sont pas simplement interchangeables**

À propos du médicament hospitalier Noxafil®, contenant l'antimycosique posaconazole, un lecteur fait remarquer à juste titre que l'information mentionnée dans le Répertoire (chapitre "11.2.3. Dérivés azoliques") dans la rubrique "Précautions particulières" n'est pas toujours lue: on y mentionne que "les comprimés gastro-résistants à base de posaconazole ont une meilleure biodisponibilité que la suspension" et que "des effets indésirables graves ont été rapportés en cas de substitution entre les deux formes sans ajustement posologique." D'ailleurs, outre le risque d'effets indésirables (lorsque les comprimés ont été administrés par erreur à la place de la suspension sans l'ajustement posologique nécessaire), il y a aussi le risque de sous-dosage, pouvant conduire à un échec thérapeutique (lorsque la suspension a été administrée par erreur à la place des comprimés sans l'ajustement posologique nécessaire). L'Agence européenne des médicaments a publié un avertissement à ce sujet en 2016<sup>1</sup>, en appelant les prescripteurs à bien préciser la forme pharmaceutique et la posologie sur chaque prescription.

La rédaction du CBIP n'ignore pas que les rubriques relatives à la sécurité des patients sont peu accessibles à l'utilisateur rapide de notre site Web, qui consulte les données plutôt "administratives" d'une spécialité. C'est pourquoi le CBIP travaille activement à rendre plus accessible l'information sur la sécurité du patient qu'il convient de ne pas manquer lors de la prescription ou de la délivrance d'une spécialité.

### **Sources spécifiques**

<sup>1</sup> EMA. EMA warns that Noxafil tablets and oral suspension have different doses and are not interchangeable. Prescriptions should indicate which dose form is intended. Via [https://www.ema.europa.eu/documents/medication-error/noxafil-ema-warns-tablets-oral-suspension-have-different-doses-are-not-interchangeable\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/medication-error/noxafil-ema-warns-tablets-oral-suspension-have-different-doses-are-not-interchangeable_en.pdf)

## Informations récentes novembre 2018

### Nouveautés en première ligne

- insuline glargine + lixisenatide
- lésinurad
- ramipril + amlodipine

### Nouveautés en médecine spécialisée

- cladribine
- fumarate de diméthyle

### Nouveautés en oncologie

- télotristat éthyle

### Suppressions

- méthoxsalène
- morphine sulfate en solution pour usage oral
- pipéronyle butoxyde

▼: 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

#### insuline glargine + lixisenatide

L'association **insuline glargine + lixisenatide (Suliqua® ▼)**, chapitre 5.1.10) est une nouvelle association d'une insuline à longue durée d'action et d'un incrétinomimétique (analogue du GLP-1). Elle a pour indication le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique en association à la metformine quand la metformine seule ou associée à un autre antidiabétique oral ou à une insuline basale ne permet pas d'atteindre un contrôle glycémique adéquat. Des études ont montré un avantage de cette association sur chacune des molécules pour réduire l'HbA1c (critère d'évaluation primaire). Dans ces études, le poids était aussi réduit par rapport à l'insuline glargine seule de -1,4kg, ce qui est peu pertinent cliniquement.

Nous ne disposons pas d'études sur la prévention des complications du diabète de type 2 avec le Suliqua®, mais bien avec les 2 molécules individuelles. Aucune des 2 molécules n'a montré d'impact sur les complications cardiovasculaires du diabète.

Les contre-indications, précautions, effets indésirables et interactions Suliqua® sont ceux des 2 molécules.

**Le CBIP estime que** la plus-value de cette association fixe n'est pas claire. La base du traitement du diabète de type 2 reste l'hygiène de vie (alimentation saine, contrôle du poids et exercice physique), la metformine, les sulfamidés hypoglycémifiants et l'insuline, qui ont prouvé leur efficacité sur la prévention des complications macro et micro-vasculaires du diabète. Suliqua® s'administre en injection sous cutanée une fois par jour, dans l'heure qui précède un repas. Il n'est pas possible d'adapter séparément les doses des 2 médicaments. Du matériel *Risk Minimization Activities (RMA ▼)* est à disposition des professionnels de la santé. Le prix varie de 110 à 150€ suivant le dosage des composés pour 5 flacons de 3 ml.

