

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JANVIER
2021

Informations récentes décembre 2020: cyclosilicate de zirconium, huiles Mentha x piperita + Carum carvi , allergène de venin d'abeille, allergène de venin de guêpe, trientine, acipimox, interféron alfa-2b, sélénium, zinc, communications de l'AFMPS

Nouveautés en première ligne

- cyclosilicate de zirconium
- huiles Mentha x piperita + Carum carvi

Nouveautés en médecine spécialisée

- allergène de venin d'abeille
- allergène de venin de guêpe
- trientine

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

- acipimox
- interféron alfa-2b
- sélénium
- zinc

Autres modifications

- Direct Healthcare Professional Communications
- 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 décembre prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 23 novembre. Les nouveautés ou suppressions signalées après cette date seront reprises dans les infos récentes du mois de janvier 2021.

Nouveautés en première ligne

cyclosilicate de zirconium (Lokelma®▼)

Le **cyclosilicate de zirconium** (Lokelma®▼, chapitre 20.1.3.1) est un chélateur non absorbé, hautement sélectif des ions potassium, qui augmente leur excrétion fécale. Il est indiqué pour l'hyperkaliémie chez l'adulte. (synthèse du RCP¹)

Commentaire du CBIP: Le cyclosilicate de zirconium réduit la kaliémie chez les patients ayant une hyperkaliémie. Il est également efficace pour maintenir une normokaliémie, indépendamment de la cause sous-jacente et des facteurs de comorbidité. Le produit n'a pas été comparé aux autres chélateurs du potassium. Son coût est nettement plus élevé que celui du polystyrène sulfonate de calcium et du polystyrène sulfonate de sodium.

Efficacité

- Le cyclosilicate de zirconium est efficace pour corriger l'hyperkaliémie en 48 heures, indépendamment de la cause sous-jacente de l'hyperkaliémie.
- Chez les patients présentant des taux de potassium normaux après un traitement initial par le cyclosilicate de zirconium, celui-ci est également efficace pour maintenir une normokaliémie. Les études concernant la phase d'entretien ont duré jusqu'à un an, et ont inclus des patients avec une insuffisance rénale chronique, une insuffisance cardiaque, un diabète,

et/ou suivant un traitement par inhibiteurs du système rénine-angiotensine.

- L'expérience chez les patients présentant une hyperkaliémie sévère (kaliémie supérieure à 6,5 mmol/L) est limitée.
- Il n'y a pas d'études comparatives directes aux autres chélateurs du potassium.

Innocuité

- Les effets indésirables les plus fréquents (1-10%) sont: hypokaliémie et œdèmes.
- Avec d'autres chélateurs du potassium, des troubles gastro-intestinaux graves tels que ulcérations, nécroses intestinales et perforations intestinales ont été signalés. Aucun événement de perforation intestinale n'a été signalé avec le cyclosilicate de zirconium. Une attention particulière devrait néanmoins être accordée aux symptômes liés à ces événements graves.
- Interactions: Le cyclosilicate de zirconium doit être administré en dehors de la prise de médicaments oraux dont la biodisponibilité dépend de manière cliniquement significative du pH gastrique (dérivés azoliques (antifongiques), médicaments anti-VIH, inhibiteurs de protéine kinase).

Posologie

phase de correction: 10 g 3x p.j. (max 72h)

phase d'entretien: dès que la normokaliémie est obtenue, min. 5 g un jour sur deux à max. 10 g 1x p.j., selon besoins.

Coût: 356,82 € pour 1 mois non remboursé au 1^{er} décembre 2020.

huiles Mentha x piperita + Carum carvi (Carmenthin®)

L'association **d'huile de menthe poivrée (Mentha x piperita) et d'huile de carvi (Carum carvi) (Carmenthin®**, chapitre 3.2.) est un médicament à base de plantes indiqué pour le traitement des troubles gastro-intestinaux, en particulier les spasmes légers, les flatulences, les ballonnements et les douleurs abdominales. (synthèse du RCP²)

Commentaire du CBIP: Une efficacité antalgique modérée a été démontrée pour la menthe poivrée chez les adultes souffrants de troubles intestinaux bénins récurrents. L'association de menthe poivrée avec le carvi semble également efficace dans la dyspepsie fonctionnelle. Cette association présente moins d'effets indésirables que les spasmolytiques anticholinergiques^{3,4}. Il s'agit d'une alternative aux traitements spasmolytiques. Des études comparatives directes à d'autres spasmolytiques ainsi qu'à la menthe poivrée en mono-préparation permettraient de déterminer une éventuelle plus-value.

