FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA OCTOBRE 2023

Nouveautés médicaments octobre 2023

Nouveautés en première ligne
- itopride (Itoprom®): dyspepsie fonctionnelle
- paracétamol 500 mg + ibuprofène 150 mg (Combophen®): douleur

Nouveautés en médecine spécialisée
- Papaver somniferum (Dropizole®) : diarrhée sévère

Nouveautés en oncologie
- tucatinib (Tukysa®▼) : cancer du sein

Nouveautés homéopathiques
- Grifeel® : symptômes grippaux

Nouvelles indications
- baricitinib (Olumiant®): arthrite juvénile idiopathique

Remboursements
- brolucizumab (Beovu®▼): DMLA et œdème maculaire diabétique
- remdésivir (Veklury®▼): COVID-19

Arrêts de commercialisation
- dextrométhorphane 20mg/10ml (Tussimono®)
- estramustine (Estracyt®) et fotémustine (Muphoran)
- ipratropium à usage nasal (Rhinospray Nez qui Coule®)
- ofloxacine à usage oral (Ofloxacine EG)

▼: 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).

: médicaments pour lesquels des procédures additionnelles de minimisation des risques (*Risk Minimization Activities* : RMA) ont été imposées par l'autorité qui délivre l'autorisation de mise sur le marché (voir Folia mars 2015), telles que du matériel éducatif ou des brochures.

contre-indication ou réduction de dose en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 30 et 15 ml/min).

contre-indication ou réduction de dose déjà en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min), ou en cas d'insuffisance rénale sans précision du degré de sévérité.

Les actualités médicamenteuses de ce mois prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 29 septembre. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de novembre.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 20 octobre.

Nouveautés en première ligne

itopride (Itoprom®) (mis à jour le 19 janvier 2024)

L'itopride (**Itoprom®**, chapitre 3.4.1) est un **gastroprocinétique apparenté au métoclopramide** qui a une activité cholinergique (inhibition de l'acétylcholinestérase) et antagoniste dopaminergique (antagoniste des récepteurs D2 de la dopamine).
Il a pour **indication** le traitement des symptômes de **dyspepsie fonctionnelle de l'adulte** due à une réduction de motilité gastro-intestinale (synthèse du RCP).[1]

Il est le seul gastroprocinétique sur le marché belge à avoir cette indication.
Les **données d'efficacité et de sécurité** sont **très limitées**.
Les données d'efficacité versus placebo ne sont pas univoques.
Le profil d'innocuité semble comparable à celui des autres gastroprocinétiques. Des réactions anaphylactoïdes de fréquence indéterminée sont mentionnées dans le RCP.
Commentaire du CBIP
Il est difficile de se prononcer sur la place à accorder à ce gastroprocinétique dans le traitement de la dyspepsie fonctionnelle. Son **efficacité versus placebo** n'est **pas clairement démontrée**, et une éventuelle plus-value versus comparateur actif encore moins.
Des données supplémentaires et de meilleure qualité sont nécessaires.
Dans la dyspepsie fonctionnelle, les guidelines[2-4] n'offrent qu'une place très limitée au gastroprocinétiques. Il est conseillé de tester et le cas échéant éradiquer l'*H.pylori*.

Efficacité

- Le RCP ne mentionne pas de données d'efficacité chiffrées ni de références.[1]
- Deux articles de synthèse du *New England Journal of Medicine*[5] et du *Lancet*[6] sur la dyspepsie mentionnent l'itopride en précisant que les données sont limitées et les preuves d'efficacité non-univoques.
- Une *Cochrane Review*[7] de 2018 sur les procinétiques utilisés dans la dyspepsie fonctionnelle a montré les résultats suivants :
  - Pas de différence d'efficacité entre l'itopride et le placebo (6 études, 2066 patients) selon la méthodologie standard de la Cochrane. Certains autres types d'analyse donnent par contre une supériorité versus placebo (analyse de sensibilité OR 0,39, 95% IC 0,22 à 0,71 ; P= 0,002 et modèle d'effets fixes RR 0,76, 95% IC 0,72 à 0,80 ; P < 0,00001).
  - Pas de différence d'efficacité entre l'itopride et le dompéridone sur les symptômes (5 études, 932 patients).

