

Folia Pharmacotherapeutica décembre 2021

Informations récentes novembre 2021: nouveautés, suppressions, autres modifications**🟢 Nouveauté en médecine spécialisée**

- siponimod

🟢 Nouveauté en oncologie

- niraparib

Nouvelle forme

- béclométasone + formotérol + glycopyrronium

🔴 Suppressions et interruptions de commercialisation (>1 an)

- éthinylestradiol + cyprotérone + placebo
- eucalyptus suppositoires
- fluticasone à nébuliser
- fluvastatine
- valproate comprimés 150 mg

Autres modifications

- Modifications de remboursement de certains contraceptifs
- DHPC
- programmes médicaux d'urgence et d'usage compassionnel

▼: 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).

Les infos récentes de ce mois de novembre prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 26 octobre. Les changements signalés après cette date seront repris dans les infos récentes du mois de décembre.

Nouveauté en médecine spécialisée**siponimod (Mayzent®▼▼)**

Le siponimod (Mayzent®▼▼, chapitre 12.3.2.4.3) est un modulateur des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate à administration orale qui a pour indication le traitement de la sclérose en plaques (SEP) secondairement progressive active chez l'adulte (synthèse du RCP). Il existait déjà une spécialité avec le même mécanisme d'action, le fingolimod, utilisé dans la SEP rémittente-récurrente. La balance bénéfice-risque du siponimod n'est pas claire : son bénéfice versus placebo semble minime, il n'a pas été comparé aux autres traitements de la SEP, et ses effets indésirables sont nombreux et potentiellement graves.



Innocuité

Les contre-indications, effets indésirables et précautions particulières sont similaires à ceux du fingolimod.

Contre-indications : hypersensibilité aux cacahuètes ou au soja, syndrome d'immunodéficience, antécédents de leucoencéphalopathie multifocale progressive ou de méningite à cryptocoques, pathologie maligne active, insuffisance hépatique sévère, événement cardiovasculaire sévère dans les six derniers mois, (p.ex. infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque), trouble de la conduction cardiaque (p.ex. bloc auriculo-ventriculaire), facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2. Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes) ; métaboliseur lent pour le CYP2C9, grossesse.

Effets indésirables

- Fréquents (1-10%) : zona, hypertension, diminution du VEMS, tumeurs cutanées, céphalées, vertiges, crise épileptique, élévation des paramètres hépatiques, troubles gastro-intestinaux, lymphopénie, oedème maculaire, oedèmes périphériques, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, douleurs des extrémités.

Grossesse : une contraception doit être utilisée jusqu'à 10 jours après l'arrêt du siponimod.

Interactions

- Le siponimod est métabolisé principalement par le CYP2C9 et dans une moindre mesure par le CYP3A4, avec un risque d'interactions avec les inducteurs et inhibiteurs des CYP2C9 et CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.). Le risque d'interactions est aussi dépendant du génotype du CYP2C9 du patient (voir RCP).
- La prudence est conseillée en début de traitement en cas d'utilisation concomitante de certains antiarythmiques, de médicaments bradycardisants et de médicaments allongeant l'intervalle QT. Un avis cardiologique est recommandé.
- Vaccination : effectuer les vaccinations avant le début de l'immunosuppression. Dans le cas des vaccins vivants, au moins 4 semaines avant ; pour les vaccins non vivants, au moins 2 semaines avant. Concernant la vaccination chez les patients sous traitement immunosuppresseur, voir 12.1. Vaccins-rubrique Précautions particulières et Folia de mars 2021.

Précautions particulières

- La prudence est conseillée en cas d'insuffisance hépatique.
- Avant l'instauration du traitement, les analyses suivantes sont à réaliser : génotypage du CYP2C9, test de grossesse.
- Les patients doivent être vaccinés contre le zona s'ils ne sont pas dans l'une des situations suivantes : antécédents connus de varicelle ou de zona, vaccination documentée, présence d'anticorps contre le virus varicelle-zona.
- Avant l'instauration et pendant le traitement, les paramètres suivants doivent être surveillés : numération-formule sanguine (en particulier les lymphocytes), bilan ophtalmologique, ECG chez les patients à risque d'arythmie, enzymes hépatiques, examen cutané, tension artérielle.
- Les patients doivent être surveillés lors de l'arrêt du traitement en raison d'un risque d'effet rebond avec exacerbation.¹⁻⁷

Du matériel Risk Minimization Activities (RMA ▼) est à disposition des professionnels de la santé.

Posologie titration jusqu'à 2 mg 1 x p.j.

Coût 1500€ pour un mois de traitement, remboursé en b!

niraparib (Zejula®)

Le **niraparib (Zejula®**, délivrance hospitalière, médicament orphelin, chapitre 13.2.3) est un inhibiteur des enzymes poly-(ADP-ribose) polymérase humaines (PARP) à administration orale qui a pour indication le cancer épithélial de l'ovaire (synthèse du RCP). La balance bénéfice-risque du niraparib est incertaine. Il expose à un risque d'effets indésirables, dont certains graves, très fréquents.



