

Folia

Pharmaco- therapeutica

Périodique mensuel
Avril 2014
Volume 41
Numéro 4

Bureau de dépôt:
8400 Oostende Mail
P209156

www.cbip.be

Médicaments biosimilaires

> **p. 28**

Sages-femmes belges bientôt
habilitées à prescrire certains
médicaments

> **p. 30**

Corticostéroïdes par voie orale en
cas d'exacerbations de BPCO

> **p. 31**

Commentaires: utilisation
d'adrénaline en auto-injecteur par
les professionnels de la santé, en
cas d'anaphylaxie

> **p. 32**

Informations récentes mars 2014:
elvitégavir + emtricitabine +
ténofovir + cobicistat, ruxolitinib,
clindamycine + trétinoïne,
aciclovir + hydrocortisone,
métamizole + butylhyoscine
bromure, péthidine

> **p. 33**

Pharmacovigilance

- Mesures restrictives en cas de
prescription de ranélate de
strontium

> **p. 35**

- Mesures restrictives en cas de
prescription de dompéridone

> **p. 36**

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Pour les médicaments issus de la synthèse chimique, l'usage des génériques est déjà assez courant. En revanche, l'usage de médicaments biosimilaires, c.-à-d. des médicaments biologiques équivalents à un produit biologique de référence, rencontre encore souvent des résistances. Ce numéro des Folia approfondit la problématique des médicaments biosimilaires, ce qui contribuera peut-être à lever certains obstacles entravant leur usage.

Les sages-femmes seront bientôt habilitées à prescrire certains médicaments, et cela suscite des questions chez les médecins et les pharmaciens. Le présent numéro explique ce qu'il en est.

Faisant suite à l'article dans les Folia d'avril 2013 concernant l'injection d'adrénaline par les professionnels de la santé en cas d'anaphylaxie, des médecins urgentistes nous signalent que l'usage d'auto-injecteurs a quand même sa place. L'attention est attirée sur certains avantages pratiques des auto-injecteurs.

VISITEZ NOTRE SITE WEB www.cbip.be ou www.bcfi.be

ADRESSES DE CORRESPONDANCE

Rédaction

(à propos du contenu des publications du CBIP)
CBIP
c/o Campus Heymans - Blok B, 1^{er} étage
De Pintelaan 185, 9000 Gent
E-mail: redaction@cbip.be

Administration et problèmes techniques

CBIP
c/o Agence Fédérale des Médicaments et
des Produits de Santé (AFMPS)
Eurostation, bloc II, 8^{ème} étage
Place Victor Horta 40, boîte 40, 1060 Bruxelles
Adresses e-mail:

specialites@cbip.be (à propos des spécialités
reprises dans le Répertoire Commenté des
Médicaments)

administration@cbip.be (à propos des change-
ments d'adresse e-mail, demandes des Folia ou du
Répertoire; les changements d'adresse postale se
font automatiquement par la Banque Carrefour de la
Sécurité Sociale)

informatique@cbip.be (à propos des aspects
techniques concernant le site Web et les versions
électroniques du Répertoire)

COMITE DE REDACTION

T. Christiaens (Université Gent), G. De Loof (Domus Medica) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain), rédacteurs en chef

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de
Médecine Générale), M. Bogaert (Université Gent), D. Boudry, A. Crepel, P. De
Paepe (Université Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, G. Laekeman (Katholieke Univer-
siteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Agence Fédérale des Médicaments et des Produits
de Santé), T. Roisin (Centre Belge de Pharmacovigilance), J. Van Campen,
R. Vander Stichele (Université Gent), A. Van Ermen, L. Vansnick (Association
Pharmaceutique Belge).

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

Editeur responsable:
T. CHRISTIAENS
Nekkersberglaan 31
9000 Gent

Les informations publiées dans les FOLIA PHAR-
MACOTHERAPEUTICA ne peuvent pas être reprises
sans l'autorisation du Comité de rédaction. Elles ne
peuvent en aucun cas servir à des fins publicitaires.

MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES

Un médicament biosimilaire est un médicament biologique pour lequel il a été prouvé qu'il est similaire à un médicament biologique de référence autorisé au sein de la Communauté européenne (à savoir le médicament d'origine sur lequel le médicament biosimilaire est calqué). Les médicaments biologiques ont généralement une structure plus complexe que les molécules de synthèse chimique, et leur procédé de fabrication est également plus complexe. Le principe actif peut donc présenter une certaine variabilité. Lorsque la similarité entre un médicament biosimilaire et son produit de référence a été démontrée, cela signifie que cette variabilité n'a pas d'impact sur le profil d'efficacité et d'innocuité du médicament biosimilaire. Les médicaments biosimilaires sont soumis aux mêmes exigences en matière de pharmacovigilance que les médicaments biologiques en général, avec une attention particulière en ce qui concerne l'immunogénicité. Une meilleure connaissance des médicaments biosimilaires peut contribuer à lever les obstacles à la prescription des médicaments biosimilaires, ce qui peut entraîner une réduction des coûts à terme.

Un médicament biosimilaire est un médicament biologique¹ pour lequel il a été prouvé qu'il est similaire à un médicament biologique de référence autorisé au sein de la Communauté européenne (à savoir le médicament biologique d'origine sur lequel le médicament biosimilaire est calqué). Une information correcte sur les médicaments biosimilaires est disponible entre autres auprès de l'Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency* ou EMA)², de la Commission européenne³ et de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS)⁴. Le présent

article tente de donner de façon concise un aperçu de ce que sont précisément les médicaments biosimilaires. En effet, il ressort d'un rapport récent du Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE)⁵ que la part de marché des médicaments biosimilaires est moins importante en Belgique que dans d'autres pays européens, et ceci s'expliquerait entre autres par le fait que les médicaments biosimilaires restent mal connus des médecins et des pharmaciens.

En Belgique, les médicaments biosimilaires suivants sont disponibles (situation au 01/02/14: Binocrit® (époétine alfa),

1 Les médicaments biologiques sont des médicaments préparés à partir de systèmes biologiques vivants tels que des micro-organismes, des cultures de tissus ou de cellules; il s'agit entre autres des hormones de croissance, des anticorps monoclonaux (tels l'inflximab), des érythropoïétines, de l'insuline humaine recombinante ou des analogues insuliniques.

2 www.ema.europa.eu > Special Topics > Biosimilar medicines

3 http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_en.pdf

4 http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/procedures_damm/Procedures_enregistrement/Biosimilaires/

5 Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE). "Freins et leviers à l'adoption des médicaments biosimilaires en Belgique". KCE Report 199BS, disponible sur www.kce.fgov.be (terme de recherche: biosimilaire)

Omnitrope® (somatropine), Retacrit® (époétine zêta), Tevagrastrim® (filgastim) et Zarzio® (filgastim). L'Agence européenne des médicaments a approuvé en juin 2013 les premières spécialités biosimilaires d'un anticorps monoclonal, à savoir l'infliximab, un inhibiteur du TNF (Inflectra® et Remsima®), pas encore commercialisées, situation au 01/02/14).

Pourquoi une approche spécifique pour les médicaments biosimilaires?

Les médicaments biologiques sont des médicaments préparés à partir de systèmes biologiques vivants; cela se fait souvent au moyen de méthodes biotechnologiques telles que la technologie de l'ADN recombinant. Pour cette raison, les médicaments biologiques ont souvent une structure beaucoup plus complexe que les médicaments issus de la synthèse chimique, et leur processus de fabrication est également plus complexe. Il est donc possible que la molécule présente une certaine variabilité. C'est pourquoi les exigences requises pour démontrer l'équivalence par rapport au produit de référence sont plus importantes pour les médicaments biosimilaires que pour les génériques de médicaments issus de la synthèse chimique.