Innocuité

- Les données de sécurité sont très limitées.
- Contre-indications
  - Situations où une augmentation de la motilité gastro-intestinale peut être nocive (p.ex. obstruction ou perforation)
- Effets indésirables
  - Le RCP ne mentionne pas d'effets indésirables extrapyramidaux ni d'allongement de l'intervalle QT.
  - Selon la *Cochrane Review*, l'itopride ne présente pas de différence au niveau du nombre d'effets indésirables avec la dompéridone.[7]
  - Peu fréquents (0,1 à 1%) : leucopénie, hyperprolactinémie, céphalées, vertiges, troubles gastro-intestinaux, hypersalivation.
  - Rares (0,01 à 0,1%) : rash, érythème, prurit.
  - Fréquence indéterminée : thrombopénie, réaction anaphylactoïde, gynécomastie, tremblements, ictère et modification des enzymes hépatiques.
- Grossesse et allaitement
  - L'itopride n'est pas mentionné dans nos sources habituelles concernant la grossesse et l'allaitement.
  - Selon le RCP, l'itopride peut être utilisé pendant la grossesse seulement si les avantages l'emportent considérablement sur les risques possibles. Son usage pendant l'allaitement est déconseillé. Les données d'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement sont limitées.
- Interactions
  - L'efficacité de l'itopride peut être diminuée en cas d'administration concomitante d'anticholinergiques.
  - On peut théoriquement s'attendre à une diminution d'efficacité des anticholinergiques et des dopaminergiques en cas de prise concomitante d'itopride.
  - Prudence en cas d'administration concomitante de médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite : l'effet gastroprocinétique de l'itopride pourrait influencer l'absorption des autres médicaments pris par voie orale.
- Précautions particulières
  - En cas d'insuffisance hépatique ou rénale : réduction de dose ou arrêt si apparition d'effets indésirables.[1]

Posologie : 1 comprimé 3 fois p.j. avant le repas pendant maximum 8 semaines
Coût : 10,43€ pour 20 comprimés, 34,99€ pour 100 comprimés, non remboursé au 1er septembre 2023

paracétamol 500 mg + ibuprofène 150 mg (Combophen®)

Une association fixe de paracétamol 500 mg + ibuprofène 150 mg (Combophen® , chapitre 8.2.4) est maintenant sur le marché avec pour indication le **traitement** symptomatique **à court terme** de la **douleur légère à modérée** (synthèse du RCP).[1]
Commentaire du CBIP
La **plus-value** quant aux bénéfices d'une association fixe est **questionnable** et doit être mise en balance avec la **flexibilité posologique limitée**. Les préparations à base d'un seul principe actif sont toujours à préférer en termes d'innocuité. Cette association expose aux **effets indésirables du paracétamol et des AINS**. Il s'agit aussi d'être particulièrement vigilant au risque d'intoxication lors de l'administration d'une association contenant du paracétamol, si le patient n'est pas conscient de la présence de celui-ci et l'associe à d'autres doses de paracétamol. Il en va de même en cas de prise séparée d'ibuprofène (voir Folia de juin 2023).

Efficacité

- Une petite étude (n = 135) a montré que l'association paracétamol + ibuprofène (1000 mg + 300 mg), administrée toutes les 6 heures, jusqu'à 48 heures après l'extraction des dents de sagesse assurait une analgésie plus efficace qu'une dose similaire de paracétamol ou d'ibuprofène prise individuellement. Il s'agit d'un bénéfice montré pour l'extraction dentaire, un modèle particulier de douleur nociceptive aiguë, ne s'appliquant pas à tous les types de douleur.[2]

Innocuité

- Les contre-indications, effets indésirables, précautions d'emploi et interactions sont similaires à celles du paracétamol (voir chapitre 8.2.1) et des AINS (voir chapitre 9.1.) individuellement.
- Comme pour tous les médicaments contenant des AINS, cette association ne doit pas être utilisée plus de quelques jours. Elle n'est donc pas indiquée pour la prise en charge de la douleur chronique (voir aussi 8.1. Approche médicamenteuse de la fièvre et de la douleur).
- L'ibuprofène doit être utilisé avec précaution par les adultes de plus de 65 ans en raison d'effets indésirables plus fréquents et plus graves.

Posologie : 1 à 2 comprimés par prise ; maximum 6 comprimés p.j., un traitement de plus de 3 jours est déconseillé.