Innocuité

Effets indésirables : ceux des inhibiteurs PARP.

- Aussi (1-10%) : rash, toux, dyspnée, hypertension (parfois sévère ou sous forme de crise hypertensive), tachycardie, rhinopharyngite, bronchite, conjonctivite, infections des voies urinaires, insomnie, anxiété, dépression, arthralgies, dorsalgies, hypokaliémie, perte de poids, photosensibilité, oedèmes périphériques, réactions d'hypersensibilité.
- Rare : syndrome myélodysplasique et leucémie myéloïde aiguë.

Grossesse et allaitement : le niraparib est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement, jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement. Une contraception efficace doit être utilisée chez les femmes en âge de procréer.

Interactions : Le niraparib est un substrat de la P-gp et un inducteur du CYP1A2 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Il est conseillé de réduire la dose en cas d'insuffisance hépatique modérée.
- Les paramètres suivants sont à surveiller : numération-formule sanguine, tension artérielle, enzymes hépatiques.⁸⁻¹²

Coût 4000€ pour 56 co de 100 mg remboursé en a!

Nouvelles formes

béclométasone + formotérol + glycopyrronium (Trimbow®)

L'**association de béclométasone, formotérol et glycopyrronium (Trimbow®**, chapitre 4.1.6) existe maintenant aussi en poudre à inhaler pour le traitement d'entretien des formes modérées à sévères de la BPCO.

Il est important de choisir une forme d'administration qui convienne au patient. Les poudres à inhaler nécessitent une puissance respiratoire suffisante, tandis que les aérosols doseurs nécessitent en général une bonne coordination main-bouche et une force suffisante dans les mains. En cas d'utilisation d'un aérosol doseur chez les jeunes enfants et les personnes âgées, l'usage d'une chambre d'expansion est fortement recommandé. Voir aussi les vidéos explicatives de la Société Belge de Pneumologie.



Suppressions et interruptions de commercialisation (>1 an)

Sont mentionnés dans cette rubrique:

- les arrêts de commercialisations
- les interruptions de commercialisation (durée prévue de plus d'un an)

Les interruptions temporaires ne sont pas reprises ici, elles sont signalées dans le répertoire par ce sigle:



La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

éthinyloestradiol + cyprotérone + placebo (Daphne Continu®)

L'association **éthinyloestradiol + cyprotérone + placebo (Daphne Continu®)**, chapitre 5.3.5) n'est plus commercialisée depuis novembre 2021. Le schéma d'administration comportait 21 jours de comprimés actifs suivis de 7 jours de placebo, sans interruption entre les plaquettes. Des spécialités à base d'éthinyloestradiol + cyprotérone selon le schéma classique (7 jours d'interruption entre les plaquettes) sont toujours disponibles. Elles ne constituent cependant certainement pas un premier choix pour la contraception, en raison de leurs potentiels effets indésirables. Elles ont une place dans le traitement de l'hirsutisme marqué ou comme contraceptif en cas d'hirsutisme ou d'acné réfractaire aux autres traitements.

eucalyptus suppositoires (Kalip'tus medical®)

Les **suppositoires à base d'eucalyptus (Kalip'tus Medical®)**, chapitre 4.2.1) ne sont plus commercialisés depuis octobre 2021. Ils étaient utilisés sans arguments scientifiques pour soulager des troubles respiratoires chez les enfants. L'efficacité de l'eucalyptus n'est pas prouvée. Il contient un dérivé terpénique qui peut entraîner des effets indésirables potentiellement graves, quelle que soit sa voie d'administration (e.a. troubles neurologiques et convulsions). D'une manière générale, les antitussifs sont déconseillés, en particulier chez les enfants, et sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 6 ans.

fluticasone à nébuliser (Flixotide Nebules®)

La **fluticasone à nébuliser (Flixotide Nebules®)**, chapitre 4.1.4.2) n'est plus commercialisée depuis novembre 2021. Elle reste disponible en inhalation par aérosol doseur ou inhalateur à poudre. Dans le traitement d'entretien de l'asthme et de la BPCO, les corticostéroïdes sont donnés de préférence par aérosol doseur (éventuellement avec une chambre d'expansion) ou inhalateur à poudre. La nébulisation est réservée aux situations où l'usage correct de ces dispositifs n'est pas possible. Les corticostéroïdes en nébulisation sont aussi indiqués dans la laryngite sous-glottique aiguë sévère. Le budésonide est disponible en nébulisation.

fluvastatine (Lescol®)

La **fluvastatine (Lescol®)**, chapitre 1.12.1) n'est plus commercialisée depuis novembre 2021. D'autres statines sont disponibles. Les statines sont indiquées chez les personnes avec un risque cardiovasculaire clairement élevé et en prévention secondaire. Leur bénéfice en cas de risque cardiovasculaire faible est plus limité (voir aussi 1.12. Hypolipidémifiants et 1.12.1. Statines).

valproate comprimés 150 mg (Depakine Enteric® 150 mg 🇧🇪🇻)

Le **valproate en comprimés de 150 mg (Depakine Enteric 150 mg 🇧🇪🇻)**, chapitre 10.7.1.1) n'est plus commercialisé depuis novembre 2021. Le valproate sous forme de sirop est une alternative.

