

Folia Pharmacotherapeutica mai 2024

Nouveautés médicaments mai 2024** Nouveautés en médecine spécialisée**

- difélikéfaline (Kapruvia[®]▼): prurit associé à la maladie rénale
- éravacycline (Xerava[®]): infections abdominales compliquées
- glycopyrronium crème (Axhidroks[®]): hyperhidrose axillaire
- rémimazolam (Byfavo[®]▼): sédation procédurale
- thiopental (Thiopental Sodium Panpharma[®]) : anesthésie générale, euthanasie (*off label*)
- véricigat (Verquvo[®]▼) : insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite

 Nouveautés en oncologie

- busulfan injectable (Busulfan Fresenius Kabi[®]) : greffe de cellules souches hématopoïétiques

 Nouvelles formes

- racécadotril suspension buvable (Tiorfix[®])

 Nouvelles indications

- abrocitinib (Cibinqo[®]▼🚩🚩) : dermatite atopique ≥ 12 ans

Remboursements

- aciclovir sirop (Aciclovir GSK[®]🚩🚩)
- budésonide (Jorveza[®])
- Sitagliptin Sandoz 🚩🚩 et Sitagliptin/Metformin Sandoz 🚩🚩

 Arrêts de commercialisation

- cétirizine orale liquide (Cetirizine[®] Sandoz sirop sol.)
- phytoménadione en gouttes (Vitamon K[®])
- triamcinolone nasale (Allegra Nasal)

 Interruptions de commercialisation

- clindamycine cutanée (Zindaclin[®])
- tocophérol (Optovit E[®])
- tosylchloramide (Clonazone[®])

▼: 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 26 avril. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de juin .

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 24 mai.

 Nouveautés en médecine spécialisée**difélikéfaline (Kapruvia[®]▼)**

La **difélikéfaline** (Kapruvia®▼, chapitre 15.3, usage hospitalier, administration intraveineuse) est un agoniste spécifique des récepteurs opioïdes kappa à faible pénétration dans le système nerveux central. Il a pour indication le traitement du **prurit modéré à sévère associé à la maladie rénale chronique** chez les patients adultes **sous hémodialyse** (synthèse du RCP).

Deux RCT ont été réalisées chez 851 adultes atteints de prurit sévère associé à une maladie rénale chronique sous hémodialyse depuis au moins 3 mois.

Les résultats après 12 semaines montrent une légère **amélioration du prurit** (51-54% sous difélikéfaline versus 27-42% sous placebo, critère d'évaluation primaire), ainsi qu'une amélioration **de la qualité de vie** et une amélioration cliniquement pertinente du prurit (amélioration d'au moins 4 points, critères d'évaluation secondaires).

La difélikéfaline expose aux effets indésirables suivants : **somnolence et paresthésies** (1-10%), troubles gastrointestinaux, vertiges, confusion

Malgré la faible pénétration théorique au niveau du système nerveux central, certains effets indésirables laissent penser qu'un passage est possible. Les données actuelles ne permettent pas de savoir si la difélikéfaline expose aux autres effets indésirables classiques des opioïdes (y compris la dépendance).¹⁻⁴

Coût : 473€ pour 12 flacons, non remboursé au 1^{er} mai 2024

éravacycline (Xerava®)

L'**éravacycline** (Xerava®, chapitre 11.1.3, administration intraveineuse, usage hospitalier) est une **tétracycline** similaire à la tigécycline qui a pour indication le traitement **des infections intra-abdominales compliquées** chez l'adulte (synthèse du RCP).

L'éravacycline possède un large spectre d'activité, et est active in vitro contre certains pathogènes résistants. Elle a été non-inférieure au méropénem et à l'ertapénème dans deux études sur un critère de guérison clinique.

