

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JUILLET 2023

### FOCUS

Le point sur la guanfacine (Intuniv®), 5 ans après sa commercialisation

**Conclusion du CBIP, 5 ans après sa commercialisation :** la guanfacine a une place très limitée dans le traitement du TDAH. La guanfacine n'a toujours pas été étudiée chez les enfants et les adolescents non éligibles aux psychostimulants (le groupe cible selon le RCP) et présente un profil d'innocuité défavorable.

Le point sur l'elbasvir + grazoprévir (Zepatier®) & le sofosbuvir + velpatasvir (Epclusa®), 5 ans après leur commercialisation

**Conclusion du CBIP, 5 ans après leur commercialisation:** Les associations d'antiviraux à action directe (AAD), telles que l'elbasvir + grazoprévir et le sofosbuvir + velpatasvir, ont un rôle important dans le traitement de l'hépatite C chronique offrant un taux élevé d'éradication virale et des résultats favorables des études observationnelles.

Le point sur la fampridine (Fampyra®, chapitre 10.8), 5 ans après sa commercialisation

Le CBIP estime que la place de la fampridine (Fampyra®▼; chapitre 10.8.) dans les troubles de la marche d'origine spastique chez les patients atteints de sclérose en plaques reste incertaine.

Le point sur le daclizumab (Zinbryta®), 5 ans après sa commercialisation

### ACTUALITÉS

Rocephine® (ceftriaxone) retirée du marché : quelles alternatives dans le traitement des infections gonococciques ?

La spécialité Rocephine® (ceftriaxone i.m.), traitement efficace des IST à gonocoque, n'est plus disponible sur le marché. La spécialité Ceftriaxon Fresenius Kabi® est disponible (grâce à une dérogation), mais quelques remarques importantes doivent être formulées à ce sujet.

Hydrea®: disponible à nouveau par dérogation (mise à jour : stock stratégique disponible)

L'Hydrea® (hydroxycarbamide) est à nouveau disponible par dérogation. Une Task Force de l'AFMPS a émis des recommandations sur les alternatives à l'Hydrea®. L'AFMPS et l'INAMI donnent des recommandations pour utiliser correctement les conditionnements importés.

### AUDITORIUM

Auditorium: l'accréditation pour les pharmaciens hospitaliers a été approuvée pour le Quiz Médication 8

### NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS



#### Nouveaux dosages

- éphédrine sol. inj. 30 mg/10 ml (Ephedrine HCl Aguettant®)
- tramadol 75 mg + paracétamol 650 mg (Algotra®)



#### Nouveautés en médecine spécialisée

- faricimab (Vabysmo®▼)



#### Arrêts de commercialisation

- cétirizine gouttes (Zyrtec® gttes sol.)

#### Vaccination

- modification des vaccins dans le calendrier de base

### PHARMACOVIGILANCE

Opioides ainsi que benzodiazépines et Z-drugs, mais aussi prégabaline et

## **gabapentine : comment bien les utiliser ?**

L'AFMPS (service Vigilance) et l'INAMI demandent d'être attentif à la bonne utilisation des opioïdes ainsi que des benzodiazépines et Z-drugs, mais aussi de la prégabaline et de la gabapentine. Une bonne utilisation est essentielle pour éviter les problèmes consécutifs à un abus ou une dépendance.

## Le point sur la guanfacine (Intuniv®), 5 ans après sa commercialisation

Intuniv® (chapitre 10.4.) est la seule spécialité à base de guanfacine (à libération prolongée) commercialisée en Belgique dans le TDAH (situation au 01/07/2023). Le RCP mentionne comme indication le traitement du TDAH chez **les enfants à partir de 6 ans et les adolescents chez qui les médicaments psychostimulants ne sont pas adaptés, n'ont pas été tolérés et/ou efficaces.**

Les principaux effets indésirables de la guanfacine sont : sédation et somnolence, céphalées, hypotension, bradycardie, syncope, allongement de l'intervalle QT et prise de poids<sup>1,2</sup>. Un rebond hypertensif a été observé après arrêt brutal du traitement<sup>3</sup>.

La guanfacine n'a été comparée à un placebo que sur une courte période avant d'être commercialisée. Après sa commercialisation, une étude ouverte sponsorisée par l'industrie a évalué le profil d'innocuité (critère d'évaluation primaire) et l'efficacité (critère d'évaluation secondaire) à long terme (2 ans)<sup>4</sup>. La somnolence, les céphalées et la fatigue étaient les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans l'étude. La guanfacine a été associée à une amélioration des symptômes du TDAH, mais le taux d'abandon élevé et l'absence de groupe témoin compliquent l'interprétation de ce résultat.

Il n'existe toujours pas d'études portant spécifiquement sur les enfants et les adolescents non éligibles aux psychostimulants (le groupe cible selon le RCP). Des études comparatives avec d'autres médicaments du TDAH font également défaut<sup>5</sup>.

Suite aux événements suicidaires et comportements agressifs qui ont été rapportés après la commercialisation de la guanfacine, le RCP a été adapté<sup>6</sup>.

Le Conseil Supérieur de la Santé mentionne la guanfacine (et l'atomoxétine) comme troisième choix dans le traitement médicamenteux du TDAH chez les enfants âgés de 6 ans et plus, après le méthylphénidate et la dexamphétamine.

**Conclusion du CBIP, 5 ans après sa commercialisation:** la guanfacine a une place très limitée dans le traitement du TDAH. Elle n'a pas été étudiée chez les enfants et les adolescents non éligibles aux psychostimulants (le groupe cible selon le RCP). Des études comparatives avec d'autres médicaments du TDAH font également défaut. En outre, la guanfacine présente un profil d'innocuité défavorable (notamment sédation, prise de poids, effets indésirables cardiovasculaires, idées suicidaires et agressivité). La guanfacine coûte entre 80 et 100 euros par mois et n'est pas remboursée (situation au 01/07/2023).