Autres modifications

Modifications de remboursement de certains contraceptifs

- Comme d'autres associations estroprogestatives orales pour la contraception mentionnées dans les infos récentes de septembre 2021, ce sont maintenant les spécialités Noranelle® 30/150 (chapitre 6.2.1.1 Préparations de deuxième génération), Desolina® 20 et 30 et Gaelle® 20 et 30 (chapitre 6.2.1.1 Préparations de troisième génération) qui ne sont plus remboursées en cx chez les femmes à partir de 25 ans. Elles restent par contre remboursées, en partie ou en totalité (lettre « a ») chez les femmes de moins de 25 ans (sigle « J ») et les femmes bénéficiaires de l'intervention majorée (BIM). Plus aucune association pour la contraception à base de d'éthinyloestradiol + lévonogestrel 30 mg, désogestrel ou gestodène, en schéma classique (interruption de 7 jours entre les plaquettes), n'est

remboursée chez les femmes à partir de 25 ans non-bénéficiaires de l'intervention majorée.

- La majorité des stérilets à base de cuivre sont maintenant remboursés en AJ : ils sont gratuits chez les femmes de moins de 25 ans, et sans limite d'âge pour les femmes bénéficiaires de l'intervention majorée.

Direct Healthcare Professional Communications

Les *Direct Healthcare Professional Communications* (DHPC) également connus sous le nom de « *Dear Doctor Letter* » sont des courriers envoyés aux professionnels de la santé par les firmes pharmaceutiques, généralement à la demande de l'EMA ou de l'AFMPS, afin de les informer de risques potentiels et des mesures permettant de limiter ces risques. Les DHPC peuvent également être consultées sur le site Web de l'AFMPS.

Voici les DHPC récemment approuvées par l'AFMPS/l'EMA:

- Vaxzevria / COVID-19 Vaccine AstraZeneca®: Risque de thrombocytopénie (y compris thrombocytopénie immune) avec ou sans saignements associés.
- COVID-19 Vaccine Janssen®: Risque de thrombocytopénie immunitaire (TPI) et de thrombo-embolie veineuse (TEV).

Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

Pour plus d'informations sur ces programmes, voir [Folia décembre 2019](#).

- Les tucatinib (Tukysa®), dostarlimab (Jemperli®), isatuximab (Sarclisa®), non encore commercialisés, et l'atézolizumab (Tecentriq®▼, chapitre 13.3.1) ont été approuvés par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) dans le cadre du programme médical d'urgence (*medical need*).
- Le tépotinib, non encore commercialisé, a été approuvé dans le cadre du programme d'usage compassionnel (*compassionate use*).
- Pour obtenir les documents d'information pour le patient et le consentement éclairé, voir le site de l'AFMPS : Tukysa®, Jemperli®, Tecentriq®, Sarclisa® et tépotinib.

Sources spécifiques

1 Mayzent®-Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Mayzent-EPAR-Public Assessment Report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mayzent-epar-public-assessment-report_en.pdf

3 Drugs for Multiple Sclerosis. *Med Lett Drugs Ther.* 2021 Mar 22;63(1620):42-8

4 Siponimod (Mayzent®) et sclérose en plaques secondairement progressive. *Rev Prescrire* 2021 ; 41 (451) : 338-339

5 Siponimod for multiple sclerosis. *Aust Prescr* 2021;44:69-70.<https://doi.org/10.18773/austprescr.2021.014>

6 Siponimod-(Mayzent®)-A New Drug for Multiple Sclerosis. *Med Lett Drugs Ther.* 2019 May 6;61(1571):70-2

7 Siponimod for Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *NEJM J Watch*, April 13, 2018.

<https://www.jwatch.org/na46414/2018/04/13/siponimod-secondary-progressive-multiple-sclerosis>

8 Zejula®-Résumé des Caractéristiques du Produit

9 PARP Inhibitors for Ovarian Cancer. *Med Lett Drugs Ther.* 2017 Dec 4;59(1535):200-2

10 Niraparib (Zejula®) et cancer de l'ovaire, en traitement d'entretien après une première ligne de chimiothérapie. *Rev Prescrire* 2021 ; 41 (455) : 655-656

11 Niraparib - Zejula®. Cancer de l'ovaire : un cytotoxique en traitement d'entretien. *Rev Prescrire* 2018 ; 38 (420) : 725-727

12 Niraparib. *Aust. Prescr.* oct 2021. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2021.059>

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.