

Folia Pharmacotherapeutica février 2022

Informations récentes janvier 2022: nouveautés, suppressions, autres modifications

 **Nouveautés en médecine spécialisée**

- glycopyrronium sirop

 **Nouveautés en oncologie**

- bélantamab mafodotine

Nouvelles indications

- baricitinib et upadacitinib
- vaccin Pfizer contre la COVID-19 autorisé pour les enfants de 5 à 11 ans

Nouvelles formes

- védolizumab s.c.

 **Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)**

- chloramphénicol
- ergotamine + caféine suppositoires
- framycétine
- insuline aspart + insuline aspart protamine 70 + 30
- piracetam perfusion i.v.
- saquinavir
- ticagrélor 60 mg
- vaccin antipneumococcique conjugué 10-valent


Autres modifications

- 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 janvier 2022 prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 23 décembre 2021. Les changements signalés après cette date seront repris dans les infos récentes du mois de février.

 **Nouveautés en médecine spécialisée****glycopyrronium sirop (Sialanar® ▼ )**

Le **glycopyrronium sirop** (Sialanar® ▼ ) , chapitre 17.4.4.) a pour indication le traitement symptomatique de la sialorrhée sévère chez les enfants à partir de l'âge de 3 ans et les adolescents atteints de troubles neurologiques chroniques (synthèse du RCP). Il s'agit d'un anticholinergique qui existait déjà sous forme de poudre et de solution à inhaler (voir 4.1), et sous forme injectable en anesthésie (voir 18.1.6). Dans les troubles neurologiques entraînant une hypersalivation par défaut de déglutition, d'autres traitements sont parfois utilisés *off label* (p.ex. toxine botulique, autres anticholinergiques). Le glycopyrronium n'a pas été comparé à ces traitements. Il expose à des effets indésirables anticholinergiques très fréquents qui justifient de le réserver aux situations sévères, par intermittence et à court terme.

**Innocuité**

- Le profil de sécurité est globalement celui des anticholinergiques : voir Intro.6.2.3.
- Contre-indications : aussi insuffisance rénale sévère.
- Effets indésirables : ceux des anticholinergiques, en particulier (>15%): sécheresse buccale, constipation, diarrhées et vomissements, rétention urinaire, bouffées de chaleur et congestion nasale.
- Interactions
 - Risque de lésions digestives hautes en cas d'association avec des formulations contenant du chlorure de potassium.
 - Augmentation du risque d'effets indésirables anticholinergiques avec d'autres traitements ayant des propriétés anticholinergiques, tels que certains antidépresseurs, antihistaminiques- H_1 ou antipsychotiques [voir Intro.6.2.3].
 - Potentialisation de l'effet de l'oligohydrose et de l'hyperthermie liées au topiramate.
 - Risque de constipation sévère ou de dépression du système nerveux central en cas d'association avec des opioïdes.
 - Antagonisme avec les gastroprokinétiques.
- Précautions particulières
 - En cas de troubles de la déglutition, il faut être attentif au risque de fausse route.
 - L'épaississement des sécrétions bronchiques dû au glycopyrronium peut augmenter le risque d'infections respiratoires et de pneumonies.
 - Risque de troubles comportementaux, en particulier chez les enfants dont la barrière hémato-encéphalique est endommagée.
 - En cas d'insuffisance rénale légère à modérée, la posologie doit être réduite de 30%^{3,4}

Concernant les effets indésirables anticholinergiques, du matériel Risk Minimization Activities (RMA ▼) est à disposition des professionnels de la santé.

Posologie : titration en fonction du poids (voir RCP), en 3 prises p.j. à distance des repas.

Coût : 413, 86€ non remboursé au 1^{er} janvier 2022.

Nouveautés en oncologie

bélantamab mafodotine (Blenrep®▼▼)

Le **bélantamab mafodotine** (Blenrep®▼▼, chapitre 13.2.1.), médicament orphelin, usage hospitalier) est un anticorps monoclonal humanisé conjugué à un inhibiteur des microtubules qui a pour indication le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en progression malgré au moins quatre traitements antérieurs et réfractaires à certains autres traitements (synthèse du RCP). Il a reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle. Le bélantamab mafodotine expose principalement à des effets indésirables oculaires très fréquents.

