# Informations récentes janvier 2017

**Nouvelles spécialités:**

- guanfacine
- elbasvir + grazoprévir et sofosbuvir + velpatasvir
- atorvastatine + périndopril + amlodipine

**Suppressions:**

- indinavir
- cellules de cartilage autologues

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

## Nouvelles spécialités

### guanfacine

La guanfacine (**Intuniv®▼**; chapitre 10.4.), un agoniste des récepteurs $\alpha_2$-adrénergiques à action centrale qui était utilisé antérieurement comme antihypertenseur à action centrale, est maintenant disponible sous forme de comprimés à libération prolongée pour le traitement de l'ADHD . L'indication mentionnée dans le RCP est la suivante: le traitement des troubles de l'attention associés à une hyperactivité (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder* ou ADHD) chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans chez qui les médicaments psychostimulants ne sont pas adaptés, pas tolérés ou pas efficaces. La posologie est la suivante: 1 mg en une prise par jour, à augmenter éventuellement en fonction de la réponse et de la tolérance du patient, jusqu'à max. 0,12 mg/kg/jour en une prise. Le mécanisme d'action de la guanfacine dans l'ADHD n'est pas clairement établi, et il se pourrait que l'amélioration des symptômes s'explique en partie par ses propriétés sédatives. Les principaux effets indésirables de la guanfacine consistent en sédation, somnolence, hypotension, bradycardie, syncope, allongement de l'intervalle QT, prise de poids. La prudence s'impose en cas d'antécédents d'hypotension, de bradycardie, de syncope ou de maladies cardio-vasculaires. La guanfacine expose à un risque accru de torsades de pointes en association à d'autres médicaments ou de facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT; la guanfacine est un substrat du CYP3A4. Il ressort d'une méta-analyse d'études randomisées (la plupart de courte durée) que la guanfacine a un plus grand effet sur les symptômes d'ADHD que le placebo (59% versus 33% de répondeurs), mais le traitement était plus souvent interrompu en raison d'effets indésirables (10% versus 2% sous placebo).

**Avis pour la pratique**

Lorsqu'un traitement médicamenteux s'avère nécessaire dans la prise en charge de l'ADHD, les médicaments disponibles en Belgique sont le méthylphénidate (un stimulant central apparenté à l'amphétamine), l'atomoxétine (un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline) et la guanfacine (un antihypertenseur à action centrale). Bien qu'un effet sur les principaux symptômes d'ADHD (hyperactivité, impulsivité, manque d'attention) ait été observé à court terme avec ces médicaments, leur efficacité et leur innocuité à long terme ne sont pas connues. Le méthylphénidate est le médicament le mieux étudié dans l'ADHD. Lorsque le méthylphénidate ne peut pas être utilisé, l'atomoxétine ou la guanfacine sont des alternatives. Vu les incertitudes concernant l'efficacité et les risques potentiels (sédation, effets cardiovasculaires et prise de poids) de la guanfacine, la place de celle-ci paraît très limitée dans la prise en charge de l'ADHD [Voir aussi la mise à jour des Fiches de Transparence dans les Folia de décembre 2016].[1]

### elbasvir + grazoprévir et sofosbuvir + velpatasvir

L'association elbasvir + grazoprévir (**Zepatier®▼**) et l'association sofosbuvir + velpatasvir (**Epclusa®▼**) sont des nouvelles spécialités à base d'antiviraux à action directe qui ont pour indication le traitement de l'hépatite C chronique (chapitre 11.4.5.). Le sofosbuvir est un inhibiteur de l'ARN polymérase qui était déjà disponible en monothérapie et en association avec le lédipasvir. L'elbasvir, le grazoprévir et le velpatasvir sont des inhibiteurs de protéines spécifiques du virus de l'hépatite C. Les principaux effets indésirables des antiviraux à action directe consistent généralement en de la fatigue, des céphalées, de l'insomnie et des troubles gastro-intestinaux, et ces médicaments exposent à de nombreuses interactions médicamenteuses.

- Avec l'association elbasvir + grazoprévir, une augmentation majeure et tardive des transaminases a été constatée dans de rares cas, et celle-ci est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique. L'elbasvir et le grazoprévir sont des substrats du CYP3A4 et de la P-gp.
- Avec l'association sofosbuvir + velpatasvir, des bradycardies et des troubles de la conduction cardiaque ont été rapportés en cas de traitement concomitant avec l'amiodarone. Le sofosbuvir et le velpatasvir sont des substrats de la P-gp; le velpatasvir est de plus un substrat du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gp.[2]

Comme avec les autres antiviraux à action directe contre le VHC, des résultats encourageants au niveau de la réponse virale ont été rapportés dans le cadre d'études cliniques (taux d'éradication > 90%). Leur efficacité sur lesFrans complications de l'hépatite C et leur innocuité à long terme ne sont cependant pas établies. Vu leur coût très élevé, l'utilisation de ces médicaments est actuellement restreinte [voir aussi Folia de septembre 2014]

### atorvarstatine + périndopril + amlodipine

**Lipertance®** (chapitre 1.16.) est une association fixe regroupant dans un même comprimé de l'**atorvastatine** (10, 20 ou 40 mg), **périndopril** (5 ou 10 mg) en



BCFI CBIP

**amlodipine** (5 ou 10 mg). L'indication reprise dans le RCP de Lipertance® est le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronarienne stable chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire ou une hyperlipidémie mixte, déjà sous contrôle avec chacun des composants individuels. Les contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions sont ceux des composants (voir 1.12. Statines, 1.7. IECA et 1.6. Antagonistes du calcium). Avec une telle association, il existe un risque de ne pas avoir conscience de ce que prend le patient et à quelle dose, ce qui peut conduire à des erreurs thérapeutiques.

## Suppressions

### indinavir

La spécialité **Crixivan**® à base d'indinavir, un inhibiteur de la protéase virale utilisé dans le traitement du VIH (chapitre 11.4.3.2.), est retirée du marché.

### cellules de cartilage autologues

La spécialité **ChondroCelect**® (chapitre 9.4.2.) à base de cellules de cartilage autologues qui était utilisée pour la réparation de lésions cartilagineuses localisées [voir aussi Folia de janvier 2016] est retirée du marché.

**1** Guanfacine for ADHD in children and adolescents. DTB 2016; 54:56-60 (doi: 10.1136/dtb.2016.5.0402).

**2** Sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa) contre l'hépatite C. La Lettre Médicale 2016; 40: 69-70