

Informations récentes décembre 2016



Nouvelles spécialités

- bisoprolol + périndopril
- albutrepenonacog alfa
- linaclotide
- dapagliflozine + metformine
- palipéridone
- emtricitabine + ténofovir
- osimértinib
- céritinib
- panobinostat
- phénylbutyrate de sodium



Suppressions:

- lacidipine

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

Nouvelles spécialités

- Une association fixe de **bisoprolol + périndopril** (**Bipressil**®; chapitre 1.1.4.) est disponible sous 4 dosages différents : 5 mg/5mg, 5 mg/10 mg, 10mg/5 mg et 10 mg/10 mg pour le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronarienne stable (chez les patients avec un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation) ; les formes à base de bisoprolol + périndopril 5 mg/5 mg et 10 mg/5 mg ont également pour indication le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique gauche avec diminution de la fraction d'éjection. La posologie est de 1 comprimé 1 x par jour. Les contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions particulières sont ceux des β -bloquants (voir 1.5.) et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (voir 1.7.1.).

Avis pour la pratique

L'avantage d'une telle association en termes d'observance thérapeutique doit être mis en balance avec les possibilités plus limitées d'adaptation de la posologie et le risque d'erreurs par confusion dans les dosages des différents composants.

- **L'albutrepenonacog alfa** (**Idelvion**®▼; chapitre 2.2.1.) est un facteur IX de coagulation biosynthétique dont la demi-vie est prolongée par fusion à de l'albumine recombinée. L'albutrepenonacog alfa a pour indication le traitement et la prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B. Il s'agit d'un médicament orphelin.

- Le **linaclotide** (**Constella**®▼; chapitre 3.5.6.) est un peptide structurellement proche de certaines endotoxines bactériennes qui exerce un effet laxatif. Le linaclotide a pour indication le traitement symptomatique du syndrome de l'intestin irritable modéré à sévère associé à une constipation. Il est administré par voie orale à raison d'une gélule une fois par jour. Les principaux effets indésirables consistent en des troubles gastro-intestinaux, surtout de la diarrhée, parfois sévère et prolongée. Comme tous les laxatifs, le linaclotide est contre-indiqué en cas de suspicion d'occlusion ou de perforation intestinale, ou de mégacolon toxique.

Dans les études cliniques d'une durée de 3 mois et de 6 mois, le linaclotide est apparu plus efficace qu'un placebo sur les douleurs abdominales (amélioration $\geq 30\%$ du score de douleur) et le transit intestinal (augmentation d'au moins 1 épisode de défécation spontanée par semaine) durant au moins la moitié de la durée du traitement chez environ 1/3 des patients. Environ 5% des patients ont arrêté le traitement en raison d'une diarrhée.

Avis pour la pratique

Bien que ces résultats soient statistiquement significatifs, on peut se demander quel est leur impact clinique. De plus, l'efficacité et l'innocuité à long terme du linaclotide ne sont pas connues. Vu son efficacité limitée, son coût élevé et l'absence de données comparatives avec d'autres laxatifs, le linaclotide n'est pas un traitement de premier choix.¹ [En ce qui concerne le traitement de l'intestin irritable, voir [Folia de novembre 2009](#)].

- **Xigduo**®▼ (chapitre 5.1.10.) est une association fixe de **dapagliflozine** (une gliflozine, voir chapitre 5.1.9.) et de **metformine** (voir chapitre 5.1.2.) qui a pour indication le traitement du diabète de type 2 en cas de contrôle insuffisant avec la metformine seule ou en association à d'autres antidiabétiques. Xigduo® est disponible sous deux dosages différents : 5 mg/850 mg et 5 mg/1000 mg. La posologie est de un comprimé deux fois par jour. Les contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions particulières sont ceux des principes actifs. La metformine est le médicament de premier choix dans la prise en charge du diabète de type 2, mais il n'est pas prouvé qu'une gliflozine soit supérieure aux autres antidiabétiques lorsqu'un deuxième antidiabétique s'avère nécessaire. L'avantage d'une telle association fixe en termes d'observance thérapeutique doit être mis en balance avec les possibilités plus limitées d'adaptation de la posologie.²

- **Trevicta**®(palipéridone ; chapitre 10.2.4.) est une spécialité à base de palipéridone sous forme de suspension injectable à libération prolongée pour administration intramusculaire *trimestrielle* dans le traitement d'entretien de la schizophrénie. La palipéridone était déjà disponible sous forme d'une suspension injectable à libération prolongée pour administration *mensuelle* (Xeplion®). La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone et présente le même rapport bénéfice/risque. Une telle administration trimestrielle peut présenter des avantages en termes d'observance thérapeutique mais elle limite les

possibilités d'adaptation de la posologie et ne stimule pas un suivi médical régulier.