**Innocuité**

- Effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) : kératopathie (71%), thrombopénie (38%), pneumonie et infections des voies respiratoires supérieures, anémie, lymphopénie (plus rarement des hémorragies), leucopénie, neutropénie, vision floue et sécheresse oculaire, troubles gastro-intestinaux, fièvre, réactions liées à la perfusion, augmentation des enzymes hépatiques et des créatine kinases.
- Grossesse et allaitement
 - Une contraception efficace doit être utilisée jusqu'à 4 mois après l'arrêt du traitement pour les femmes, et jusqu'à 6 mois pour les hommes.
 - En raison d'un risque d'altération de la fertilité, il est conseillé de proposer de congeler les gamètes aux hommes et aux femmes en âge de procréer.
- Précautions particulières
 - Les examens suivants doivent être réalisés avant et pendant le traitement : examen ophtalmologique, numération-formule sanguine.
 - En raison du risque d'atteinte cornéenne, les patients doivent utiliser des larmes artificielles et éviter le port de lentilles de contact. Concernant les effets indésirables cornéens, du matériel Risk Minimization Activities (RMA ▼) est à disposition des professionnels de la santé.
 - Une adaptation posologique ou une interruption de traitement peuvent être indiquées en cas d'apparition d'effets indésirables cornéens, thrombopénie ou réactions liées à la perfusion.^{5,6}

Posologie : 2,5 mg/kg par voie IV toutes les 3 semaines.

Coût : 7393€, remboursé en a !

Nouvelles indications**baricitinib (Olumiant® ▼🔴🔴) et upadacitinib (Rinvoq® ▼🟡🟡🟡)**

Le **baricitinib (Olumiant® ▼🔴🔴)**, chapitre 12.3.2.5.) et l'**upadacitinib (Rinvoq® ▼🟡🟡🟡)**, chapitre 12.3.2.5.), deux inhibiteurs de protéines kinases de la famille des Janus kinases (JAK), initialement indiqués pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sont maintenant approuvés pour le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez les adultes (baricitinib) et chez les adultes et adolescents (upadacitinib) (synthèse du RCP)^{7,8}. Selon les auteurs d'une publication parue dans *The Lancet*⁹, les inhibiteurs de JAK pourraient être une option chez des patients en crise aiguë, où un contrôle rapide est nécessaire. Update 16/02/22 : L'upadacitinib (30 mg) s'est montré supérieur au dupilumab chez des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère et candidats à un traitement systémique [71,0 % vs 61,1 % des patients ont atteint un score EASI75 (amélioration de 75 % de l'indice de surface et de gravité de l'eczéma) à la semaine 16 ; p=0,006 ; n=692]^{9b}. Les inhibiteurs de JAK présentent l'avantage d'une administration orale mais ils exposent le patient à des effets indésirables fréquents et/ou potentiellement graves (i.e. infections graves, cancer cutané non mélanique, thromboembolie). Aucun élément nouveau concernant leur profil de sécurité n'a été apporté par les essais dans la dermatite atopique (voir chapitre 12.3.2.5.).¹⁰

Le vaccin Pfizer (Comirnaty® ▼) contre la COVID-19 autorisé pour les enfants de 5 à 11 ans

Le vaccin Pfizer (Comirnaty® ▼, chapitre 12.1.1.15.) contre la COVID-19 est autorisé pour les enfants de 5 à 11 ans (EMA, 26/11/21; EPAR Comirnaty). La quantité d'ARNm dans le vaccin pour les enfants de 5 à 11 ans (10 µg) est inférieure à la quantité présente dans le vaccin pour les sujets de 12 ans et plus (30 µg).

- Pour plus de détails, voir Folia de janvier 2022.
- **Schéma de vaccination** : 2 injections à 3 semaines d'intervalle. Selon le RCP, une troisième dose peut être administrée au moins 28 jours après la deuxième dose chez des sujets gravement immunodéficients.
- **Étude de phase 2/3 chez les enfants de 5 à 11 ans** (menée en juin 2021, NEJM¹¹) : le vaccin a induit une bonne réponse immunitaire et a apporté une protection de 90,7% contre la COVID-19

symptomatique. Aucun cas grave de COVID-19 n'a été rapporté dans l'étude. Les réactions locales (surtout une douleur au site d'injection) et systémiques (surtout des céphalées et de la fatigue) étaient généralement légères à modérées et duraient de 1 à 2 jours. L'étude ne permet pas de détecter des effets indésirables rares.