Dans nos sources (voir Intro. 2.1.1.), la seule nouvelle étude mentionnée est une **étude ouverte** sponsorisée par l'industrie, publiée après commercialisation. Cette étude a évalué le profil d'innocuité et l'efficacité de la guanfacine à plus long terme<sup>4</sup>.

- 214 enfants et adolescents (74% de garçons, âge moyen 11,7 ans) ayant préalablement participé à une étude contrôlée par placebo, ont reçu une dose quotidienne de guanfacine XR (enfants : max 4 mg/j ; adolescents : max 4 à 7 mg/j) après une période d'élimination (période de lavage , *wash-out*) de 30 jours, et ont été suivis pendant 2 ans. Les enfants et les adolescents présentant une comorbidité psychiatrique et des facteurs de risque cardiovasculaire n'étaient pas autorisés à participer à l'étude.
- L'objectif principal de l'étude était de déterminer si la guanfacine était sûre et bien tolérée. L'efficacité était un critère d'évaluation secondaire.
- Environ 38% des participants ont arrêté l'étude prématurément. La raison la plus fréquemment citée était « abandon de l'étude par le participant » (17,3%, sans autre précision). Dans 8,9% des cas, la raison invoquée était l'absence d'effet ; dans 3,3 % des cas, les effets indésirables (notamment somnolence, agressivité, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, vertiges, abus de substances et prise de poids).
- Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la somnolence (36%), les céphalées (28,5%) et la fatigue (20,1%).
- Des effets indésirables graves sont survenus chez 4,7% des participants. À l'exception des fractures (n = 4) et des commotions cérébrales (n = 2), chacun de ces effets n'a concerné qu'un seul participant. Selon les chercheurs, il n'y avait pas d'association avec la guanfacine. Il n'y a pas eu de cas de syncope ou d'allongement cliniquement pertinent de l'intervalle QT.
- Chez une majorité des participants (environ 79%), l'IMC (indice de masse corporelle) est resté stable au cours de la période de suivi. À la fin de l'étude, 14 participants (6,8%) étaient obèses, contre 3 (1,4 %) au début de l'étude. La plupart des participants obèses à la fin de l'étude étaient déjà en surpoids (10) ou obèses (3) à l'inclusion. Les chercheurs ont souligné l'importance d'une surveillance régulière du poids chez les patients traités par guanfacine, en particulier chez les enfants en surpoids.
- Un comportement agressif a été rapporté chez 4,7% des participants ; 2,3% avaient des idées suicidaires, mais aucun comportement suicidaire n'a été observé.
- Les symptômes, évalués par diverses échelles du TDAH, ont en moyenne diminué dès les premières semaines de traitement et l'amélioration s'est maintenue jusqu'à la fin de l'étude. Le taux d'abandon élevé, la méthode d'analyse de la dernière observation rapportée (LOCF) et l'absence de groupe témoin compliquent l'interprétation de ces résultats.

## Sources

- 1 Anonymous. New drug: Guanfacine hydrochloride for attention deficit hyperactivity disorder. Australian Prescriber 2018;41:131-2.doi:10.18773/austprescr.2018.042
- 2 Anonymous. Guanfacine for ADHD in children and adolescents. Drug Ther Bull 2016;54:56-60.doi:10.1136/dtb.2016.5.0402
- 3 The Medical Letter. Drugs for ADHD. The Medical Letter 2020;62:9-16.
- 4 Huss M, Dirks B, Gu J, et al. Long-term safety and efficacy of guanfacine extended release in children and adolescents with ADHD. Eur Child Adolesc Psychiatry 2018;27:1283-94.doi:10.1007/s00787-018-1113-4
- 5 Stolk LML. Nieuw geneesmiddel bij ADHD: guanfacine. Geneesmiddelenbulletin 2018;52:90-4.
- 6 EMA. Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s) - Active substance(s): guanfacine. EMEA/H/C/PSUSA/00010413/202103 2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/intuniv-h-c-psusa-00010413-202103-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/intuniv-h-c-psusa-00010413-202103-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf)

## Le point sur l'elbasvir + grazoprévir (Zepatier®) & le sofosbuvir + velpatasvir (Epclusa®), 5 ans après leur commercialisation

Des études cliniques randomisées à court terme ont montré que les associations d'antiviraux à action directe (AAD), telles que **l'elbasvir + grazoprévir** (Zepatier®, chapitre 11.4.5.) et le **sofosbuvir + velpatasvir** (Epclusa®, chapitre 11.4.5.), ont une très grande efficacité (jusqu'à >90 %) sur la « réponse virologique soutenue » (RVS, définie comme une charge virale indétectable à 12 ou 24 semaines) en cas d'hépatite C chronique (voir Folia d'avril 2023). Des études observationnelles suggèrent que le traitement par associations d'AAD pourrait être associé à une réduction significative de la mortalité globale, du cancer du foie et d'autres complications hépatiques, mais les effets à long terme et le profil de sécurité doivent être davantage documentés dans des études observationnelles à grande échelle. En raison des données limitées, la question sur la sécurité d'emploi des AAD pendant la grossesse et l'allaitement reste sans réponse.

Pour des informations plus complètes, voir notre article Dix ans plus tard, le point sur les antiviraux à action directe dans l'hépatite C dans les Folia d'avril 2023.