Pour les médicaments biosimilaires autorisés, il a été démontré qu'ils sont équivalents, dans les indications autorisées, à leur produit de référence, autrement dit, que les différences éventuelles par rapport au produit de référence n'ont aucun impact sur leur innocuité ou leur efficacité. A cet effet, des tests analytiques sont réalisés, ainsi que quelques études non cliniques et cliniques dans lesquelles le médicament biosimilaire est comparé au produit de référence. Un

médicament biosimilaire n'a pas nécessairement toutes les indications du produit de référence. Une étude clinique comparative entre le médicament biosimilaire et le produit de référence, avec des critères d'évaluation pertinents, doit être menée pour au moins une indication. Lorsque cela se justifie d'un point de vue scientifique, les autorités d'enregistrement peuvent décider d'attribuer au médicament biosimilaire une ou plusieurs indications supplémentaires du médicament de référence, par extrapolation des données issues de l'étude comparative.

Médicaments biosimilaires et pharmacovigilance

Les médicaments biosimilaires sont soumis aux mêmes règles en matière de pharmacovigilance que les médicaments biologiques en général. Tous les médicaments biologiques sont repris pendant au moins 5 ans après leur autorisation sur la liste des médicaments soumis à une surveillance particulière en termes d'effets indésirables (symbole ▼) [voir Folia de juillet 2013]. La surveillance particulière des médicaments biologiques s'explique surtout par leur immunogénicité potentielle, qui ne peut être évaluée pleinement qu'à partir du moment où le médicament est utilisé à grande échelle. Les autorités responsables de la pharmacovigilance soulignent que, lors de la notification d'une suspicion d'effet indésirable lié à un médicament biologique, il convient de toujours mentionner, outre le nom du médicament, le numéro de lot, afin d'en permettre l'identification.

Commentaire

Lors de l'instauration d'un traitement, un médicament biosimilaire ou le produit de

référence sont des options équivalentes. En revanche, l'AFMPS classe les médicaments biologiques (et donc également les médicaments biosimilaires) dans la catégorie "NO VOS"⁶, ce qui signifie qu'il n'est pas recommandé de les prescrire en DCI mais seulement sous le nom de la spécialité. Il n'est

pas non plus recommandé de substituer une spécialité par une autre lors d'un traitement par des médicaments biologiques. Si l'on opte néanmoins pour la substitution, il convient de prendre certaines mesures (p. ex. meilleur suivi du patient) pour détecter des problèmes éventuels.

6 www.fagg-afmips.be/fr/binaries/prescription-DCI-note-FR-2011-12-09_tcm291-97663.pdf (document rédigé dans le cadre du projet de prescription en DCI)

LES SAGES-FEMMES BELGES BIENTÔT HABILITÉES À PRESCRIRE CERTAINS MÉDICAMENTS

Les sages-femmes belges, qu'elles soient indépendantes ou attachées à un hôpital, pourront bientôt, à l'issue d'une formation complémentaire, prescrire les médicaments nécessaires pour accompagner une grossesse sans complications et pratiquer de manière autonome un accouchement. La liste de médicaments concernés est limitée; il s'agit de médicaments utilisés dans le cadre du suivi de la grossesse normale, de la pratique des accouchements se déroulant dans des conditions normales et des soins aux nouveau-nés en bonne santé à l'hôpital ou en dehors de l'hôpital. Cette liste de médicaments pouvant être prescrits par des sages-femmes a été fixée dans un arrêté royal publié au Moniteur belge ce 14 janvier 2014; dans la version électronique de cet article sur notre site Web, vous trouverez un lien vers cette publication. Cette liste

fait actuellement l'objet de quelques modifications mineures; nous vous tiendrons informés dès que paraîtra la version révisée. Toutes les sages-femmes ne sont pas automatiquement habilitées à prescrire des médicaments. Les sages-femmes diplômées avant le 1^{er} octobre 2014 ne peuvent prescrire des médicaments qu'à condition d'avoir suivi une formation de « pharmacologie appliquée spécialisée » et d'avoir réussi l'examen. Les premières sages-femmes à obtenir ce diplôme sont attendues d'ici fin 2014. Les sages-femmes qui obtiendront le diplôme de "sage-femme" à partir de l'année académique 2014-2015 seront automatiquement habilitées à prescrire ces médicaments, étant donné que la formation de pharmacologie requise sera intégrée dans la formation de base.