Efficacité

- L'huile de menthe poivrée est efficace versus placebo, et est utilisée comme antispasmodique dans le syndrome du côlon irritable (voir Folia Janvier 2019). Le *Herbal Medicinal Product Committee* (HMPC) européen a conclu que l'utilisation de l'huile de menthe poivrée pour le soulagement des troubles intestinaux se base sur un « usage bien établi » (*well established use*)⁵
- Selon le HMPC, l'utilisation de médicaments à base d'huile de carvi pour soulager les problèmes digestifs tels que les ballonnements et les flatulences est basée sur un « usage traditionnel » (*traditional use*)⁴.

(Pour la terminologie sur l'usage des médicaments à base de plantes voir Folia Avril 2011: Les médicaments à base de plantes: quelques explications)

- Une revue systématique⁵ a conclu que l'association de menthe poivrée avec le carvi pourrait être efficace versus placebo pour l'amélioration des symptômes de dyspepsie fonctionnelle et des douleurs épigastriques. Ces résultats sont toutefois basés sur une faible qualité de preuves.

Innocuité

- L'association de menthe et de carvi est contre-indiquée chez les patients atteints de maladies hépatiques, d'affections biliaires, d'achlorhydrie. Par manque de données cette association est également contre-indiquée chez les enfants de

moins de 8 ans.

- Les effets indésirables sont brûlures d'estomac, nausées, éructations, sensation de brûlure périanale.
- La prise simultanée de médicaments inhibant l'acidité gastrique est déconseillée.

Posologie: une capsule 2x p.j.

Coût: 25,90 € pour 42 capsules, non remboursé au 1^{er} décembre 2020.

Nouveautés en médecine spécialisée

allergène de venin d'abeille (Alutard SQ[®] Bee), allergène de venin de guêpe (Alutard SQ[®] Wasp)

De nouvelles formulations d'**allergène de venin d'abeille (Alutard SQ[®] Bee, chapitre 12.4.2)** et d'**allergène de venin de guêpe (Alutard SQ[®] Wasp, chapitre 12.4.2.)** sont maintenant disponibles et indiquées pour l'immunothérapie allergénique chez les patients ayant des antécédents de réaction allergique généralisée et/ou systémique provoquée par le venin d'abeille ou de guêpe respectivement, et confirmée. (synthèse du RCP^{6,7})

Commentaire du CBIP: Ces extraits se présentent sous forme de préparation dépôt. Selon un communiqué de la firme, à terme, ils remplaceront les préparations aqueuses existantes (Pharmalgen[®]Bee et Pharmalgen[®]Wasp). Le bénéfice semble similaire⁸. Le prix pour le patient sera le même.

Innocuité

- Les contre-indications, effets indésirables, précautions particulières et interactions sont similaires à ceux des autres désensibilisants déjà existants.
- Des réactions allergiques systémiques, incluant des réactions anaphylactiques sont des risques connus d'une immunothérapie allergénique. L'administration se fait par voie sous-cutanée et sous surveillance d'un médecin expérimenté en immunothérapie. Le patient doit rester minimum 30 min en observation après chaque injection.
- Les patients atteints de maladie cardiaque ou traités par des IECA peuvent présenter un risque accru en cas de réactions anaphylactiques. Ils devront faire l'objet d'une surveillance accrue, tout comme les patients sous traitement avec des bêta-bloquants, étant donné l'antagonisme avec l'adrénaline (traitement d'urgence des réactions anaphylactiques).

Posologie:

Le traitement est réalisé en deux phases (phase d'escalade de dose et phase d'entretien) et dure 3 à 5 ans. Pendant la phase d'entretien, les doses sont administrées toutes les 6 à 8 semaines (contre 4 à 6 semaines pour la formulation aqueuse). Voir RCP pour la posologie détaillée.