**Conclusion du CBIP, 5 ans après leur commercialisation:** Les associations d'AAD, telles que **l'elbasvir + grazoprévir et le sofosbuvir + velpatasvir**, ont un rôle important dans le traitement de l'hépatite C chronique, avec un taux d'éradication virale très élevé, mais que des études observationnelles complémentaires sont nécessaires pour confirmer leur impact sur la morbidité et leur sécurité à long terme.

## Le point sur la fampridine (Fampyra<sup>®</sup>▼, chapitre 10.8), 5 ans après sa commercialisation

La fampridine (Fampyra<sup>®</sup>▼; chapitre 10.8.) a pour indication les troubles de la marche d'origine spastique chez les patients atteints de sclérose en plaques (voir info récente Folia juin 2017). Depuis son introduction en Belgique, les données sur son efficacité, en termes de mobilité et de qualité de vie, restent minimes.<sup>1,2</sup> Au moment de sa commercialisation, deux études contrôlées par placebo montraient une efficacité statistiquement significative, mais faible en termes absolus, de la fampridine sur la vitesse de marche chez les patients répondeurs à la fampridine (voir « critères de remboursement du fampyra »).<sup>2</sup> Certains experts estiment qu'une amélioration même faible de la capacité de marche peut engendrer une amélioration notable sur la qualité de vie et augmenter l'indépendance des personnes atteintes de sclérose en plaques.<sup>1</sup>

Publiée après la commercialisation de la fampridine et sponsorisée par la firme elle-même, l'étude ENHANCE, contrôlée par placebo, suggère que la fampridine a un effet cliniquement significatif sur la capacité de marche perçue par le patient lui-même (amélioration d'au moins 8 points, ce qui est considéré comme cliniquement significatif, sur l'échelle Multiple Sclerosis Walking Scale, pour 43% des patients sous fampridine versus 34% des patients sous placebo).<sup>3</sup>

La névralgie du trijumeau (symptômes de novo ou exacerbation d'une névralgie existante) a été ajoutée comme effet indésirable peu fréquent depuis sa commercialisation. Pour rappel, l'effet indésirable le plus souvent rapporté est l'infection urinaire, suivi des effets indésirables neurologiques (crises d'épilepsie, anxiété, insomnie, vertiges), gastro-intestinaux (nausées, vomissements, constipation, dyspepsie) et cardiaques (palpitations surtout).

Les recommandations de NICE ne proposent pas la fampridine pour traiter les problèmes de mobilité chez les personnes atteintes de sclérose en plaques, car le rapport coût-efficacité a été jugé comme négatif.<sup>1</sup>

Le remboursement de ce médicament n'est plus accordé aux nouveaux patients en raison des doutes émis sur la valeur ajoutée de ce traitement par la commission de la santé et de l'égalité des chances.<sup>4</sup>

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les différences physiopathologiques entre les individus qui répondent et ceux qui ne répondent pas à la fampridine.

**Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation :** le CBIP estime que la place de la fampridine (Fampyra<sup>®</sup>▼; chapitre 10.8.) dans les troubles de la marche d'origine spastique chez les patients atteints de sclérose en plaques reste incertaine vu son efficacité limitée et les nombreux effets indésirables.

<sup>1</sup> NICE Multiple sclerosis in adults: management [E] Evidence review for pharmacological management of mobility problems, juin 2022 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng220/evidence/e-pharmacological-management-of-mobility-problems-pdf-11079169604>

<sup>2</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fampyra>

<sup>3</sup> Assessment of Clinically Meaningful Improvements in Self-Reported Walking Ability in Participants with Multiple Sclerosis: Results from the Randomized, Double-Blind, Phase III ENHANCE Trial of Prolonged-Release Fampridine. Hobart J. and al. Décembre 2018 (<https://doi.org/10.1007/s40263-018-0586-5>)

<sup>4</sup> COMMISSION DE LA SANTE ET DE L'ÉGALITE DES CHANCES (dekamer.be)

## **Le point sur le daclizumab (Zinbryta®), 5 ans après sa commercialisation**

Il y a 5 ans, le daclizumab (Zinbryta®) était commercialisé avec comme indication le traitement des formes récurrentes-rémittentes de sclérose en plaques. En 2018, cet antagoniste du récepteur de l'IL-2 a été retiré du marché par la firme après que l'Agence européenne des médicaments ait lancé une évaluation urgente en raison du risque d'encéphalite et de méningo-encéphalite.

## Rocephine® (ceftriaxone) retirée du marché : quelles alternatives dans le traitement des infections gonococciques ?

La spécialité **Rocephine® (ceftriaxone i.m.)** en conditionnement de 1 flacon joue un rôle crucial dans le traitement des IST à gonocoque en première ligne de soins. Elle est généralement prescrite en association avec d'autres antibiotiques et administrée en dose unique avec la lidocaïne contenue dans le solvant. (Voir Répertoire 11.1.1.2.3 Céphalosporines > Troisième génération > Ceftriaxon). **Toutes les formes de Rocéphine® ont été retirées du marché en avril 2023.**

L'alternative **Ceftriaxone Fresenius Kabi® i.m. (ceftriaxone)** est « temporairement indisponible » (source : AFMPS). **Mais il y a une nouvelle importante** : l'AFMPS a accordé une « dérogation » à la firme dans le but d'importer la spécialité Ceftriaxone Fresenius Kabi®. **La Ceftriaxone Fresenius Kabi® est donc disponible, avec les mêmes modalités de remboursement.** Toutefois, sur le site Web du CBIP, la spécialité continuera à porter la mention « temporairement indisponible ».