CORTICOSTÉROÏDES PAR VOIE ORALE EN CAS D'EXACERBATIONS DE BPCO

L'administration orale de corticostéroïdes occupe une place importante dans le traitement des exacerbations de BPCO, en particulier en cas d'exacerbations sévères. La durée optimale du traitement n'est pas claire. Une étude récente et rigoureuse fournit de bons arguments pour avancer qu'un traitement de 5 jours est aussi efficace qu'un traitement de 14 jours.

L'administration orale de corticostéroïdes (prednisolone à raison de 25 à 50 mg p.j., ou équivalent¹) occupe une place importante dans le traitement des exacerbations de BPCO, en particulier en cas d'exacerbations sévères [voir Folia d'octobre 2010]. Jusqu'à récemment, on ne disposait toutefois que de peu de données concernant la durée optimale du traitement par des corticostéroïdes². La recommandation de BAPCOC³ préconise une durée de 7 à 14 jours et la recommandation de GOLD⁴, une durée de 10 à 14 jours.

Une étude⁵ randomisée récente, contrôlée par placebo et menée en double aveugle chez des patients atteints de BPCO qui s'étaient présentés aux urgences suite à une exacerbation, a évalué si un traitement par la prednisone (40 mg p.j.) pendant 5 jours était aussi efficace qu'un traitement pendant 14 jours (étude de non-infériorité); 85 % des patients présentaient une forme sévère de BPCO (dont la moitié une forme très sévère)⁶. Tous les patients ont reçu un antibiotique à large spectre ainsi qu'un traite-

ment inhalé par un β_2 -mimétique à courte durée d'action (traitement d'appoint), un corticostéroïde, un β_2 -mimétique à longue durée d'action et un anticholinergique à longue durée d'action.

Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative au niveau du nombre de patients ayant présenté une nouvelle exacerbation dans les 6 mois (critère d'évaluation primaire): l'incidence était de 36,8 % dans le groupe "14 jours" et de 35,9 % dans le groupe "5 jours". Même sur les critères d'évaluation secondaires tels que la mortalité, le VEMS et la qualité de vie, on n'a pas observé de différences statistiquement significatives entre les groupes. L'incidence des effets indésirables, entre autres hyperglycémie (environ 57 % dans les deux groupes) et hypertension (environ 15 %), ne différait pas entre les deux groupes.

Cette étude fournit donc de bons arguments pour affirmer qu'en cas d'exacerbation de BPCO nécessitant l'administration de corticostéroïdes par voie orale, un traitement de 5 jours est aussi efficace qu'un

1 5 mg de prednisolone est équivalent à 5 mg de prednisone ou à 4 mg de méthylprednisolone.

2 Walters JAE, Wang W, Soltani A et al. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 10. Art.No.: CD006897. Doi: 10.1002/14651858.CD006897.pub2.

3 BAPCOC. Prise en charge des exacerbations aiguës de BPCO en pratique ambulatoire. www.health.belgium.be/filestore/17198535_FR/COPD_FR_brochure_17198535_fr.pdf

4 *Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD)*. Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD (2013), sur <http://www.goldcopd.org>

5 *JAMA* 2013;309:2223-31 (doi:10.1001/jama.2013.5023), avec un éditorial 2272-3

6 classification selon la directive GOLD.

traitement de 14 jours. Ceci peut permettre, en particulier chez les patients ayant fréquemment des exacerbations, de limiter l'exposition cumulative aux corticostéroïdes – et donc probablement également les effets indésirables à long terme (tels que l'ostéoporose).

