

Folia Pharmacotherapeutica avril 2022

Informations récentes mars 2022 : nouveautés, suppressions, autres modifications

Nouveautés en première ligne

- phénéticilline
- vaccinium macrocarpon
- vaccin COVID-19

Nouveautés en médecine spécialisée

- ceftolozane + tazobactam
- fostemsavir trométanol

Nouveautés en oncologie

- selpercatinib

Retours sur le marché

- triamcinolone nasale

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

- urofollitropine
- piroxicam injectable

Autres modifications

- Admission au remboursement de la buprénorphine injectable
- Suppression du remboursement de la spécialité à base de propranolol sous forme de sirop
- 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).

: 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 de mars 2015), telles que du matériel éducatif ou des brochures.

Les infos récentes de ce mois prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 28 février 2022. Les changements signalés après cette date seront repris dans les infos récentes du mois d'avril.

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 le Bon à Savoir "Infos récentes", les sources suivantes sont consultées : RCP et dossier d'évaluation à l'EMA (EPAR) du produit, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

Nouveautés en première ligne

phénéticilline (Broxil®)

La **phénéticilline (Broxil®)**, chapitre 11.1.1.1.1) est une **pénicilline à spectre étroit** sensible aux pénicillinases, à administration orale (gélules et suspension). Elle a pour indication les infections des voies respiratoires supérieures et inférieures, et les infections de la peau et des tissus mous (synthèse du RCP). Cependant, sur base du contexte belge de résistance au pneumocoque, l'utilisation de la phénéticilline dans la pneumonie est à déconseiller (ndlr). Il s'agit d'un antibiotique déjà disponible depuis longtemps aux Pays-Bas. Son profil de sécurité est celui des pénicillines.

Commentaire du CBIP: la phénéticilline a des propriétés similaires à la phénoxyéthylpénicilline (pénicilline V, retirée du marché en 2019) et pourrait la remplacer dans ses indications. Cette

molécule n'a pas encore été intégrée dans les recommandations de la BAPCOC, mais sur base de leurs recommandations au sujet de la pénicilline V, la phénéticilline peut être un **premier choix en cas d'angine à streptocoque** (BAPCOC). Vu l'absence actuelle de remboursement (situation au 1er mars 2022), son coût représente un frein à son utilisation. La BAPCOC ne donne pas de place à la pénicilline V dans l'impétigo, et donc la phénéticilline n'a pas non plus de place dans cette indication. C'est également la position du NHG et du Farmacotherapeutisch Kompas. En cas de cellulite ou d'érysipèle, la flucloxacilline reste le 1^{er} choix.¹⁻⁵

Posologie

Angine à streptocoque : à prendre 1h avant ou 2h après un repas. Posologies mentionnées dans le NHG-Standaard « Mal de gorge aigu ».

- Enfants > 10 ans et adultes : 500 mg 3 x p.j. pdt 7 jours
- Enfants 2-10 ans : 250 mg 3 x p.j. pdt 7 jours
- Enfants < 2 ans : 125 mg 3 x p.j. pdt 7 jours

Coût :

- gélules: 16,74 à 29,74 €, suivant le dosage, pour un traitement de 7 jours, non remboursé au 1er mars 2022.
- suspension : 51,69 € pour un flacon de 100 ml, non remboursé au 1er mars 2022.

vaccinium macrocarpon (Elluracaps®)

Le **vaccinium macrocarpon (Elluracaps®**, chapitre 7.4) est de l'extrait sec de jus de **canneberge** ayant pour indication la prévention des récurrences de cystites chez les femmes adultes (synthèse du RCP). Il existait déjà sous forme de complément alimentaire, mais est maintenant aussi enregistré comme médicament sur base de l'usage traditionnel des plantes.

Commentaire du CBIP : l'**efficacité** de la canneberge **en prévention des cystites récurrentes** chez la femme n'a **pas été prouvée** ; c'est également la conclusion des recommandations. En cas de cystite récurrente, les interventions suivantes sont recommandées par la BAPCOC : boire plus d'eau, application vaginale d'estriol chez les femmes ménopausées, prophylaxie antimicrobienne (voir BAPCOC).^{6,7}

Innocuité

- Contre-indications
 - Antécédents ou présence d'affection rénale
- Effets indésirables
 - Fréquence indéterminée : troubles gastro-intestinaux et éruption cutanée.
- Grossesse et allaitement : utilisation déconseillée par manque de données (RCP).
- Interactions
 - Augmentation possible du risque de saignement en cas d'association avec la warfarine. Par précaution, le RCP contre-indique l'utilisation concomitante de tout anticoagulant.
 - Le jus de canneberge peut diminuer les concentrations plasmatiques de tacrolimus. Le RCP contre-indique l'utilisation concomitante de tout immunosuppresseur.
 - Par précaution, le RCP contre-indique aussi l'utilisation concomitante de certaines chimiothérapies.⁸

Posologie 1 gél. p.j.