### Important !

- La spécialité Ceftriaxone Fresenius Kabi® est **uniquement disponible en conditionnements de 10 flacons**. Dans la pratique quotidienne, il est souvent peu pratique de commander un conditionnement complet de 10 flacons au prix de 55 € alors qu'une seule ampoule est nécessaire.
- Contrairement à la spécialité Rocephine®, la spécialité Ceftriaxone Fresenius Kabi® ne contient **pas de lidocaïne**, utilisée pour réduire la douleur due à l'injection intramusculaire. Le RCP de Ceftriaxone Fresenius Kabi® mentionne la possibilité de dissoudre la ceftriaxone dans 3 ml de solution de lidocaïne 1%. La spécialité Xylocaïne® 1% (lidocaïne) est « temporairement indisponible » (source : AFMPS). Pour l'instant, la lidocaïne 1% n'est donc disponible qu'en grands conditionnements : Lidocaine Aguettant® : 10 x 100 mg/10 mL.

**En résumé**, le retrait récent de la spécialité Rocephine® et l'indisponibilité temporaire de la spécialité Ceftriaxone Fresenius Kabi® augmentent les contraintes sur la disponibilité et l'accessibilité des options thérapeutiques appropriées pour les patients atteints d'IST. Cette situation souligne les défis auxquels sont confrontés les professionnels de la santé et les patients pour obtenir des traitements appropriés. Elle rappelle la nécessité d'une surveillance attentive et de la recherche de solutions alternatives.

## Hydrea®: disponible à nouveau par dérogation (mise à jour : stock stratégique disponible)

**Mise à jour du 01/08/23:** Pour pallier à l'indisponibilité de l'Hydrea®, parallèlement à la dérogation accordée par l'AFMPS à Chelapharm, un **stock stratégique** a également été acheté par le gouvernement. Pour détails, voir ci-dessous.

**Hydrea®** (hydroxycarbamide 500 mg) restera indisponible en Belgique jusqu'au 2 octobre 2023 en raison d'un retard de production. Le 22 juin 2023, l'AFMPS a approuvé **une dérogation pour l'Hydrea®**, il s'agit de l'importation de 7 000 conditionnements contenant 100 gélules au lieu de 20 gélules.

Ce médicament est utilisé, surtout off-label, pour traiter diverses maladies hématologiques graves.

- Dans une communication (15/06/2023), une Task Force de l'AFMPS fournit des recommandations aux médecins et aux pharmaciens.
- Les alternatives possibles dans les différentes indications sont discutées (thrombocytose essentielle, polycythémie vera, myélofibrose)
- Il n'existe pas d'alternative réalisable en pratique pour la drépanocytose.
- Le pharmacien peut importer l'hydroxycarbamide 500 mg de l'étranger sur base d'une déclaration du médecin, mais cette importation n'est pas remboursée au patient.
- Le gouvernement prend des mesures pour acheter un stock stratégique d'hydroxycarbamide à l'étranger et vous tiendra informé.

Dans une seconde communication (28/06/2023), l'AFMPS et l'INAMI fournissent des recommandations pour **la prescription, la délivrance et la tarification correctes** des conditionnements importés contenant 100 gélules.

- Pour le médecin :
  - La prescription doit obligatoirement être établie conformément aux règles de prescription en dénomination commune internationale (DCI), en précisant la dose journalière du bénéficiaire. La prescription DCI doit prendre en compte une quantité de 100 gélules et la prescription peut être réalisée pour une durée maximale de 92 jours.
- Pour le pharmacien, lorsque les conditionnements provenant de la dérogation seront disponibles :
  - La délivrance d'un seul conditionnement de 100 gélules est autorisée par mois. Si plus d'un conditionnement est nécessaire, le pharmacien doit l'importer de l'étranger (avec une déclaration du médecin, non remboursé au patient).
  - La prescription devra être tarifiée sur base de cinq conditionnements **d'Hydrea 20 gélules**, donc uniquement sur base du code CNK, sans lecture du data matrix.

### Mise à jour du 01/08/23

Pour pallier à l'indisponibilité de l'Hydrea®, parallèlement à la dérogation accordée par l'AFMPS à Chelapharm, un stock stratégique a également été acheté par le gouvernement. Ce stock stratégique d'hydroxycarbamide est actuellement disponible. Les pharmaciens peuvent commander l'hydroxycarbamide via une demande spéciale.

Cependant, certaines conditions doivent être remplies afin de bénéficier de ce stock stratégique :

- La livraison est limitée à **un mois par patient**.
- **La taille des conditionnements** des différentes spécialités à base d'hydroxycarbamide 500mg qui sont/seront présentes dans le stock stratégique **peuvent différer** (actuellement, les conditionnements distribués sont de 100 comprimés, mais ceci peut varier en fonction des livraisons).
- Il est recommandé **d'indiquer clairement le nombre exact de comprimés nécessaires, exprimés en nombre de boîte de 20 gélules habituellement délivrées (Hydrea 500mg x 20 gélules) sur le formulaire** de commande.

- Les commandes doivent être passées par mail par le pharmacien à [fod.strategicstock.be@movianto.com](mailto:fod.strategicstock.be@movianto.com), accompagnées d'un formulaire de commande dûment rempli. Par le biais du formulaire de commande, le pharmacien déclare sur l'honneur que :
  - Son grossiste habituel a été contacté en premier mais le médicament n'est pas disponible ;
  - La pathologie du patient ne peut pas être traitée de manière adéquate avec les médicaments actuellement disponibles en Belgique et que ce médicament est donc essentiel pour le traitement de ce type de patient ;
  - La quantité commandée correspond à la quantité nécessaire pour répondre aux prescriptions médicales urgentes.