Coût : 11,99€ pour 32 comprimés, non remboursé au 1er octobre 2023

Nouveautés en médecine spécialisée

Papaver somniferum (Dropizole®)

Le Papaver somniferum gouttes pour administration orale (Dropizole® , chapitre 3.6.6, stupéfiant) est de la **teinture d'opium brut** qui a pour indication le traitement symptomatique de la **diarrhée sévère chez l'adulte** après échec d'autres traitements (synthèse du RCP). Le RCP précise que le traitement doit être **instauré par un spécialiste** (par exemple oncologue ou gastro-entérologue). Ce médicament est soumis à la réglementation des stupéfiants.
Le RCP ne mentionne aucune étude d'efficacité.
Le profil d'innocuité et les interactions sont ceux des opioïdes.[1]
Commentaire du CBIP
Il s'agit ici d'utiliser un effet habituellement indésirable comme traitement de la diarrhée. Utiliser la morphine dans ce cas expose aux **effets indésirables connus et fréquents** de la morphine, en particulier l'**addiction**, favorisée par la forme liquide.

Posologie :

- 5 à 10 gouttes 2 à 3 fois p.j. (1 goutte correspond à 0,5 mg de morphine).
- Maximum 20 gouttes par prise, et maximum 120 gouttes par jour.
- La posologie doit être adaptée individuellement pour obtenir la plus faible dose efficace, pendant la durée la plus courte possible.

Coût : 59,49€ pour un flacon, non remboursé au 1er octobre 2023

Nouveautés en oncologie

tucatinib (Tukysa®▼)

Le **tucatinib** (Tukysa®▼ chapitre 13.2.2.11, délivrance hospitalière, administration orale) est un **inhibiteur de protéines kinases** ciblant l'HER2 qui a pour indication le traitement en association de **certains cancers du sein avancés ou métastatiques** après échec d'autres traitements (synthèse du RCP).
Dans une étude contrôlée par placebo, l'ajout du tucatinib à un traitement combiné existant a permis de **prolonger la survie globale d'environ 6 mois**, au prix **d'effets indésirables parfois sévères ou invalidants**, en particulier des troubles gastrointestinaux (y compris des décès) et des érythrodysesthésies palmoplantaires.[1-3]

Innocuité

Effets indésirables

- Effets indésirables très fréquents (≥10%) : épistaxis, troubles gastro-intestinaux (80%, 2 décès sur diarrhée), éruption cutanée, arthralgies, élévation des enzymes hépatiques.

Grossesse et allaitement

- Les hommes et les femmes doivent utiliser une contraception jusqu'à une semaine après l'arrêt du traitement.
- L'allaitement doit être interrompu jusqu'à une semaine après l'arrêt du traitement.

Interactions

- Le tucatinib est un inhibiteur puissant du CYP3A4. Il faut éviter l'administration concomitante de substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique-toxique étroite (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- Le tucatinib est un substrat du CYP2C8 et du CYP3A4. L'administration concomitante d'inducteur puissant du CYP3A4 / inducteur modéré-puissant du CYP2C8, ou d'inhibiteur modéré-puissant du CYP2C8 doit être évitée (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- Le tucatinib est un substrat et inhibiteur de la P-gp. L'administration concomitante de médicaments substrats de la P-gp à marge thérapeutique-toxique étroite doit se faire avec prudence (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Selon le RCP, la posologie doit être réduite en cas d'insuffisance hépatique sévère. Les enzymes hépatiques doivent être contrôlées en cas de suspicion d'atteinte hépatique.
- Le tucatinib peut augmenter la créatinine sérique sans lien avec une insuffisance rénale. D'autres méthodes non basées sur la créatinine sont conseillées pour suivre la fonction rénale si nécessaire.
- Les comprimés contiennent du potassium, ce qui doit être pris en compte dans le cadre d'un régime alimentaire pauvre en potassium.[1]

Posologie : 1 comprimé 2 fois p.j.

Coût : 4342€ pour 84 comprimés de 150 mg, remboursé en a ! au 1er octobre 2023

Nouveautés homéopathiques

Grifeel®

Grifeel® (chapitre 20.4), est un médicament **homéopathique** qui a pour indication le traitement des **symptômes grippaux** (synthèse du RCP).[1]
Il n'existe à l'heure actuelle **aucune preuve valable d'efficacité** des médicaments homéopathiques par rapport au placebo [voir Folia de novembre 2010 et Folia de janvier 2018]. Les exigences en matière d'efficacité et de sécurité dans le cadre de l'autorisation d'un médicament homéopathique sont beaucoup plus limitées que pour les médicaments classiques.