Les effets indésirables sont ceux des tétracyclines, les plus fréquents dans les études ont été les troubles gastro-intestinaux et les réactions au site d'injection (3-8%).^{1,2}

L'éravacycline est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Coût : 1325€ pour 10 flacons de 100 mg, remboursé en b au 1^{er} mai 2024.

glycopyrronium crème (Axidroks®)

Le **glycopyrronium** existe maintenant **sous forme de crème** (Axidroks®, chapitre 15.13) avec pour indication le traitement topique de **l'hyperhidrose axillaire primaire** sévère chez l'adulte (synthèse du RCP).

Cet anticholinergique existait déjà sous forme à inhaler en mono ou bithérapie pour le traitement de la BPCO (en trithérapie aussi pour le traitement de l'asthme), sous forme orale pour le traitement de la sialorrhée et sous forme injectable dans le cadre de l'anesthésie ou en fin de vie pour diminuer les sécrétions.

Selon une étude mentionnée dans le RCP, le glycopyrronium crème est **plus efficace que le placebo sur certains critères** après 29 jours chez des adultes souffrant d'hyperhidrose axillaire sévère: diminution de la production de sueur (critère d'évaluation primaire) et amélioration d'un score de qualité de vie (critère d'évaluation secondaire). Une étude d'extension en ouvert durant 72 semaines conclut que le taux de répondeurs (amélioration d'au moins 2 points sur un score mesurant la transpiration) est plus important sous glycopyrronium que sous placebo (critère d'évaluation secondaire).

Bien qu'il s'agisse d'une administration cutanée, **des effets anticholinergiques** ne sont pas exclus.¹

Posologie : 2 activations de la pompe-doseuse pour chaque aisselle le soir pendant 4 semaines. La dose

peut ensuite être réduite à 2 fois par semaine.

Coût : 59,99€ pour 50 gr, non remboursé au 1^{er} mai 2024

rémimazolam (Byfavo®▼)

Le **rémimazolam** (Byfavo®▼, chapitre 18.1.5, usage hospitalier, administration intraveineuse) a pour indication la **sédation procédurale** chez l'adulte (synthèse du RCP).

Il agit plus rapidement mais moins longtemps que le midazolam, ce qui nécessite des réadministrations plus fréquentes.

Les effets indésirables les plus fréquents sont : hypotension, dépression respiratoire, céphalées, vertiges, bradycardie, nausées et vomissements.

Le rémimazolam **influence l'aptitude à conduire des véhicules** ou à utiliser des machines, ce qui doit être pris en compte si le patient quitte l'hôpital après la procédure.^{1,2}

Coût : 220€ pour 10 ampoules, non remboursé au 1^{er} mai 2024.

thiopental (Thiopental Sodium Panpharma®)

Le **thiopental** (chapitre 18.1.1, administration intraveineuse) est **de nouveau disponible sur le marché belge** (Thiopental Sodium Panpharma®, auparavant Pentothal®).

Il a pour indication **l'anesthésie générale**, les **troubles convulsifs réfractaires** et la réduction de la **pression intracrânienne** (synthèse du RCP).¹

Il est aussi utilisé **off label** dans le cadre de l'**euthanasie**. Cette utilisation est conforme aux guidelines concernant l'euthanasie.

Le Thiopental B. Braun qui était importable par dérogation depuis le retrait du marché du Pentothal® n'est de facto plus importable. Le prix de cette nouvelle spécialité est plus élevé que celui de la spécialité qui était importée.

Coût : 335,20€ pour 10 flacons, non remboursé au 1^{er} mai 2024

véricigat (Verquvo®▼)

Le **véricigat** (Verquvo®▼, chapitre 1.3.3, administration orale) est un **vasodilatateur**, inducteur de la guanylate cyclase soluble. Il a pour indication le traitement de **l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite** chez les patients adultes stabilisés **après une décompensation récente** ayant nécessité un traitement IV (synthèse du RCP).

Il s'agit de la seconde molécule de cette classe, mais le riocigat a une indication différente (hypertension pulmonaire).