Coût : 34,25€ pour un mois de traitement, non remboursé au 1^{er} mars 2022.

vaccin COVID-19 (Nuvaxovid®▼)

Le **Nuvaxovid®▼** (chapitre 12.1.1.15) est le cinquième **vaccin** mis sur le marché pour la prévention

contre la COVID-19 chez les adultes. Il s'agit d'un vaccin à protéines sous-unitaires, qui contient une protéine spike recombinante du virus SARS-CoV-2 et un adjuvant. Ce vaccin utilise des techniques déjà utilisées pour d'autres vaccins mais pas encore pour les vaccins COVID-19. Il s'est avéré efficace pour protéger contre la COVID-19 symptomatique dans des études où le variant alpha était dominant. Son profil de sécurité est à ce jour similaire à celui des autres vaccins COVID-19 déjà disponibles. Il s'administre en 2 injections intramusculaires à trois semaines d'intervalle. Pour plus d'infos, voir Folia février 2022.

En Belgique, la Conférence Interministérielle (CIM) Santé Publique a décidé de réserver pour l'instant l'utilisation du Nuvaxovid® aux personnes présentant un risque élevé de réaction allergique sévère à un autre type de vaccin COVID-19, et aux personnes ayant présenté un effet indésirable sévère après une vaccination avec un autre type de vaccin COVID-19, bien qu'il puisse également être utilisé de manière plus large, par exemple pour les personnes ne souhaitant pas recevoir un vaccin à ARNm ou à vecteur viral (situation au 1^{er} mars 2022, voir CIM Santé Publique du 19/01/2022).



Nouveautés en médecine spécialisée

ceftolozane + tazobactam (Zerbaxa® ▼ 🔴)

L'association **ceftolozane + tazobactam** pour administration intraveineuse **Zerbaxa® ▼ 🔴**, chapitre 11.1.1.2.5., usage hospitalier) est une association d'**antibiotique à large spectre et d'un inhibiteur de β -lactamase**. Le ceftolozane est structurellement proche du ceftazidime (une céphalosporine de 3^{ème} génération), mais est classifié comme « céphalosporine de 5^{ème} génération ». L'association ceftolozane + tazobactam a pour indication le traitement des infections intra-abdominales compliquées, pyélonéphrites aiguës et pneumonies nosocomiales chez l'adulte (synthèse du RCP). Son spectre est similaire à celui du ceftazidime, mais elle est plus active contre les germes Gram-négatif tels que les entérobactéries ESBL-productrices, *P. aeruginosa* (y compris les souches multirésistantes), et certains anaérobies tels que *B. fragilis*. Son profil de sécurité est celui des céphalosporines. Sa posologie doit être réduite en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère.

Selon certaines sources⁹⁻¹³, afin de limiter le risque d'apparition de résistances, l'association ceftolozane + tazobactam n'est à envisager que comme **traitement de dernier recours**, dans les situations de multirésistance bactérienne et après réalisation d'un antibiogramme.¹⁴⁻²⁰

Coût: 855,21 pour un mois de traitement, remboursé en b!

fostemsavir trométanol (Rukobia® ▼ 🔴)

Le **fostemsavir trométanol (Rukobia® ▼ 🔴)**, chapitre 11.4.3.5) est un **antiviral** à administration orale agissant **contre le VIH-1**, appartenant à une nouvelle classe d'antirétroviraux appelée « inhibiteurs de l'attachement ». Le fostemsavir est une prodrogue du temsavir, qui inhibe l'interaction entre le VIH et les récepteurs CD4, empêchant l'entrée du virus dans les cellules. Il a pour indication, en association avec d'autres antirétroviraux, le traitement des adultes infectés par le VIH-1, multirésistants, chez qui les autres schémas thérapeutiques ne sont plus efficaces. Il expose à de nombreuses interactions médicamenteuses et à des effets indésirables potentiellement graves. Selon La Revue Prescrire, l'ajout du fostemsavir au traitement habituel optimisé pourrait être une **option chez des patients en situation d'échec thérapeutique** avec les autres traitements.²¹

Innocuité:

- Effets indésirables les plus fréquents (1-10%): céphalées, troubles gastro-intestinaux, éruption cutanée, syndrome de restauration immunitaire, allongement de l'intervalle QT, troubles du sommeil,

vertiges, myalgies, élévations des enzymes hépatiques, de la créatine kinase et CPK.