Coût: 458,46 € pour 4 flacons, remboursé en b.

trientine (Cuprior[®])

La **trientine (Cuprior[®], chapitre 20.3)** est un agent chélateur permettant l'élimination urinaire du cuivre indiqué pour le traitement de la maladie de Wilson chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 5 ans et plus qui ne tolèrent pas le traitement par la D-pénicillamine⁹. (selon RCP)

Innocuité

- Les nausées sont l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté (1-10%). La trientine diminue les taux de fer sérique. Une anémie ferriprive grave et une colite sévère peuvent survenir au cours du traitement. Des suppléments de fer peuvent être nécessaires. Les supplémentations en fer doivent être prises au moins deux heures après la trientine.
- L'association de trientine et de zinc, également utilisé dans la maladie de Wilson, n'est pas recommandée.

Coût: 3614,41 € pour 72 comprimés, non remboursé au 1^{er} décembre 2020.

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

acipimox (Olbetam®)

L'**acipimox (Olbetam®)**, chapitre 1.12.4.) utilisé pour l'hypercholestérolémie chez certains patients est retiré du marché. Il avait une place controversée dans ce traitement. Il y a de nombreux autres hypolipidémiants avec une efficacité mieux éprouvée que l'acipimox.

interféron alfa-2b (IntronA®)

A partir de décembre 2020, l'**interféron alfa-2b (IntronA®)**, chapitre 12.3.2.3.) ne sera plus commercialisé. Il n'y a plus de spécialité à base d'interféron alfa-2b disponible sur le marché. Hormis les interférons bêta, seul le peginterféron alfa-2a, dont les indications se limitent à certaines hépatites, sera encore disponible.

Sélénium (Selenium Aguettant®), zinc (Zinc Aguettant®)

Le **sélénium pour perfusion i.v. (Selenium Aguettant®)**, chapitre 14.1.) et le **zinc pour perfusion i.v. (Zinc Aguettant®)**, chapitre 14.1.) ont été retirés du marché.

Autres modifications

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 d'informer sur les risques potentiels liés à l'utilisation de certains médicaments, ainsi que sur les mesures ou les recommandations permettant de limiter ces risques.

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

- Trisenox® (trioxyde d'arsenic): Risque d'erreurs médicamenteuses en raison de la mise à disposition d'une nouvelle concentration de 2 mg/mL. (25 novembre 2020)
- Ondexxa® (andexanet alfa): Éviter l'utilisation d'andexanet avant l'héparinisation. (23 novembre 2020)
- Gilenya® (fingolimod): Recommandations mises à jour pour minimiser le risque de lésion hépatique d'origine médicamenteuse (DILI "drug-induced liver injury"). (5 novembre 2020)
- Tecfidera® (diméthyl fumarate): Recommandations actualisées à la lumière des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) dans le cadre d'une lymphopénie légère. (12 novembre 2020)
- Esbriet® (pirfenidone): Mise à jour importante de sécurité et nouvelles recommandations pour prévenir les lésions hépatiques d'origine médicamenteuse (DILI: Drug-Induced Liver Injury) avec Esbriet (pirfenidone). (29 octobre 2020)
- Antibiotiques de type fluoroquinolone systémiques et inhalés: risque de régurgitation / insuffisance valvulaire cardiaque. (2 octobre 2020). Pour plus d'informations voir aussi Folia Novembre 2020: Quinolones et atteintes valvulaires cardiaques et de l'aorte.

Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

- Pour plus d'informations sur ces programmes, voir Folia décembre 2019.
- Le romiplostim (Nplate®), l'olaparib (Lynparza®) et l'avelumab (Bavencio®▼) 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 lumasiran, 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 (Nplate®, Lynparza®, Bavencio®, lumasiran)

Sources spécifiques

- 1 Lokelma®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 2 Carmenthin®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 3 EMA/Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), European Union herbal monograph on Mentha x piperita L., aetheroleum, – Revision 1 (EMA/HMPC/522410/2013), Janvier 2020
- 4 EMA/Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), European Union herbal monograph on Carum carvi L., aetheroleum (EMA/HMPC/715094/2013), Juillet 2015
- 5 Juanjuan L, Lin L, Jiaqi Z, et al., A Combination of Peppermint Oil and Caraway Oil for the Treatment of Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, Novembre 2019, DOI: 10.1155/2019/7654947
- 6 Alutard SQ® Bee, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 7 Alutard SQ® Wasp, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 8 Shuaib N, Andrew F, Stephen R D and Mamidipudi T K, Switch-over from Pharmalgen to Alutard Bee and Wasp venom in the UK, Clin Exp Allergy, Décembre 2019; 49(12):1645-1646, doi: 10.1111/cea.13529
- 9 Cuprior®, 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
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.