Quelques commentaires

- D'après les auteurs de l'éditorial, cette étude révèle également les limites du traitement actuel de la BPCO dans une population présentant majoritairement des formes sévères voire très sévères de BPCO, même en cas de traitement optimal : sur toute la population étudiée, environ 12 % ont nécessité une ventilation mécanique, environ 8 % sont décédés dans les 6 mois, et l'incidence de nouvelles exacerbations dans les 6 mois était toujours supérieure à 30 %.

- L'administration de prednisolone, à raison de 40 mg par jour (ou équivalent) pendant 3 semaines maximum, peut en principe être arrêtée de manière non progressive. Toutefois, même en cas de traitement de moins de 3 semaines, il convient d'envisager un arrêt progressif du traitement lorsque les doses administrées dépassent 40 mg par jour ainsi que chez les patients présentant d'autres facteurs de risque d'insuffisance surrénale, tels que les patients recevant fréquemment des corticostéroïdes par voie générale, ou les patients ayant arrêté l'année précédente un traitement à long terme (durant plusieurs mois voire plusieurs années) avec des corticostéroïdes par voie générale. De plus, en cas de situation de stress (p. ex. traumatisme, infection, intervention chirurgicale) peu de temps après l'arrêt du corticostéroïde, il convient d'évaluer systématiquement s'il est nécessaire de réinstaurer le corticostéroïde.

Commentaires

UTILISATION D'ADRÉNALINE EN AUTO-INJECTEUR PAR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ, EN CAS D'ANAPHYLAXIE

Dans les Folia d'avril 2013, des recommandations sur l'utilisation de l'adrénaline (épinéphrine) en cas d'anaphylaxie ont été publiées sur base de l'avis du Conseil Supérieur de la Santé "Prévention et prise en charge du choc anaphylactique après vaccination des enfants". On y mentionnait que dans le cadre d'un choc anaphylactique après une vaccination chez l'enfant, les auto-injecteurs d'adrénaline à usage unique (Epipen®, Jext®) ne constituaient pas un choix optimal en raison de la dose fixe d'adrénaline, la courte aiguille et la durée de conservation limitée.

Des médecins urgentistes signalent que, d'un point de vue pratique, l'utilisation d'auto-injecteurs peut quand même offrir un avantage non négligeable dans la prise en charge

de l'anaphylaxie (quelle qu'en soit la cause), en particulier pour les professionnels de la santé qui ne sont pas confrontés régulièrement à des urgences. En situation d'urgence, il n'est en effet pas évident de savoir quelle est la dose correcte d'adrénaline et de la prélever d'une ampoule. Dans de nombreux cas, l'avantage d'une injection rapide avec un auto-injecteur contrebalance l'inconvénient de ne pouvoir adapter la dose et de la taille plus courte de l'aiguille.

- Concernant *l'impossibilité d'adapter la dose avec les auto-injecteurs*. Les auto-injecteurs sont seulement disponibles en 2 doses d'adrénaline: 0,15 mg d'adrénaline (pour l'enfant) et 0,3 mg d'adrénaline (pour l'adulte). Dans certains cas, cela peut en ef-

fet être un inconvénient, en particulier chez de très jeunes enfants. Quant à l'adulte, les recommandations internationales préconisent une dose de 0,2 à 0,5 mg d'adrénaline (recommandation américaine¹) ou de 0,5 mg d'adrénaline (recommandation européenne²); il n'est pas clair si la dose de 0,5 mg d'adrénaline donne de meilleurs résultats pour arrêter la réaction anaphylactique que la dose de 0,3 mg d'adrénaline. Dans le Répertoire, une dose de 0,4 à 0,5 mg d'adrénaline est recommandée chez l'adulte.