- **Recommandations belges sur la vaccination des enfants de 5 à 11 ans** : tant le Conseil Supérieur de la Santé que le Comité consultatif de Bioéthique **recommandent fortement la vaccination des enfants de 5 à 11 ans présentant des comorbidités (maladies sous-jacentes)**. Le CSS recommande également la vaccination des enfants ayant des contacts rapprochés avec des personnes à risque élevé. Pour les enfants de 5 à 11 ans sans comorbidités, le CSS estime que la vaccination peut être "proposée", et doit s'effectuer "sur une base individuelle et volontaire par l'enfant, les parents ou le tuteur légal de l'enfant".

Nouvelles formes

védolizumab s.c. (Entyvio® ▼)

Le **védolizumab (Entyvio® ▼**, chapitre 12.3.2.6.6.), un anticorps monoclonal anti-intégrine utilisé dans certaines formes de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse, est maintenant disponible hors délivrance hospitalière en solution pour **injection sous-cutanée** (seringues et stylos). Il était auparavant uniquement disponible en solution pour perfusion i.v., en usage hospitalier. Les seringues et stylos sont indiqués en traitement d'entretien chez les patients ayant déjà reçu deux perfusions i.v. de védolizumab. Ils sont plus pratiques pour le patient et permettent une utilisation par le patient lui-même hors de l'hôpital.

Le profil de sécurité est similaire à celui observée chez les patients ayant reçu du védolizumab par voie i.v., à l'exception de réactions au site d'injection plus fréquentes en cas d'administration sous-cutanée (environ 5% des patients). Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) sont : rhinopharyngite, céphalée et arthralgie. Les autres effets indésirables fréquents ($\geq 1\%$) sont : infections, paresthésie, hypertension, hémorroïdes, abcès et fissure anale, troubles gastro-intestinaux, éruption cutanée, sueurs nocturnes, affections musculosquelettiques et pyrexie.

Les signes d'infections doivent être surveillés avant, pendant et après le traitement au védolizumab. La posologie recommandée est d'une injection toute les deux semaines.¹²

Cout : environ 460 €/ injection, remboursé en b!

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.

chloramphénicol (Chloramphénicol Thea®)

Le **chloramphénicol** sous forme de **collyre (Chloramphénicol Thea®**, chapitre 16.1.2.) est retiré du marché. Selon la BAPCOC, le chloramphénicol était un anti-infectieux ophtalmique de premier choix pour le traitement des conjonctivites, lorsqu'un traitement antibiotique est nécessaire. Le gel oculaire d'acide fusidique est proposé comme alternative de première intention au chloramphénicol (voir chapitre 11.5.7.1.2.).

ergotamine + caféine suppositoires (Cafergot®)

L'association d'**ergotamine** et de **caféine** en **suppositoires (Cafergot® **, chapitre 10.9.1.2.) est retirée du

marché. Seuls les comprimés sont encore disponibles. Cette association n'est pas à recommander. Les dérivés de l'ergot ont un rapport bénéfice/risque négatif en raison du manque d'études rigoureuses, de leur effet imprévisible et de leurs effets indésirables. En cas de crise migraineuse aigue sévère associée à des nausées importantes, des triptans sont disponibles sous formes orodispersibles, sous-cutanées ou nasales.

framycétine (Soframycine®)

La **framycétine (Soframycine®)**, chapitre 17.3.2.4.), un antibiotique à usage nasal, est retirée du marché. L'utilité des antibiotiques par voie nasale pour la rhinite est fortement mise en doute. De plus, l'utilisation de framycétine était à déconseiller en raison du risque de réactions anaphylactiques.

insuline aspart + insuline aspart protamine 70 + 30 (NovoMix 70® 🇺🇦)

L'association d'**insuline aspart + insuline aspart protamine 70 + 30 (NovoMix 70® 🇺🇦)**, chapitre 5.1.1.5.2.), un analogue insulinique à durée d'action ultrarapide et le même analogue fixé à la protamine pour en allonger la durée d'action n'est plus commercialisée. Les associations dans un rapport 30 + 70 (NovoMix 30® 🇺🇦) et 50 + 50 (NovoMix 50® 🇺🇦) restent disponibles. Pour plus d'information sur les analogues insuliniques voir Folia juillet 2019.

piracétam perfusion i.v. (Nootropil® 🇺🇦)

Le **piracétam perfusion i.v. (Nootropil® 🇺🇦)**, chapitre 1.10.) est retiré du marché mais les formes pour injections i.v. et orales restent disponibles. Il n'est pas prouvé que le piracétam ait un effet cliniquement pertinent.