#### lésinurad

Le **lésinurad (Zurampic®)**, chapitre 9.3.3) est un uricosurique utilisé en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase lorsque celui-ci n'est pas assez efficace pour prévenir les crises de goutte. En Belgique, le Zurampic® est actuellement l'unique spécialité à base d'un uricosurique, le probénécid n'étant disponible qu'en préparation magistrale et les autres uricosuriques ayant été retirés du marché. Le lésinurad, en association à l'allopurinol, s'est montré efficace pour diminuer l'uricémie (critère

d'évaluation primaire) mais pas pour diminuer les crises aiguës de goutte ni faire disparaître les tophi après un suivi de 12 mois (critère d'évaluation secondaire). Dans les études cliniques évaluant la plus-value de l'ajout du lésinurad à un traitement par le fébuxostat, un effet significatif a été démontré seulement pour une dose de 400 mg de lésinurad, mais pas pour la dose de 200 mg. Or, la dose de 400 mg n'est pas enregistrée à cause d'effets indésirables rénaux (voir plus loin). Le lésinurad est contre-indiqué notamment en cas d'insuffisance rénale sévère. Un risque cardiovasculaire n'est pas exclu, raison pour laquelle il est contre-indiqué en cas de troubles cardiovasculaires instables et récents. La prudence est recommandée chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires. Ses principaux effets indésirables sont une augmentation réversible de la créatinine sérique, une néphrolithiase, une insuffisance rénale aiguë, des céphalées, un syndrome grippal et un reflux gastro-œsophagien. Le lésinurad est impliqué dans de nombreuses interactions médicamenteuses ; il est substrat du CYP2C9 et inducteur du CYP3A4. Son efficacité est diminuée par l'acide acétylsalicylique (si  $\geq 325$  mg/j) et il inhibe la sécrétion tubulaire de nombreux médicaments (p.ex. méthotrexate), ce qui peut augmenter leur toxicité.

Les données concernant l'efficacité et l'innocuité du lésinurad indiquent que le lésinurad peut uniquement être proposé en deuxième intention, toujours associé à un traitement par un inhibiteur de la xanthine oxydase. La place du lésinurad en monothérapie n'est pas documentée par des études. Pour des informations complémentaires, nous référons aux Folia de juin 2017 et à la Fiche de transparence sur la Goutte. La posologie conseillée est de 200mg une fois par jour<sup>5-9</sup> Son prix est de 34,44€ pour un mois de traitement.

### ramipril + amlodipine

Le **ramipril + amlodipine (Coramlo®)**, chapitre 1.1.4) est une nouvelle association fixe ayant pour indication l'hypertension de l'adulte, comme traitement de substitution chez des patients dont la tension artérielle est suffisamment contrôlée avec le ramipril et l'amlodipine pris séparément. Ces molécules ont prouvé leur efficacité sur la morbi-mortalité dans l'hypertension et la maladie coronarienne stable.<sup>10,11</sup> Les effets indésirables, contre-indications et interactions médicamenteuses sont ceux des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (chapitre 1.7.1) et des antagonistes du calcium (chapitre 1.6). De telles associations fixes peuvent faciliter l'observance thérapeutique, mais les possibilités d'adaptation de posologie sont moindres et un risque d'erreur est possible par confusion dans les dosages des différents composants. Les dosages disponibles sont 5mg/5mg, 5mg/10mg, 10mg/5mg et 10mg/10mg. Le prix varie de 30 à 57€ suivant le dosage pour 3 mois de traitement.