Une RCT réalisée chez 5050 adultes atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ayant présenté une décompensation dans les 6 derniers mois a montré que le véricigat ajouté au traitement standard **légèrement diminué le critère d'évaluation primaire composite « décès d'origine cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque » versus placebo** à 11 mois (36% versus 39%). Cette différence est surtout due à la diminution des hospitalisations.

Les résultats n'ont **pas montré de différence sur la mortalité toutes causes ou la mortalité cardiovasculaire** (critères d'évaluation secondaires).

Le véricigat n'a pas été comparé aux autres traitements de l'insuffisance cardiaque et notamment ceux récemment approuvés : complexe sacubitril-valsartan ou gliflozines.

Son profil d'innocuité est similaire à celui du riocigat : anémie, hypotensions, vertiges, troubles gastro-intestinaux, oedèmes (voir aussi 1.3.3).¹⁻⁶

Posologie

- Dose initiale 2,5 mg 1x/j
- Doubler la dose toutes les 2 semaines jusqu'à 10 mg 1x/j en fonction de la tolérance du patient.

Coût : 407,02€ pour 98 comprimés, non remboursé au 1^{er} mai 2024

Nouveautés en oncologie

busulfan injectable (Busulfan Fresenius Kabi®)

Le **busulfan injectable** (chapitre 13.1.1.1, usage hospitalier, administration intraveineuse) a pour indication le traitement en association **en préalable à une greffe de cellules souches hématopoïétiques**. Il existait déjà une forme par voie orale pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique, et de certaines autres maladies myéloprolifératives.¹ Pour le profil d'innocuité, voir 13.1.1. Agents alkylants et 13. Médicaments anti-tumoraux.

Coût : 473€ pour 12 flacons, non remboursé au 1^{er} mai 2024

Nouvelles formes

racécadotril suspension buvable (Tiorfix®)

Le **racécadotril** (Tiorfix®, chapitre 3.6.4) existe maintenant sous forme de **sirop pour les nourrissons à partir de l'âge de 3 mois et les jeunes enfants**. Il existait déjà une forme « granulés pour suspension » pour ces tranches d'âge.

Le racécadotril a une place très limitée dans le traitement de la diarrhée aiguë, en particulier chez le nourrisson. Le traitement de la diarrhée aiguë consiste en une réhydratation orale. Le racécadotril peut être utilisé en complément des mesures diététiques et de réhydratation orale lorsqu'elles ne suffisent pas.




Il expose à un risque d'angio-oedème.¹

Posologie : 1,5 mg/kg/prise, maximum 3 fois p.j.

Coût : 16,49€, non remboursé au 1^{er} mai 2024

Nouvelles indications

abrocitinib (Cibinqo®)

L'**abrocitinib** (Cibinqo®   , chapitre 12.3.2.5.1.1, administration orale) a reçu une **extension d'indication** pour le traitement de **la dermatite atopique modérée à sévère chez l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans** (synthèse du RCP). Il avait déjà cette indication chez l'adulte. D'autres inhibiteurs de JAK avaient déjà cette indication chez les adolescents (upadacitinib) et chez les enfants à partir de l'âge de 2 ans (baricitinib).

Efficacité

L'abrocitinib est **plus efficace que le placebo** sur la dermatite atopique modérée à sévère.

Il n'a **pas été comparé chez les adolescents à d'autres traitements systémiques**.