Coût : 17,95€ pour 50 comprimés, non remboursé au 1er octobre 2023

Nouvelles indications

baricitinib (Olumiant®)

Le **baricitinib** (Olumiant®, administration orale), un inhibiteur de Janus kinases, a reçu comme **nouvelle indication l'arthrite juvénile idiopathique** à partir de l'âge de 2 ans, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance à d'autres traitements, en monothérapie ou en association avec le méthotrexate (synthèse du RCP).
Il avait déjà comme indications chez l'adulte la polyarthrite rhumatoïde, la dermatite atopique et la pelade. Il est remboursé en b ! pour la polyarthrite rhumatoïde et la dermatite atopique (voir conditions et formulaires).[1]
Dans l'étude concernant cette nouvelle indication chez les enfants, un cas d'embolie pulmonaire est survenu et a été jugé lié au traitement.[2]
Les inhibiteurs de **Janus kinases** utilisés dans les maladies inflammatoires peuvent causer des **effets indésirables graves** et ne peuvent être **prescrits que dans des conditions strictes** (voir Folia de décembre 2022).

Posologie : 1 comprimé de 2 ou 4 mg une fois p.j. en fonction du poids.

Coût : 2399,20€ pour 84 jours de traitement, non remboursé dans l'indication arthrite juvénile idiopathique au 1er octobre 2023.

Remboursements

brolucizumab (Beovu®▼)

Le **brolucizumab** (Beovu®▼, usage hospitalier, pour injection intravitréenne), utilisé pour le **traitement des néovaisseaux choroïdiens** liés à la DMLA et à l'œdème maculaire diabétique, est maintenant **remboursé en b!** dans ces indications (voir conditions et formulaire).

Coût : 663€, remboursé en b! au 1er octobre 2023

remdésivir (Veklury®▼)

Le **remdésivir** (Veklury®▼, usage hospitalier, pour administration intraveineuse), auparavant disponible uniquement via le stock stratégique, est maintenant **disponible via le circuit de distribution classique**, et **remboursé en a ! pour le traitement du COVID-19** chez les patients présentant une pneumonie sous oxygénothérapie, ou pour les personnes à risque de développer une forme sévère de COVID-19 (voir conditions et formulaires). Les recommandations belges accordent une place très limitée au remdésivir pour le traitement du COVID-19. Voir les recommandations belges pour le traitement du COVID-19 en ambulatoire [site KCE > usage ambulatoire/en maison de repos > Résumé à l'attention des médecins généralistes], et pour le traitement du COVID-19 en milieu hospitalier [site KCE > Usage hospitalier > Interim clinical guidance for hospitalised patients].

Coût : 488€ pour un flacon, remboursé en a ! au 1er octobre 2023.

Arrêts de commercialisation

Cette rubrique concerne les arrêts définitifs de commercialisation. Les spécialités concernées ne sont plus mentionnées dans le Répertoire.
La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

dextrométhorphane 20mg/10ml (Tussimono®)

Le **dextrométhorphane 20mg/10 ml** sirop en sachets (Tussimono®) n'est **plus disponible**. D'autres dosages plus faibles sont

disponibles. Le CBIP rappelle que la toux ne nécessite généralement pas de traitement médicamenteux, et que **l'efficacité des antitussifs est peu étayée**. Les antitussifs sont **contre-indiqués chez les enfants de moins de 6 ans**, et sont **à déconseiller chez les enfants âgés de 6 à 12 ans** (voir Recommandations de l'AFMPS d'avril 2013.

estramustine (Estracyt®) et fotémustine (Muphoran®)

L'estramustine (Estracyt®), utilisée dans le carcinome prostatique métastasé[1] et la fotémustine (Muphoran®), utilisée dans le mélanome malin disséminé[2] ne sont plus disponibles.

ipratropium à usage nasal (Rhinospray Nez qui Coule®)

L'ipratropium à usage nasal (Rhinospray Nez qui Coule®) n'est **plus disponible**. Il n'existe plus d'anticholinergique en monopréparation à usage nasal. Sa **place** dans le traitement de l'écoulement nasal était **très limitée**. Il existe encore en association avec un vasoconstricteur (Otrivine Duo®). Dans la rhinite banale, les vasoconstricteurs ont peu de place et leur utilisation doit être limitée à 5 jours. Certains sont contre-indiqués chez les enfants (voir Positionnement vasoconstricteurs par voie nasale). Dans la rhinite allergique, les corticostéroïdes ou les antihistaminiques H_1 par voie nasale sont efficaces (voir Positionnement rhinite allergique).