## Nouveautés en médecine spécialisée

### cladribine

La **cladribine (Mavenclad®)**, chapitre 13.2.2) sous forme orale est mise sur le marché avec pour indication les formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente (la cladribine était déjà disponible pour usage parentéral comme antitumoral). Son mécanisme d'action dans la SEP semble être, via les lymphocytes B et T, une interruption dans la cascade des réactions immunitaires impliquées dans la SEP. La cladribine est efficace pour diminuer le taux annuel de rechutes. Cependant, des études comparatives avec d'autres traitements font défaut. Les guides de pratique ne sont pas unanimes sur son positionnement dans le traitement de la sclérose en plaques: elle est recommandée comme option thérapeutique par le *National Institute for Health and care Excellence* (NICE), et pas par *La Revue Prescrire*, qui considère que les preuves d'efficacité sont insuffisantes, et ne justifient pas le risque d'effets indésirables graves (infections et cancers).<sup>12,13</sup>

Les contre-indications sont certaines infections (VIH, tuberculose, hépatite), l'immunodépression, une affection maligne évolutive, une insuffisance rénale modérée ou sévère, la grossesse et l'allaitement. Il est conseillé de surveiller le taux de lymphocytes, le risque infectieux, le risque d'affections malignes, et d'instaurer une contraception efficace jusqu'à au moins 6 mois après la dernière prise, aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont l'herpès buccal, le zona, la lymphopénie, les éruptions cutanées, l'alopécie. Le risque de formation de complexes

avec d'autres médicaments justifie d'espacer la prise d'au moins 3 heures entre la cladribine et un autre médicament.<sup>14-15</sup> La posologie vise à obtenir une dose cumulative de 3,5mg/kg sur 2 ans, comprenant 2 semaines de traitement par an. Son prix est de 2.254€.

### fumarate de diméthyle

Le **fumarate de diméthyle (Skilarence®**, chapitre 12.3.2.4.3), est un immunomodulateur ayant pour indication le psoriasis en plaques modéré à sévère nécessitant un traitement systémique. Il existe déjà sous un autre nom de spécialité pour le traitement de la sclérose en plaques. Il est efficace versus placebo sur des scores cliniques, mais n'a pas été comparé aux traitements locaux ou systémiques.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les bouffées de chaleur et les troubles digestifs en début de traitement, ainsi que les lymphopénies. Les effets indésirables graves sont rares et sont ceux des immunomodulateurs : risque infectieux, cancers, leucoencéphalopathies multifocales progressives, syndrome de Fanconi. Le fumarate de diméthyle n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale sévère et est contre-indiqué dans ces situations, ainsi que pendant la grossesse et l'allaitement, ou chez les patients présentant des troubles gastro-intestinaux graves. Il est conseillé de suivre la formule sanguine ainsi que les fonctions hépatiques et rénales pendant la durée du traitement. Il n'y a pas de données sur l'interaction du fumarate de diméthyle avec le CYP450 ou les transporteurs, qui semble peu probable. La prudence est conseillée en cas de prise concomitante d'autres traitements du psoriasis, de substances néphrotoxiques, d'alcool, ou de médicaments à marge thérapeutique étroite (si le patient présente des diarrhées induites par le fumarate de diméthyle). Les posologies sont à augmenter progressivement selon la tolérance, avec un maximum de 720 mg/j.<sup>18-19</sup> Le prix pour une dose moyenne de 360mg/j est de 229€/mois.

## Nouveautés en oncologie

### télotristat éthyle

L'**éthyle de télotristat (Xermelo® ▼**, chapitre 3.6.5), est un nouveau médicament ayant pour indication le traitement de la diarrhée du syndrome carcinoïde de l'adulte, en association avec un analogue de la somatostatine (ASS), en cas de contrôle insuffisant avec un ASS. Il diminue la sécrétion de sérotonine, qui joue un rôle dans la sécrétion, la motilité et l'inflammation du tractus gastro-intestinal et est en excès chez les patients présentant un syndrome carcinoïde.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études sont des douleurs abdominales, nausées, céphalées, flatulences, diminution d'appétit, oedèmes périphériques, fièvre, fatigue et une élévation des  $\gamma$ GT. Il est recommandé de surveiller l'apparition d'une élévation des enzymes hépatiques, d'une constipation ou de troubles dépressifs. Son utilisation est déconseillée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère. Le télotristat est un inducteur du CYP2B6, et peut diminuer l'efficacité de médicaments qui sont substrats du CYP3A4. Le dosage conseillé est de 250mg 3x/j. Son prix est de 1034€ pour 1 mois de traitement.