- L'abrocitinib 100 et 200 mg a été évalué versus placebo chez des adolescents avec dermatite atopique modérée à sévère, y compris ayant reçu d'autres traitements topiques ou systémiques. Les critères d'évaluation primaires dans les études sont les patients répondeurs définis comme un score IGA de 0 ou 1 sur une échelle de 0 à 5, avec une réduction d'au moins 2 points, ou une amélioration d'au moins 75% au score EASI.
- Le dossier d'enregistrement mentionne les 3 études (MONO-1, MONO-2 et REGIMEN) utilisées pour obtenir l'enregistrement de cette indication chez les adultes.
- Les résultats de sous-groupe poolés pour les adolescents (MONO-1 et MONO-2) sont concordants avec les résultats pour l'ensemble de la population.
 - Résultats à 12 semaines pour abrocitinib 200, 100 mg et placebo respectivement
 - Répondeurs score IGA : 31, 22 et 8,7%
 - Répondeurs EASI 75 : 56, 44, 8,7%
 - Les patients répondeurs à 12 semaines pour ces 3 études ont été inclus dans une étude d'extension et maintiennent en général leur résultat à 48 semaines (74 et 81% pour abrocitinib 100 et 200mg, étude EXTEND).
- L'abrocitinib a été évalué en association avec un traitement topique dans une RCT (TEEN) réalisée spécifiquement chez 287 adolescents avec une dermatite atopique modérée à sévère (y compris ayant déjà reçu un autre traitement systémique) pendant 12 semaines. Dans cette étude, l'abrocitinib 200 et 100 mg ont été plus efficaces que le placebo pour obtenir des patients répondeurs (critères d'évaluation primaires) :
 - Score IGA de 0 ou 1 sur une échelle de 0 à 5, avec une réduction d'au moins 2 points : respectivement 46, 42 et 24%
 - Amélioration d'au moins 75% au score EASI : 72, 68 et 41,5%^{1,2}

Innocuité

- Le profil de sécurité chez les adolescents semble similaire à celui des adultes¹⁻³
- Des IRM du genou ont été réalisées et n'ont pas trouvé d'impact de l'abrocitinib sur la croissance osseuse.³ Les données de sécurité montrent cependant **plus de fractures pour les adolescents de moins de 59 kg sous abrocitinib 200 mg**. Bien que ces résultats ne soient pas statistiquement significatifs, la dose initiale recommandée en dessous de 59 kg est 100 mg.²
- Les inhibiteurs de Janus kinases peuvent causer des **effets indésirables graves** et ne peuvent être prescrits dans les maladies inflammatoires que dans des **conditions strictes** (voir Folia de décembre 2022).


Posologie :

- ≤ 59 kg : 100 mg 1x/j à augmenter en cas de réponse insuffisante
- > 59 kg : 100 ou 200 mg 1x/j

Coût : 3848,27€ pour 3 mois de traitement, non remboursé chez les adolescents au 1^{er} mai 2024.

Remboursements

Aciclovir sirop (Aciclovir GSK®)



L'**aciclovir sous forme de sirop** (Aciclovir GSK® ) est maintenant **remboursé en b sans condition**. Certaines spécialités d'aciclovir 200 et 800 mg avaient déjà obtenu ce changement de catégorie de remboursement ces derniers mois (voir Aciclovir). Selon la BAPCOG, l'aciclovir est indiqué en cas d'**herpès génital**.

budésonide (Jorveza®)

Le **budésonide forme orodispersible** pour le traitement de l'**oesophagite à éosinophiles** (Jorveza®) est maintenant **remboursée en b¹** dans cette indication chez les adultes avec des lésions histologiques et

symptomatiques malgré un traitement par inhibiteur de la pompe à protons (voir conditions complètes et formulaires).

Sitagliptin Sandoz et Sitagliptin/Metformin Sandoz

Le **remboursement des spécialités Sitagliptin Sandoz  et Sitagliptin/Metformin Sandoz ** n'est plus soumis à l'accord préalable du médecin conseil. Elles sont maintenant **remboursées en a sans conditions**. Les autres spécialités à base de sitagliptine ou d'une autre gliptine nécessitent toujours l'accord du médecin conseil (situation au 1^{er} mai 2024). Contrairement à d'autres traitements du diabète de type 2, les gliptines n'ont pas d'efficacité démontrée sur les complications du diabète. Elles peuvent être une option pour les personnes chez qui les hypoglycémies représentent un risque important (voir aussi Gliptines).

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 orale liquide (Cétirizine® Sandoz sirop sol.)