- **Descovy**®▼ (chapitre 11.4.3.1.4.) est une association fixe d'**emtricitabine** + **ténofovir**, deux inhibiteurs de la transcriptase réverse déjà disponibles en monothérapie et en association pour le traitement de l'infection au VIH. Dans cette nouvelle association, le ténofovir est présent sous forme d'une nouvelle formulation (ténofovir alafénamide, TAF) utilisée à plus faible dose, avec un risque moindre d'effets indésirables notamment au niveau rénal et osseux.

- L'**osimertinib** (**Tagrisso**®▼; chapitre 13.7.), un inhibiteur de la tyrosine kinase EGFR (*epidermal growth factor receptor*), a pour indication le traitement de certaines formes de cancer avancé du poumon non à petites cellules. Les principaux effets indésirables de l'osimertinib sont : allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes, atteinte pulmonaire interstitielle, rash, prurit, stomatite. L'osimertinib est un substrat de la P-gp.

- Le **céritinib** (**Zykadia**®▼; chapitre 13.7.), un inhibiteur de la tyrosine kinase ALK (*anaplastic lymphoma kinase*), a pour indication le traitement de certaines formes de cancer avancé du poumon non à petites cellules. Les principaux effets indésirables du céritinib sont : allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes, hépatotoxicité, atteinte pulmonaire interstitielle, troubles visuels, rash, hyperglycémie, pancréatite. Le céritinib est un substrat de la P-gp et un inhibiteur du CYP2C9, du CYP3A4 et de la P-gp.³

- Le **panobinostat** (**Farydak**®▼; chapitre 13.8.), un inhibiteur des histones déacétylases, a pour indication le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire à d'autres traitements. Il n'est pas prouvé que ce traitement de 3 ligne prolonge la survie et il est associé à de nombreux effets indésirables graves au niveau hématologique, digestif, cardiaque, rénal et hépatique. Le panobinostat est

un substrat du CYP3A4 et de la P-gp, et un inhibiteur du CYP2D6. Il s'agit d'un médicament orphelin.⁴

- Le **phénylbutyrate de sodium** (**Ammonaps**®; chapitre 20.3.) est une prodrogue du phénylacétate qui permet d'éliminer une partie de l'excès d'azote en cas de déficits enzymatiques de la synthèse de l'urée. Le phénylbutyrate de sodium était déjà utilisé auparavant en magistrale dans cette indication. Le phénylbutyrate de sodium exerce un effet favorable en termes de mortalité, mais son effet est modeste en ce qui concerne la prévention des crises d'encéphalopathie, le déficit intellectuel et le retard psychomoteur.⁵

Suppressions

- La spécialité **Motens**® à base de **lacidipine** (chapitre 1.6.1.), une dihydropyridine qui était utilisée dans le traitement de l'hypertension, est retirée du marché.

Références

1 Linaclotide for constipation-predominant IBS. DTB 2013; 51:129-132 (doi: 10.1136/dtb.2013.11.0218)

Linaclotide (Linzess) contre la constipation. La Lettre Médicale 2012; 36:67-8

Linaclotide (Constella®), un dérivé d'entérotoxine bactérienne à effet laxatif, sans plus. La Revue Prescrire 2014; 34: 486-9;

Linaclotide; eindelijk een werkzaam middel bij het prikkelbaredarmsyndroom met obstipatie? Pharma selecta 2012; 29: 42-4

2 Invokamet et Xigduo XR- Deux nouvelles associations pour traiter le diabète de type 2. La Lettre Médicale 2015; 38: 100-101

3 Céritinib (Zykadia®) contre le cancer du poumon non à petites cellules. La Lettre Médicale 2014; 38:38-9;

Céritinib (Zykadia®) et cancer du poumon non à petites cellules. La Revue Prescrire 2016; 36:252

4 Panobinostat (Farydak®). Myélome multiple: trop toxique! La Revue Prescrire 2016; 36:413-4

5 Phénylbutyrate de sodium (Ammonaps®). Utile contre les troubles de la synthèse de l'urée par déficience enzymatique. La Revue Prescrire 2001; 21:107-11