La délivrance des conditionnements provenant de ce stock stratégique **doit pas être tarifée par les pharmaciens**. En effet, aucun honoraire n'est prévu pour la délivrance de ce médicament. Une fois que les conditionnements d'Hydrea 500mg (100 gélules) dérogatoires seront disponibles via le circuit classique, ils seront prioritaires par rapport au stock stratégique.

**Note** : sur notre site web, la spécialité Hydrea® reste marquée "indisponibilité temporaire" pour des raisons techniques (symbole  au niveau du conditionnement).

**Sources :**

- APB, Une partie du stock stratégique d'Hydrea 500 mg est disponible, consulté le 24/07/23.
- AFMPS , Indisponibilité d'Hydrea 500mg x 20 gélules : dérogation et stock stratégique (communiqué du 13/07/23), consulté le 24/07/23.

## **Auditorium: l'accréditation pour les pharmaciens hospitaliers a été approuvée pour le Quiz Médication 8**

L'accréditation pour les pharmaciens hospitaliers pour l' e-learning 'Quiz Médication 8 – printemps 2023' a été approuvée. Les certificats peuvent à présent être téléchargés au bas de l'apprentissage en ligne.

N'avez-vous pas encore complété cet apprentissage en ligne ? Terminez-le [ici](#) pour télécharger votre certificat, ou découvrez nos autres e-learning [ici](#).

## Nouveautés médicaments juillet 2023

### Nouveaux dosages

- éphédrine sol. inj. 30 mg/10 ml (Ephedrine HCl Aguettant®)
- tramadol 75 mg + paracétamol 650 mg (Algotra® 

### Nouveautés en médecine spécialisée

- faricimab (Vabysmo®  ): dégénérescence maculaire et baisse de l'acuité visuelle liée à l'œdème maculaire diabétique

### Arrêts de commercialisation

- cétirizine gouttes (Zyrtec® gtttes sol.)

### Vaccination

- modification des vaccins dans le calendrier de base

▼: 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 de juillet prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 30 juin. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois d'août.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 28 juillet.

### Nouveaux dosages

#### éphédrine sol. inj. 30 mg/10 ml (Ephedrine HCl Aguettant®)

L'éphédrine, utilisée dans la prise en charge des hypotensions au cours de l'anesthésie, existe maintenant au dosage de 30mg/10ml pour injection (Ephedrine HCl Aguettant®, chapitre 1.9.1, usage hospitalier). Elle existait déjà au dosage beaucoup plus concentré de 50mg/ml.

**Coût** : 64€ pour 10 flacons, non remboursé au 1<sup>er</sup> juillet 2023

#### tramadol 75 mg + paracétamol 650 mg (Algotra®

Une **association de tramadol et de paracétamol** en comprimés existe maintenant au dosage de **75 mg pour le tramadol** et **650 mg pour le paracétamol** (Algotra® , chapitre 8.3.2). Les spécialités déjà existantes sont au dosage de 37,5 et 325 mg respectivement.

Comme pour les autres associations, il existe un **risque de surdosage** si le patient n'a pas conscience de la composition et qu'il prend en plus du paracétamol ou du tramadol en monopréparation. De plus, la **demi-vie des deux molécules est différente**, ce qui peut rendre leur effet antalgique imprévisible.

**Coût** : 14,41 € pour 50 comprimés, non remboursé au 1<sup>er</sup> juillet 2023

## Nouveautés en médecine spécialisée

### faricimab (Vabysmo®▼▼)

Le **faricimab (Vabysmo®▼▼)**, chapitre 16.10.1, pour injection intravitréenne) est un anticorps monoclonal inhibiteur du facteur de croissance endothéliale vasculaire (vascular endothelial growth factor : VEGF) et de l'angiopoïétine-2 (Ang-2). Il a pour indication la **dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire** (humide) et la **baisse d'acuité visuelle liée à l'œdème maculaire diabétique** (synthèse du RCP).

Des études réalisées dans les deux indications ont montré une efficacité à un an similaire à celle de l'aflibercept, un autre inhibiteur du VEGF.

Son profil d'innocuité est similaire à celui des autres inhibiteurs du VEGF. La cataracte est l'effet indésirable le plus fréquent (2 patients sur 10).<sup>1,2</sup>

Du matériel Risk Minimization Activities (RMA ▼) est à disposition des patients pour les informer des symptômes évocateurs d'endophtalmie ou de décollement de la rétine.

**Posologie** : 1 injection intravitréenne toutes les 4 semaines pendant 4 mois, à espacer ensuite en fonction des résultats.

**Coût** : 953,60€ pour un flacon, non remboursé au 1<sup>er</sup> juillet 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.

### cétirizine gouttes (Zyrtec® gttes sol.)

La cétirizine en gouttes n'est plus commercialisée, et la forme sirop est indisponible jusqu'au 15 juillet.

Si une forme liquide est préférable, d'autres antihistaminiques H1 restent disponibles en gouttes ou sirop, notamment la lévocétirizine. En cas d'utilisation de la lévocétirizine au lieu de la cétirizine, la posologie doit être soigneusement vérifiée.

## Vaccination

### modification des vaccins dans le calendrier de base

Les **modifications** suivantes sont apportées au sujet des **vaccins proposés gratuitement par les Communautés**.

- **Flandre (à partir du 1<sup>er</sup> juillet 2023) et Fédération Wallonie-Bruxelles (à partir du 1<sup>er</sup> septembre 2023)**
  - **Nimenrix® (vaccin conjugué contre les méningocoques ACWY) remplace Neisvac-C® (vaccin conjugué contre le méningocoque C)** pour la vaccination des enfants de 15 mois. En plus d'une vaccination contre le méningocoque du sérotype C, les enfants seront maintenant vaccinés contre les sérotypes A, W et Y. Comme discuté dans l'Avis du Conseil Supérieur de la Santé (CSS) 9485 de 2019 (commenté dans le Folia d'octobre 2019) c'est surtout une protection supplémentaire contre les sérotypes W et Y qui est visée.