ofloxacine à usage oral (Ofloxacine EG®)

L'ofloxacine à usage oral n'est **plus disponible**. Elle n'existe plus qu'à usage ophtalmique.
En raison du développement rapide de la résistance et des effets indésirables parfois très invalidants, **l'utilisation des quinolones doit être très limitée.**
Selon la BAPCOC, les quinolones ont encore une place dans le traitement des infections urinaires compliquées, de l'urétrite, de la *pelvic inflammatory disease (PID)*, et de l'orchi-épididymite. Elles peuvent aussi être utilisées, si un antibiotique est indiqué et en cas d'allergie à la pénicilline, pour le traitement des infections des voies respiratoires ou la diverticulite (voir Positionnement quinolones).

Sources

En plus des sources générales consultées systématiquement par le CBIP (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), pour écrire les articles « nouveautés médicamenteuses », les sources suivantes sont consultées : RCP et dossier d'évaluation à l'EMA (EPAR) du produit, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

Sources

En plus des sources générales consultées systématiquement par le CBIP (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), pour écrire les articles « nouveautés médicamenteuses », les sources suivantes sont consultées : RCP et dossier d'évaluation à l'EMA (EPAR) du produit, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

Sources générales

- British National Formulary (BNF), https://www.medicinescomplete.com, consulté la dernière fois le 2 octobre 2023.
- Farmacotherapeutisch Kompas, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/, consulté la dernière fois le 2 octobre 2023.
- Martindale, The Complete Drug Reference, consulté la dernière fois le 2 octobre 2023.
- Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, consulté la dernière fois le 2 octobre 2023. https://www.lareb.nl/mvm-kennis
- Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e édition, version électronique), consulté la dernière fois le 4 septembre 2023.
- CRAT, consulté la dernière fois le 2 octobre 2023. https://www.lecrat.fr/

Sources spécifiques

estramustine et fotémustine

1 Estracyt®- Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Muphoran®- Résumé des Caractéristiques du Produit

baricitinib

1 Olumiant®-Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Ramanan AV et al. Baricitinib in juvenile idiopathic arthritis: an international, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal, efficacy, and safety trial. Lancet 2023 Aug 12;402(10401):555-570. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00921-2.

itopride

1 Itoprom®- Résumé des Caractéristiques du Produit

2 DynaMed-Functional dyspepsia updated 6 June 2023. Consulté le 10 octobre

3 BMJ Best Practice-Assessment of dyspepsia-consulté le 10 octobre 2023

4 NICE-Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. Clinical guideline https://www.nice.org.uk/guidance/cg184/chapter/Recommendations#interventions-for-functional-dyspepsia

5 Functional dyspepsia. N Engl J Med. 2015 Nov 5;373(19):1853-63. doi: 10.1056/NEJMra1501505

6 Functional dyspepsia. Lancet. 2020 Nov 21;396(10263):1689-1702. doi:10.1016/S0140-6736(20)30469-4.

7 Prokinetics for Functional Dyspepsia (Review). Pittayanon R. et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 10. Art. No.: CD009431. DOI: 10.1002/14651858.CD009431.pub3.

paracétamol 500 mg + ibuprofène 150

1 Combophen®-Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Merry AF, Gibbs RD, Edwards J et al. Combined acetaminophen and ibuprofen for pain relief after oral surgery in adults: a randomized controlled trial, Br J Anaesth (2010 Jan) 104(1): 80-8. doi: 10.1093/bja/aep338.

Grifeel®

1 Grifeel®- Résumé des Caractéristiques du Produit

Papaver somniferum

1 Dropizole®- Résumé des Caractéristiques du Produit

tucatinib

1 Tukysa®- Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Med Lett Drugs Ther. 2020 Nov 16;62(1611):182-4

3 Tucatinib (Tukysa°) et cancer du sein HER-2 positif, après échecs de plusieurs médicaments anti-HER-2. Allongement de la durée de vie, au prix de fréquents effets indésirables graves et d'interactions médicamenteuses. Rev Prescrire 2022 ; 42 (462) : 260-262

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
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.