- Concernant la *longueur de l'aiguille*. Etant donné que l'aiguille des auto-injecteurs est plus courte, on ne peut en effet pas garantir que l'injection d'adrénaline sera intramusculaire chez tous les patients. Selon quelques études, l'adrénaline est injectée dans le tissu adipeux sous-cutané chez environ 10 % des personnes, la résorption étant alors plus lente. Il convient de tenir compte de cette limite. Des médecins urgentistes font toutefois remarquer qu'en exerçant une pression sur le stylo auto-injecteur, la distance entre le tissu

adipeux sous-cutané et la couche musculaire peut être réduite.

- Concernant la *durée de conservation*. Les auto-injecteurs ne peuvent être conservés que pendant une durée limitée: 18 mois dans le cas d'Epipen® si le produit est conservé à une température < 25° (ne pas conserver au réfrigérateur ni congeler); 2 ans dans le cas de Jext® (ne pas congeler). Les ampoules (Adrenaline HCl Sterop®, Adrenaline Tartrate Sterop®) ont également une durée de conservation limitée (3 ans en cas de conservation dans le réfrigérateur entre 2 et 8°C, et seulement 6 mois en cas de conservation à température ambiante), mais elles sont par contre nettement moins coûteuses que les auto-injecteurs. Les auto-injecteurs et les ampoules doivent être conservés à l'abri de la lumière et ne peuvent pas être utilisés si la solution est colorée ou trouble, ou si la solution contient des dépôts.

Il convient bien évidemment d'utiliser correctement les auto-injecteurs. Afin de s'exercer, des stylos de démonstration sont disponibles [pour plus de détails, voir Folia de février 2013].

1 <http://www.aaaai.org/Aaaai/media/MediaLibrary/PDF%20Documents/Practice%20and%20Parameters/Anaphylaxis-2010.pdf>

2 [http://resuscitation-guidelines.articleinmotion.com/article/S0300-9572\(10\)00441-7/aim/8g-anaphylaxis](http://resuscitation-guidelines.articleinmotion.com/article/S0300-9572(10)00441-7/aim/8g-anaphylaxis)

Informations récentes mars 2014

▼: médicament soumis à une surveillance particulière et pour lequel la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée.

- La spécialité **Stribild®**▼ (chapitre 11.4.3.6.) est une association d'antirétroviraux de différentes classes contre le VIH: l'**elvitégravir** (un inhibiteur d'intégrase), l'**emtricitabine** et le **ténofovir** (deux inhibiteurs de la transcriptase inverse), et

de **cobicistat** (un inhibiteur des CYP3A) ajouté pour augmenter la biodisponibilité de l'elvitégravir. Il n'est pas prouvé que cette nouvelle association apporte une plus-value par rapport aux autres associations d'antirétroviraux ni en termes d'efficacité,

ni en termes d'effets indésirables. Les effets indésirables et les interactions sont ceux des différents constituants auxquels s'ajoutent des troubles musculosquelettiques et une toxicité rénale. Etant donné l'absence de données à long terme, l'expérience limitée et le coût très élevé de cette association, ce n'est pas un médicament de premier choix^{1,2}.

- Le **ruxolitinib (Jakavi®▼)**; chapitre 13.7.) est un inhibiteur de protéines kinases (Janus kinases) proposé dans le traitement de la splénomégalie et d'autres symptômes liés à la myélofibrose. Dans les études cliniques, un effet favorable a été observé sur le volume de la rate, mais le lien entre cette réduction de volume et l'amélioration des symptômes est incertain, et il n'est pas prouvé que ce médicament apporte une plus-value par rapport au traitement symptomatique traditionnel en termes d'évolution de la maladie et de durée de survie. Le ruxolitinib expose à des effets indésirables hématologiques et neurologiques. Il s'agit d'un médicament orphelin.^{3,4}

- Une **association de clindamycine et de trétinoïne à usage topique (Trelinax®)**; chapitre 15.5.6.) est proposée pour le traitement de l'acné avec présence de comédons. Les effets indésirables sont ceux des constituants; il s'agit surtout de réactions cutanées. La trétinoïne est tératogène, et bien que sa résorption soit faible, il est

déconseillé d'utiliser ou de manipuler la trétinoïne pendant le premier trimestre de la grossesse. Une contraception est dès lors recommandée chez les femmes en âge de procréer. En ce qui concerne le traitement de l'acné, voir Folia de juillet 2005.