- Les derniers chiffres de **Sciensano** montrent qu'en 2021, le **sérogroupe W** était responsable de 7 cas d'infections invasives à méningocoque (dont 2 décès chez des enfants entre 0 et 4 ans), et les **sérogroupe C et Y** de 1 cas chacun.

- Note : Le CSS recommande également une dose de vaccin conjugué contre les méningocoques ACWY à l'âge de 15-16 ans. Cette dose n'est pas proposée gratuitement par les Communautés (situation au 1<sup>er</sup> juillet 2023)

- **Infanrix-IPV® remplace Tetravac®** pour la dose de rappel contre diphtérie-tétanos-coqueluche-polio à l'âge de 6 ans (1<sup>ère</sup> année primaire en Communauté Flamande et 3<sup>ème</sup> maternelle en Fédération Wallonie-Bruxelles).
- **Flandre uniquement (à partir de l'année scolaire 2023-2024)**
  - **La seconde dose M.M.R. VaxPro® (vaccin rougeole-rubéole-oreillons) sera administrée en 4<sup>ème</sup> primaire au lieu de la 5<sup>ème</sup> primaire.** Ce qui signifie que pendant l'année scolaire 2023-2024, ces 2 années recevront la dose de rappel. L'avancement du moment de vaccination pour cette 2<sup>ème</sup> dose suit l'avis du CSS, dans le but d'éliminer la rougeole [voir Avis 9606 – Schéma vaccinal de base, 2021]. En Fédération Wallonie-Bruxelles, la 2<sup>ème</sup> dose est administrée à l'âge de 7-8 ans (2<sup>ème</sup> primaire) depuis l'année scolaire 2020-2021 [voir Tableau 12a dans le Répertoire].
- **Fédération Wallonie-Bruxelles uniquement (à partir du 1<sup>er</sup> septembre 2023)**
  - **Vaxelis® remplace Hexyon®** pour la primovaccination des nourrissons contre polio-diphtérie-tétanos-coqueluche-Hib-hépatite B (au total 4 doses : à l'âge de 8 semaines, 12 semaines, 16 semaines et 13 à 15 mois). Hexyon® reste utilisé en Flandre.
  - **Boostrix® remplace Triaxis®** pour le rappel de vaccination diphtérie-tétanos-coqueluche. Boostrix® reste utilisé en Flandre.
  - **Imovax Polio® (vaccin contre la polio uniquement) ne sera plus proposé gratuitement** pour la primovaccination des enfants qui ne peuvent pas être vaccinés avec le vaccin recommandé selon le calendrier de base. En Flandre, cette offre de vaccination reste maintenue.

Pour plus d'infos, voir [vaccinnet.be](http://vaccinnet.be) (Communauté Flamande) et [e-vax.be](http://e-vax.be) (Fédération Wallonie-Bruxelles).

## 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 spécifiques

### *faricimab*

1 Vabysmo® – Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Med Lett Drugs Ther. 2022 Mar 21;64(1646):45-6

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

## Opioides ainsi que benzodiazépines et Z-drugs, mais aussi prégabaline et gabapentine : comment bien les utiliser ?

Le **service Vigilance de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS)** demande d'être attentif au **bon usage d'un certain nombre de psychotropes tels que les opioïdes, les benzodiazépines et Z-drugs (zolpidem, zopiclone), la prégabaline et la gabapentine**. Les propriétés pharmacologiques de ces médicaments favorisent abus et dépendance, en particulier quand de tels antécédents d'abus ou dépendance de médicaments ou de drogues existent.

De plus, l'**INAMI** demande aux prescripteurs de porter une attention particulière lors de la prescription de benzodiazépines, d'opioïdes et de gabapentine/prégabaline: voir communiqué de l'INAMI « Bon usage des médicaments - mesures d'économie médicaments 2022 – 2023 »<sup>1</sup>. Avec ce rappel, l'INAMI souhaite réduire le mauvais usage de ces médicaments, et aussi épargner pour la société 4 millions d'euros sur base annuelle. L'INAMI fait référence à un inventaire de sources concernant le bon usage de ces médicaments (situation septembre 2022). Les e-learning du CBIP, les chapitres concernés du Formulaire de soins aux personnes âgées et les articles concernés des Folia font partie des sources mentionnées.

**Dans cet article**, on attire l'attention sur le bon usage des opioïdes, benzodiazépines et Z-drugs, ainsi que de la prégabaline et de la gabapentine, sur base de publications des Folia, du Répertoire, avec une référence aux e-learning pertinents.

### Opioides

Au cours des dernières années, la consommation d'opioïdes a **augmenté** dans notre pays [voir Folia de juin 2021 et circulaire INAMI (8/12/2022)<sup>1</sup>].



- Dans les Folia de juin 2021, on mentionnait qu'environ 10% de la population belge consomme ponctuellement ou régulièrement au moins un des opioïdes suivants, pour diverses raisons : tramadol, tilidine, oxycodone, patchs de fentanyl ou pirtramide. La Belgique suit en cela une tendance mondiale.
- Selon les chiffres dans le circulaire de l'INAMI (8/12/2022)<sup>1</sup>, la consommation d'opioïdes a augmenté entre 2017 et 2021 dans la tranche d'âge 60-74 ans ; elle se stabilise dans les autres tranches d'âge.