## Suppressions

### méthoxsalène

Le **méthoxsalène (Mopsoralen®**, chapitre 15.7.5°) est retiré du marché pour des raisons commerciales, et il n'existe plus de spécialité à base de psoralènes. Le méthoxsalène était utilisé en combinaison avec une exposition aux rayons ultraviolets de type A (PUVA-thérapie) pour le traitement du psoriasis modéré à sévère qui ne répond pas suffisamment aux traitements locaux et en cas d'échec d'un traitement par des rayons UVB [voir aussi Folia de mars 2018] et également pour le traitement du vitiligo. Le méthoxsalène peut être importé de France ou d'Allemagne (Méladinine® 10 mg).

### morphine sulfate en solution pour usage oral

La **morphine sulfate** en solution à libération normale pour usage oral (**Oramorph®**, chapitre 8.3.1) est retirée du marché. Il n'existe plus sur le marché de spécialité de solution de morphine à usage oral, mais uniquement des comprimés. Cependant, le sirop de morphine peut toujours être obtenu en magistrale.

## **pipéronyle butoxyde**

**L'association malathion + perméthrine + pipéronyle butoxyde (Para Plus®)**, chapitre 15.1.5) est retirée du marché. Il s'agissait du dernier médicament contre la pédiculose existant sur le marché. Les lotions, notamment en associations, exposaient à un risque de résistances et de toxicité, raisons pour lesquelles elles n'étaient pas recommandées. Les méthodes non-médicamenteuses (élimination mécanique par la "méthode du peigne mouillé" et la diméticone) sont efficaces pour le traitement de la pédiculose. Ces méthodes ne sont pas toxiques et ne présentent pas de risque de résistances.<sup>23</sup>

### **Sources spécifiques**

- 1 EMA-EPAR assessment report Suliqua®
- 2 Suliqua® Résumé des Caractéristiques du Produit
- 3 Med Lett Drugs Ther. 2017 Aug 14;59(1527):136-8
- 4 Med Lett Drugs Ther. 2017 Jan 30;59(1513):19-21
- 5 Martindale, the complete drug reference
- 6 British National Formulary
- 7 EMA. EPAR-assessment report Zurampic®
- 8 Lesinurad (Zurampic) for Gout-Associated Hyperuricemia. The Medical Letter, 2016; 58 :148-150.
- 9 Fiche de Transparence: Goutte, <https://ft.cbip.be/fr/frontend/indication-group/10/summary>
- 10 La Revue Prescrire 2009, 29 (311)
- 11 La Revue Prescrire 2012, 32 (343)
- 12 Cladribine for multiple sclerosis DTB 2018;56:21-24
- 13 Cladribine et sclérose en plaques, LRP 2018,38(416): 419
- 14 EMA. EPAR-assessment report Mavenclad®
- 15 Mavenclad® Résumé des Caractéristiques du Produit
- 16 Skilarence Résumé des Caractéristiques du Produit
- 17 EMA-EPAR-assessment report-Skilarence®
- 18 Newer agents for psoriasis in adults, BMJ 2014; 349: g4026
- 19 Supplément interactions médicamenteuses LRP juin 2018
- 20 EMA. EPAR-assessment report Xermelo®
- 21 Xermelo® Résumé des Caractéristiques du Produit
- 22 Telotristat Ethyl (Xermelo®) for Carcinoid Syndrome Diarrhea. Med Lett Drugs Ther. 2017 Jul 17;59(1525):119-20
- 23 Pédiculose du cuir chevelu" Rev Prescrire 2017 ; 37 (402) : 291-293.