- Une **association d'aciclovir et d'hydrocortisone à usage topique (Zovirax Duo®)**, chapitre 15.1.4.) est proposée pour le traitement symptomatique des poussées d'herpès labial. Il n'est pas prouvé que cette association soit plus efficace que l'aciclovir seul, dont l'effet est d'ailleurs très limité [voir Folia de septembre 2008]. Il convient de tenir compte des effets indésirables des deux constituants. Quelle que soit la voie d'administration, les corticostéroïdes exposent à un risque d'aggravation de certaines infections virales et à des surinfections.⁵

- La spécialité **Buscopan Compositum®** (chapitre 8.2.5.), à base de **métamizole** et de **butylhyoscine bromure**, est retirée du marché. L'utilisation de cette association dans les coliques biliaires et néphrétiques n'était pas justifiée en raison de son rapport bénéfice/risque défavorable [voir Folia de novembre 2003].

- La spécialité **Dolantine®** (chapitre 8.3.1.) est retirée du marché, et il n'existe plus de spécialité à base de **péthidine**, un analgésique morphinique.

1 *La Revue Prescrire* 2013; 33:408-11

2 *Pharma Selecta* 2013; 29:61-4

3 *La Revue Prescrire* 2013; 33:13-6

4 *Australian Prescriber* 2013; 36: 217-8

5 *La Revue Prescrire* 2011 ; 31 :414-6

MESURES RESTRICTIVES EN CAS DE PRESCRIPTION DE RANÉLATE DE STRONTIUM

[Voir aussi communiqués du 14/01/14 et du 28/02/14 dans la rubrique « Bon à savoir »]

Le Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a analysé les données sur les effets indésirables cardio-vasculaires liés au ranélate de strontium (Protelos®), un médicament utilisé pour le traitement de l'ostéoporose. Le PRAC a calculé que pour 1.000 patients traités par le ranélate de strontium pendant 1 an, 4 cas supplémentaires d'événements cardio-vasculaires graves (entre autres infarctus du myocarde) sont survenus par rapport au placebo (*Number Needed to Harm* ou NNH de 250). Ce risque d'événements cardio-vasculaires s'ajoute au risque connu depuis longtemps de thromboembolie veineuse et d'éruptions cutanées.

Sur base de l'analyse du PRAC, le Comité pour les médicaments à usage humain (*Committee for Medicinal Products for Human Use* ou CHMP) de l'EMA a révisé le rapport bénéfice/risque du ranélate de strontium. Le CHMP a rendu son avis le 21/02/14 de maintenir sur le marché les spécialités à base de ranélate de strontium, moyennant quelques mesures restrictives supplémentaires¹. Le CHMP estime que le ranélate de strontium peut constituer une option, sous certaines conditions, chez des patients pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques. De plus, le CHMP estime qu'il n'est pas prouvé que le ranélate de strontium provoque des problèmes cardio-vasculaires chez les patients ne présentant pas de maladies cardio-vasculaires. Les mesures restrictives proposées par le CHMP sont les suivantes.

- Le ranélate de strontium ne peut être utilisé que dans le traitement de l'ostéoporose sévère chez les hommes et les femmes ménopausées à risque élevé de fracture, et ce lorsque d'autres traitements contre l'ostéoporose sont contre-indiqués ou non tolérés.
- Le ranélate de strontium ne peut pas être utilisé chez les patients présentant ou ayant des antécédents de cardiopathies ischémiques, d'artériopathies périphériques, de maladies vasculaires cérébrales, ni chez les patients présentant une hypertension non contrôlée.
- Les patients sous ranélate de strontium doivent être évalués tous les 6 à 12 mois, et le traitement doit être interrompu si le patient développe des problèmes cardio-vasculaires, ou en cas d'hypertension non contrôlée.