### Bon usage des opioïdes dans la douleur non-cancéreuse

Comme mentionné dans le **Répertoire chapitre 8.1. > Positionnement** et **Répertoire chapitre 8.3. >**

#### Positionnement :

Dans la **douleur nociceptive somatique aiguë**, les analgésiques opioïdes sont uniquement indiqués en cas de réponse insuffisante aux analgésiques non opioïdes. La durée d'utilisation doit être courte. Un opioïde peu puissant, tel que la codéine ou le tramadol, est ajouté ou peut remplacer le non-opioïde. Un opioïde puissant est utilisé en dernier recours.

Dans la **douleur chronique non cancéreuse**, la place des opioïdes est très limitée : les opioïdes ne sont probablement pas plus efficaces à long terme que les non-opioïdes et entraînent plus d'effets indésirables et un risque de dépendance [voir aussi **Folia de septembre 2016** et de **février 2018**]. Dans ce contexte, une évaluation psychosociale approfondie au préalable, un suivi médical rapproché et des réévaluations périodiques sont particulièrement nécessaires. Lorsque la douleur chronique non cancéreuse n'est pas contrôlée par un traitement opioïde, il convient de vérifier la nécessité de sa poursuite et d'envisager éventuellement un sevrage. Si un opioïde est quand même utilisé, les directives recommandent **de limiter la durée du traitement à 3 mois, de limiter la dose à moins de 50 mg d'équivalents de morphine par jour, et d'éviter une augmentation de la dose à  $\geq 90$  mg**.

Selon un article publié dans les **Folia de juin 2021**, on rapporte aussi de plus en plus de preuves attestant que les opioïdes sont **nocifs** à long terme, surtout à fortes doses :

- L'effet analgésique des opioïdes diminue avec le temps en raison de la tolérance qui s'installe progressivement.
- Ils peuvent induire une dépendance psychique et physique (avec risque de surdoses) et une hyperalgésie (« hyperalgésie induite par les opioïdes »).
- Le risque d'autres effets indésirables augmente également avec l'augmentation des doses. Nous faisons référence au **Répertoire chapitre 8.3. > rubrique « Effets indésirables »**. Environ 80% des personnes exposées de manière prolongée aux opioïdes dans le cadre d'un *traitement de douleurs chroniques non cancéreuses* présentent au moins un effet indésirable.

Pour éviter les symptômes de sevrage, il est **conseillé d'arrêter progressivement les opioïdes** à l'aide de schémas de sevrage. Comme mentionné dans les **Folia de juin 2021**, plusieurs synthèses méthodiques ont montré **qu'après le sevrage de l'opioïde, la douleur perçue n'avait pas augmenté, ou avait même diminué**, par rapport à la douleur perçue pendant le traitement. Le sevrage progressif de l'opioïde améliore en outre les capacités fonctionnelles générales et la qualité de vie. Nous faisons aussi référence aux **modules e-learning dans notre Auditorium: « Consommation d'opioïdes et douleur chronique », « Sevrage progressif des opioïdes » et « Communiquer sur les opioïdes »**.

## Benzodiazépines et Z-drugs

L'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) a publié en 2022 les résultats d'une **enquête** sur la consommation de benzodiazépines et de médicaments apparentés (Z-drugs : zolpidem, zopiclone) utilisés dans le cadre des troubles du sommeil.<sup>2</sup> L'enquête montre que **la plupart des patients consomment ces médicaments trop longtemps. Plus d'un patient sur trois** montre des signes de **dépendance psychologique**.



### Les principaux résultats montrent que :

- Le zolpidem est le somnifère le plus fréquemment utilisé par les patients, suivi du lormétazépan.
- Il existe un degré élevé de mauvaise utilisation, à savoir la durée d'utilisation. En effet, la plupart des patients consomment des somnifères depuis plus d'un an. Une minorité de patients prend une dose supérieure à celle recommandée.
- Plus d'un patient sur trois a montré des signes de dépendance psychologique (score  $\geq 7$  sur la version légèrement modifiée de l'échelle de dépendance Severity of Dependence (SDS), avec p.ex. angoisse liée à l'absence possible de prise d'une dose, trouver (très) difficile l'idée de stopper le traitement.
- La plupart des patients ont essayé par le passé d'arrêter leur traitement. En outre, la majorité des participants à l'enquête souhaitent pouvoir arrêter leur traitement et près de la moitié trouverait très difficile, voire impossible de l'arrêter.

## Bon usage des benzodiazépines et médicaments apparentés

Comme mentionné dans le **Répertoire chapitre 10.1. > Positionnement**, vu les effets indésirables, la dépendance rapide (dès 1 à 2 semaines de traitement) et le risque d'abus auxquels exposent les benzodiazépines et les *Z-drugs*, l'indication doit être bien établie, **la posologie maintenue aussi basse que possible et la durée du traitement limitée autant que possible**.

Pour **l'insomnie**, nous référons dans le Répertoire au guideline belge sur la prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne et aux **Folia de juin 2019** pour plus de détails sur les avis mentionnés dans le guideline belge. Les substances apparentées aux benzodiazépines appelées « *Z-drugs* » ne présentent aucun avantage par rapport aux benzodiazépines en termes d'efficacité et d'innocuité : tout comme les benzodiazépines, elles exposent à des effets résiduels, une dépendance et

un abus. Si - dans l'insomnie - un hypnotique est malgré tout prescrit, son utilisation sera aussi brève que possible (1 semaine maximum). Il est important, dès l'instauration du traitement, de prévoir une date d'arrêt de l'hypnotique.