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

## **L'Agence européenne des médicaments (EMA) restreint l'usage des quinolones en raison d'effets indésirables parfois très invalidants 🦷**

[Déjà paru dans la rubrique "Bon à savoir" le 20/11/2018]

L'Agence européenne des médicaments (EMA) mentionne dans son communiqué du 16 novembre 2018 que les effets indésirables des quinolones au niveau des muscles, articulations et tendons (notamment douleur musculaire et articulaire, tendinite allant jusqu'à la rupture du tendon) et leurs effets indésirables au niveau du système nerveux périphérique (notamment neuropathie périphérique) et du système nerveux central (notamment angoisse, sensations de dépression, psychose, insomnies, hallucinations, confusion, et troubles du goût, auditifs et visuels) peuvent être très invalidants et, dans de rares cas, ne sont que lentement réversibles (voire irréversibles). Chez les personnes âgées, les patients ayant des problèmes rénaux, les patients ayant subi une transplantation d'organe et les patients sous corticoïdes systémiques, les atteintes tendineuses surviennent plus fréquemment, et il est recommandé d'être encore plus prudent. L'Agence européenne des médicaments appelle à arrêter immédiatement la quinolone en cas de suspicion d'un effet indésirable grave, et à ne plus les utiliser chez les patients qui ont eu dans le passé des effets indésirables graves lors de l'utilisation de quinolones. En raison de ces risques, l'Agence européenne des médicaments recommande un usage restreint des quinolones, et les indications des quinolones dans les RCP sont réduites. L'EMA a également décidé le retrait du marché de certaines quinolones - qui ne sont toutefois pas disponibles en Belgique.

### **Commentaire du CBIP**

- En Belgique, des instances telles que la BAPCOC et le CBIP œuvrent déjà depuis des années pour un usage restrictif des quinolones, avec pour objectif principal de lutter contre le développement de résistances [voir aussi Folia d'octobre 2018]. Les modifications récentes des conditions de remboursement des spécialités à usage oral contenant des quinolones s'inscrivent également dans ce cadre [voir Folia d'octobre 2018 et site Web de l'INAMI]. En posant les indications de manière restrictive et stricte, comme recommandé dans le guide BAPCOC des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire (2012) et dans les recommandations BAPCOC de traitements anti-infectieux en milieu hospitalier (2017), les bénéfices des quinolones l'emportent néanmoins sur les risques.

- Voir aussi Répertoire, chapitre 11.1.5. Quinolones pour le positionnement des quinolones par le CBIP, et pour plus d'informations concernant la sécurité des patients.

## Remerciements aux experts

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont édités sous la responsabilité du CBIP. Les trois rédacteurs en chef sont assistés par les membres du Comité de rédaction et de nombreuses autres personnes.

Lors de la préparation des articles, ceux-ci sont régulièrement revus par des experts. Nous les en remercions ainsi que tous les collaborateurs de la rédaction. Nous remercions particulièrement les experts suivants qui nous ont envoyé leurs commentaires concernant les textes parus en 2018: H. Beele, T. De Backer, J. De Hoon, P. Depuydt, B. De Spiegeleer, A. De Sutter, M. De Vos, K. Everaert, A. Goossens, J. Hamdani, C. Lescrainier, N. Maenhaut, M. Mostin, F. Nobels, W. Peetermans, A. Raes, S. Sarre, S. Segart, P. Soentjens, JP Sturtewagen, D. Tennstedt, P. Van Damme, M. Van de Castele, H. van den Aemele, C. Vandermeulen, J. Vande Walle, M. Van Winckel, J. Verhaegen, AM Vints, S. Weyers.

Nous espérons qu'ils ne seront pas offensés si toutes leurs suggestions n'ont pas été retenues. Nous vous prions de nous excuser en cas d'omission éventuelle.

Les rédacteurs en chef

Prof dr. T. Christiaens

Dr. G. De Loof

Prof. Dr. J.M. Maloteaux

### 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](mailto:redaction@cbip.be))

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

### Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.