Cet avis doit encore être ratifié par la Commission européenne; ensuite, il sera contraignant dans tous les Etats membres.

Il est recommandé, avant de prescrire le ranélate de strontium, d'en évaluer le rapport bénéfice/risque de manière critique. Le ranélate de strontium n'a qu'une place très limitée dans le traitement de l'ostéoporose. En ce qui concerne l'efficacité du ranélate de strontium, le Répertoire Commenté des Médicaments et la Fiche de transparence « Médicaments contre l'ostéoporose » mentionnent: « La place du ranélate de strontium est moins claire. Une diminution du nombre de fractures vertébrales et de certaines fractures non vertébrales a été constatée; pour ce qui est des fractures de la hanche, l'effet n'est pas suffisamment documenté. »

1 www.ema.europa.eu > Document search > terme de recherche "Protelos"> document du 21/02/14

MESURES RESTRICTIVES EN CAS DE PRESCRIPTION DE DOMPÉRIDONE

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 10/03/14]

À la demande de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé belge (AFMPS), l'Agence Européenne des Médicaments (*European Medicines Agency* ou EMA) a débuté il y a un an une réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la dompéridone. La demande de l'AFMPS était motivée par le risque d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmies [voir Folia de juin 2013]. Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA a terminé son évaluation et a émis les recommandations suivantes^{1,2}.

- Les indications se limitent au « traitement des symptômes de nausées et de vomissements » (les « sensations de ballonnement », les « brûlures gastriques » et les « régurgitations de contenu gastrique » ne sont plus des indications).
- Il est recommandé de limiter autant que possible la durée de traitement (usuellement sept jours maximum) et de maintenir la dose la plus faible possible.
- Chez les adultes et les adolescents à partir de 35 kg, la dose par voie orale est limitée à 10 mg, jusqu'à maximum trois fois par jour.
- Chez les enfants et les adolescents pesant moins de 35 kg, le médicament ne peut être administré que par voie orale, et à une dose de 0,25 mg par kg de poids corporel, jusqu'à maximum trois fois par jour.
- L'usage des suppositoires est réservé aux adultes et aux adolescents à partir de 35 kg, et ce à la dose maximale de 30 mg deux fois par jour.

- La dompéridone ne peut pas être administrée aux patients qui présentent des troubles du rythme cardiaque ou avec un risque élevé, comme en cas d'allongement de l'intervalle QTc, d'insuffisance cardiaque ou de troubles électrolytiques. De plus, la dompéridone ne peut pas être utilisée simultanément avec d'autres médicaments à effets similaires sur le cœur ou des médicaments qui ralentissent la métabolisation de la dompéridone dans l'organisme, et la dompéridone ne peut pas être utilisée non plus chez des patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée à sévère.
- Le rapport bénéfice/risque de l'association de dompéridone et de cinnarizine (un dérivé de la pipérazine avec des propriétés antihistaminiques H₁) est négative.
- Le PRAC recommande le retrait du marché des comprimés oraux dosés à 20 mg de dompéridone (pas commercialisés en Belgique), des suppositoires dosés à 10 mg (pas commercialisés en Belgique) et à 60 mg de dompéridone, ainsi que des associations de dompéridone et de cinnarizine (Touristil®).

La recommandation du PRAC doit encore être confirmée par la Commission européenne. Dans l'intervalle, l'AFMPS recommande aux prescripteurs de réserver la dompéridone aux indications recommandées par le PRAC (traitement symptomatique des nausées et des vomissements) et de prendre en compte le risque cardiaque mentionné. L'AFMPS recommande aussi de ne plus utiliser l'association dompéridone + cinnarizine (Touristil®).

1 www.ema.europa.eu > Search document library > terme de recherche: « domperidone », document du 07/03/14

2 www.fagg-afmps.be/fr/news/news_prac_201403_domperidon.jsp?referer=tcn:291-244140-64 (communiqué de 07/03/14)