La cétirizine liquide par voie orale n'est plus disponible. Pour les (jeunes) enfants qui ne savent pas encore avaler des comprimés, si un antihistaminique H1 est indiqué (entre autres pour la rhinoconjonctivite allergique, les urticaires, voir Antihistaminiques H1-Positionnement) la desloratadine, la lévocétirizine et la rupatadine sous forme liquide sont disponibles.


phytoménadione en gouttes (Vitamon K®)


La phytoménadione en gouttes buvables n'est plus disponible. Pour la supplémentation en vitamine K chez les nourrissons allaités (voir Vitamine K-Positionnement), elle existe encore sous forme injectable/buvable (Konakion® Paediatric 2 mg/0,2 ml, administration hebdomadaire).

triamcinolone nasale (Allegra Nasal®)

La triamcinolone par voie nasale n'est plus disponible. Si un corticostéroïde par voie nasale est indiqué (rhinite allergique, sinusite, rhinosinusite chronique, voir Médicaments à usage nasal contre la rhinite allergique-Positionnement), d'autres corticostéroïdes par voie nasale sont disponibles.

Interruptions de commercialisation (indisponibilités de longue durée)

Cette rubrique concerne les interruptions de commercialisation (ou indisponibilités de longue durée) d'une durée prévue de plus d'un an. Ces interruptions sont signalées par ce sigle dans le répertoire: 

Les indisponibilités temporaires (durée prévue de moins d'un an) 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.

clindamycine cutanée (Zindaclin®)

La clindamycine à usage cutané n'est plus disponible. Selon la BAPCOG, elle est le premier choix de traitement si un antibiotique est indiqué dans l'acné papulo-pustuleuse. L'érythromycine à 2% en préparation magistrale est une alternative.

tocophérol (Optovit E®)

Le tocophérol (vitamine E) en monopréparation à usage oral enregistré comme médicament n'est plus disponible. Il existe encore sous forme de complément alimentaire. Une supplémentation est très rarement nécessaire, mais peut être indiquée en cas de cholestase, malabsorption des graisses ou mucoviscidose. La vitamine E comme antioxydant n'a pas d'efficacité démontrée (voir aussi Folia de février 2023).

tosylchloramide (Clonazone®)

Le tosylchloramide n'est plus disponible. D'autres antiseptiques sont disponibles.

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

difélikéfaline

1. Kapruvia®- Résumé des Caractéristiques du Produit
2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kapruvia>
3. Rev Prescrire 2023 ;**43** (474) : 247-248
4. Med Lett Drugs Ther. 2022 Feb 7;64(1643):18-9

éravacycline

1. Xerava®-Résumé des caractéristiques du Produit
2. Med Lett Drugs Ther. 2019 Apr 22;61(1570):61-3

glycopyrronium crème

1. Axhidroks®- Résumé des Caractéristiques du Produit

rélimazolam

1. Byfavo- Résumé des caractéristiques du Produit
2. Med Lett Drugs Ther. 2022 Feb 21;64(1644):26-8

thiopental

1. Thiopental Sodium Panpharma®- Résumé des Caractéristiques du Produit

vériciguat

1. N Engl J Med 2020;382:1883-1893. DOI: 10.1056/NEJMoa1915928
2. Ann Intern Med. 2020 Sep 15;173(6):JC30. doi: 10.7326/ACPIJ202009150-030.
3. Rev Prescrire 2022 ; 42 (470) : 888-890
4. Aust Prescr 2023;46:98-9 <https://doi.org/10.18773/austprescr.2023.031>
5. Med Lett Drugs Ther. 2021 Mar 8;63(1619):36-7
6. Verquvo®-Résumé des Caractéristiques du Produit

racécadotril

1 Tiorfix®- Résumé des Caractéristiques du Produit

abrocitinib

1 Cibinqo®- Résumé des Caractéristiques du Produit

2 EPAR variation Cibinqo EMA/104236/2024

3 EPAR Variation Cibinqo EMA/233/2024

busulfan injectable

1 Busulfan Fresenius Kabi®- Résumé des Caractéristiques du Produit

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.