saquinavir (Invirase®)

Le **saquinavir (Invirase®)**, chapitre 11.4.3.2.), un inhibiteur de la protéase virale du VIH, n'est plus disponible depuis janvier 2022. Il existe de nombreux autres inhibiteurs de la protéase virale du VIH, en monothérapie ou en association, sur le marché belge.

ticagrélol (Brilique®) 60 mg

Les comprimés de **60 mg de ticagrélol (Brilique® 60 mg)**, chapitre 2.1.1.2.2.) ne sont plus disponibles. Administré à 60 mg deux fois par jour, le ticagrélol en association à l'acide acétylsalicylique avait pour indication la prévention des événements thromboemboliques artériels chez les patients présentant des antécédents d'infarctus du myocarde datant d'au moins un an et à risque thrombo-embolique élevé. Il n'y a plus de forme pharmaceutique adaptée à cette indication. Etant donné le risque hémorragique important mentionné dans certaines études, pour les patients prenant actuellement le ticagrélol 60 mg, la nécessité du double traitement antiplaquettaire (DTAP) devrait être réévaluée en premier lieu, en concertation avec le spécialiste. Si un traitement antithrombotique supplémentaire à l'acide acétylsalicylique doit être maintenu, le clopidogrel ou le rivaroxaban à faible dose (voir aussi Folia de mai 2020) pourraient être des alternatives.

En cas de syndrome coronarien aigu, le ticagrélol est administré à 90 mg, deux fois par jour durant 12 mois, en association à l'acide acétylsalicylique. Les comprimés à 90 mg de ticagrélol restent disponibles.

vaccin antipneumococcique conjugué 10-valent (Synflorix®)

Le **vaccin antipneumococcique conjugué 10-valent (PCV10) (Synflorix®)**, chapitre 12.1.2.6.), ne sera plus commercialisé à partir du 31/12/2021. Le PCV10 était autorisé uniquement pour une utilisation chez les nourrissons et les enfants. Chez les nourrissons et les enfants, le vaccin antipneumococcique conjugué 13-valent (PCV13) est actuellement utilisé (Chapitre 12.1.2.6.). Voir aussi avis 9519 du CSS.

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 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 :

- Contraceptifs hormonaux combinés : risque de thromboembolie : réévaluation (Mise à jour de décembre 2021)
- Dienobel®, Serisima® Continu et Oedien® (diénogest/éthinyloestradiol) : il y a lieu d'être attentif au risque légèrement accru de thromboembolie veineuse (TEV) chez la femme qui utilise un contraceptif hormonal combiné (CHC) à base de diénogest/éthinyloestradiol, par comparaison avec les CHC contenant du lévonorgestrel/éthinyloestradiol dont le risque est plus faible.

Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

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

- L'aprémilast (Otezla® , chapitre 12.3.2.6.2.) a été approuvé par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) dans le cadre du programme médical d'urgence (medical need).
- Le Tecartus® (autologous anti-CD19 CD3+ cells (CAR+ viable T cells)), 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 : aprémilast, Tecartus®.

Sources générales

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, consulté la dernière fois le 7 janvier 2022
- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, consulté la dernière fois le 13-01-2022
- Martindale, consulté la dernière fois le 7 janvier 2022

Sources spécifiques

- 1 Sialanar®-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 2 Glycopyrronium (Sialanar®) et sialorrhée due à des troubles neurologiques. La Revue Prescrire. Août 2019. 39(430) :573-2.
- 3 Blenrep®- Résumé des Caractéristiques du Produit
- 4 Bélantamab mafodotine (Blenrep®) et myélome multiple après échec de plusieurs chimiothérapies. La Revue Prescrire juillet 2021. 41(453) : 497-8
- 5 Olumiant®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 6 Rinvoq® Résumé des Caractéristiques du Produit
- 7 Thyssen JP and Thomsen SF, Treatment of atopic dermatitis with biologics and Janus kinase inhibitors, The Lancet June 2021, 397(10290): 2126-2128, DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00717-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00717-0)
- 8 Baricitinib (Olumiant®) et eczéma atopique chez les adultes, La Revue Prescrire, décembre 2021, 41(458) :892-3
- 9 Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. N Engl J Med 2022; 386:35-46
DOI: 10.1056/NEJMoa2116298

9b Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, et al., Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial, *JAMA Dermatol.* 2021 Sep 1;157(9):1047-1055. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.3023

10 Entyvio®, 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.