Dans les **troubles anxieux**, Les benzodiazépines ont certes une action plus rapide sur les symptômes anxieux que les antidépresseurs, mais ils engendrent aussi rapidement une dépendance. Pour cette raison, les guidelines privilégient de plus en plus des antidépresseurs dans la prise en charge des troubles anxieux. Si elles sont quand même prescrites, les benzodiazépines doivent être prescrites à la dose la plus faible possible et pendant une période aussi courte que possible, en raison des effets indésirables et de l'apparition rapide d'une dépendance (déjà après 1 à 2 semaines).

En plus du risque **de tolérance et de dépendance** lié à ces produits, il existe également un risque **de chute, de troubles de la mémoire, de somnolence diurne et d'accident**.

Chez les patients utilisant une benzodiazépine depuis longtemps, afin de favoriser un sevrage de benzodiazépines et médicaments apparentés, **un programme d'arrêt progressif** de ces médicaments, sous la direction d'un médecin et d'un pharmacien, a été mis en place le 1<sup>er</sup> février 2023. Ce programme est remboursé par l'INAMI si le patient répond à certaines conditions, entre autres : âge > 18 ans, utilisation chronique ( $\geq 3$  mois) d'une seule benzodiazépine ou Z-drug en une seule prise par jour à une dose ne dépassant pas 3 fois la DDD. Le sevrage n'est pas totalement gratuit pour le patient. Pour plus d'informations, voir **Folia février 2023**.

## Prégabaline et gabapentine

Dans les **Folia de décembre 2021**, on attirait l'attention sur une **augmentation du nombre de cas de mésusage avec la prégabaline** (Lyrica® et génériques) rapportés (essentiellement par des pharmaciens) en Belgique aux services d'inspection de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS). Il s'agit surtout de patients tentant d'obtenir ce médicament à l'aide de fausses prescriptions ou en consultant plusieurs médecins pour obtenir des prescriptions (shopping médical). Le mésusage de prégabaline est souvent associé à un mésusage d'autres médicaments sédatifs. Le Flash VIG-news du 30/11/2022 attire aussi l'attention sur l'augmentation préoccupante du mésusage de prégabaline dans des pays européens, et fournit un certain nombre de précautions à prendre avant de prescrire ou de délivrer la prégabaline.

Pour la **gabapentine** il y a aussi des inquiétudes croissantes sur le **mésusage** : voir **Folia février 2020**.

## Bon usage de la prégabaline et la gabapentine

La gabapentine et la prégabaline sont **autorisées** pour le traitement de l'épilepsie et des douleurs neuropathiques. Dans le RCP de la prégabaline, le trouble anxieux généralisé figure également parmi les indications. Ces deux médicaments sont de plus en plus souvent utilisés **off-label** dans les douleurs chroniques non neuropathiques (notamment lombalgies, sciatique, syndrome du canal carpien et prophylaxie de la migraine), bien que l'efficacité dans ces indications ne soit pas prouvée [voir **Folia de février 2018** et **Folia de février 2020**].

Suite aux signaux de mésusage avec la prégabaline, y compris en Belgique, quelques mesures pour lutter contre le mésusage ont été listées dans les **Folia de décembre 2021**. Ces mesures s'appliquent aussi à la gabapentine.

- Il est recommandé aux **médecins** d'être particulièrement attentifs avant d'initier un traitement par prégabaline ou gabapentine, ou de renouveler une prescription chez un patient qui n'est pas régulièrement suivi par le médecin.
- La **prudence** est de rigueur en cas d'**antécédents d'abus de drogues et de médicaments et chez les patients qui prennent aussi des médicaments qui dépriment l'activité du système nerveux central**, tels que les opioïdes.
- Dans le cadre des soins pharmaceutiques, il est aussi recommandé aux **pharmaciens** de bien vérifier la conformité de la prescription et de contacter le prescripteur en cas de doute.
- Les médecins et les pharmaciens doivent faire une déclaration à la police s'ils découvrent de fausses

prescriptions.

Pour les principaux effets indésirables, nous faisons référence au Répertoire > **gabapentine (10.7.2.2.)** et **prégabaline (10.7.2.3.)**.

La dépression respiratoire et la fibrillation auriculaire ont été rapportées aussi bien avec la prégabaline qu'avec la gabapentine. Le risque de dépression respiratoire est aussi augmenté en cas d'association à un opioïde ou à d'autres médicaments qui dépriment l'activité du système nerveux central.

Une étude observationnelle discutée dans les **Folia de février 2020** suggère que la prégabaline, mais pas la gabapentine, est associée à un risque accru de suicide et d'autres comportements à risque, surtout chez les adolescents et les jeunes adultes. Des différences entre la prégabaline et la gabapentine au niveau des suicides et d'autres comportements à risque pourraient s'expliquer par des différences au niveau des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer cela.

## Sources spécifiques

1 INAMI. Utilisation appropriée des médicaments : Nos mesures 2022–2023 (dernière mise à jour 20/12/2022) Site Web INAMI Avec Circulaire – Bon usage des médicaments - mesures d'économie médicaments 2022 – 2023(8/12/22) et Médicaments – Vers une Belgique en bonne santé (belgiqueenbonnesante.be)

2 AFMPS. Somnifères : une enquête de l'AFMPS montre que plus d'un tiers des patients présentent une dépendance et que la majorité d'entre eux utilisent des somnifères pendant trop longtemps. Communiqué de 21/6/2022.

## Noms de spécialités :

- Gabapentine: Gabapentin(e), Neurontin® (voir Répertoire)
- Prégabaline: Lyrica®, Pregabalin(e) (voir Répertoire)

### Colophon

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

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

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

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

### Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.