- Grossesse et allaitement : déconseillé par manque de données.
- Interactions
 - Comme la plupart des antiviraux utilisés contre le VIH, le fostemsavir peut être à l'origine d'interactions médicamenteuses importantes (voir www.hiv-druginteractions.org).
 - Prudence en cas d'administration concomitante de médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2. Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes).
 - Le temsavir est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.). Le RCP contre-indique l'usage concomitant d'inducteurs puissants du CYP3A4.
 - Le fostemsavir peut augmenter les concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol. La dose d'éthinylestradiol des contraceptifs oraux ne doit pas dépasser 30 µg par jour.
- Précautions particulières
 - Risque d'atteinte hépatique en cas de co-infection par le virus de l'hépatite B ou C.
 - Surveiller l'apparition éventuelle d'infections opportunistes.
 - Surveiller l'apparition de signes évocateurs d'ostéonécrose.
 - Risque de syndrome de restauration immunitaire.²²⁻²⁴



Le syndrome de restauration immunitaire ou de reconstitution immunitaire est un ensemble de manifestations cliniques inflammatoires survenant quelques semaines après l'instauration d'un traitement antirétroviral chez des patients infectés par le VIH et très immunodéprimés. Plusieurs présentations cliniques sont possibles : aggravation paradoxale d'une infection opportuniste en cours de traitement, infection latente démasquée par le traitement, ou survenue de maladies inflammatoires ou auto-immunes.²⁵

Posologie : 600 mg 2x p.j.

Coût : 3 205,6€ pour un mois de traitement, remboursé en a!

Nouveautés en oncologie

selpercatinib (Retsevmo®▼)

Le **selpercatinib (Retsevmo®▼)**, chapitre 13.2.2.11) est un inhibiteur de protéine kinase à administration orale qui a pour indication le traitement de **certains cancers bronchiques** non à petites cellules avancés et de certains **cancers de la thyroïde** avancés présentant une fusion du gène RET. Il a reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle.

Le selpercatinib n'a pas été comparé directement à d'autres traitements. Selon le NICE et La Revue Prescrire, son **efficacité clinique** est pour l'instant **incertaine**. Il expose à des **effets indésirables fréquents et potentiellement graves**.²⁶⁻²⁹

Innocuité

- Effets indésirables :
 - Les plus fréquents (1-10%) : troubles gastro-intestinaux, céphalées, vertiges, allongement de l'intervalle QT, hypertension artérielle, éruption cutanée, fièvre, fatigue, oedème, hémorragie (y compris décès), élévation des enzymes hépatiques et de la créatinine, diminution des plaquettes, des lymphocytes et du magnésium.
- Grossesse et allaitement
 - Une contraception efficace doit être utilisée jusqu'à une semaine après l'arrêt du traitement.
- Interactions
 - Prudence en cas d'administration concomitante de médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2. Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes).

- Le selpercatinib est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.). La posologie doit être réduite de moitié en cas de co-administration d'un inhibiteur puissant du CYP3A4, et le RCP contre-indique l'utilisation simultanée d'un inducteur puissant du CYP3A4.
- Le selpercatinib est un inhibiteur du CYP2C8 et du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- Précautions particulières
 - Une adaptation posologique est conseillée en cas d'insuffisance hépatique sévère.
 - La tension artérielle doit être mesurée avant et pendant le traitement.
 - Un ECG doit être réalisé avant le début du traitement.
 - Surveiller l'apparition éventuelle d'une réaction d'hypersensibilité : fièvre, éruption cutanée, arthralgies, myalgies, diminution des plaquettes, élévation des enzymes hépatiques.^{30,31}

Coût : 7 657 à 10 091€ pour un mois de traitement, remboursé en a!

Retours sur le marché

triamcinolone nasale (Allegra Nasal® ▼)

La **triamcinolone à administration nasale (Allegra Nasal® ▼**, chapitre 17.3.2.3.2), un corticostéroïde utilisé dans la rhino-conjonctivite allergique, est de retour sur le marché. Les corticostéroïdes sont efficaces dans la rhinite allergique. Ils semblent aussi efficaces dans la sinusite et la rhinosinusite chronique avec exacerbations (indications non mentionnées dans le RCP).

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

Sont mentionnés dans cette rubrique

- les arrêts de commercialisation
- 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.

urofollitropine (Fostimon®)

L'**urofollitropine (Fostimon®**, chapitre 6.5.2) est de nouveau **retirée du marché**. Elle était utilisée dans certains troubles de la fertilité et dans le cadre des techniques de procréation médicalement assistée. Les FSH recombinantes peuvent être utilisées dans ces indications mais sont plus coûteuses (voir 6.5.2).

piroxicam injectable (Piroxicam EG® sol. inj. i.m.)

Le **piroxicam injectable (Piroxicam EG® sol. inj. i.m.** chapitre 9.1.1.4) est **retiré du marché**. Il reste des oxicams à administration orale, mais ils ne sont pas un premier choix parmi les AINS disponibles, en raison de leur longue demi-vie et de leur profil d'effets indésirables plus défavorable. D'autres AINS injectables sont encore disponibles (voir 9.1).

Autres modifications

buprénorphine injectable (Buvidal®) : admission au remboursement

La **buprénorphine en injection sous-cutanée (Buvidal®**, chapitre 10.5.3. assimilé aux stupéfiants, délivrance hospitalière), utilisée pour la substitution en cas de dépendance aux opioïdes, est maintenant **remboursée en b!**. Son administration doit être réalisée par un professionnel de santé compétent dans la problématique de la toxicomanie, en respectant les instructions du RCP (voir infos récentes juillet 2020).

propranolol sirop (Hemangiol® ▼) : suppression du remboursement

La **spécialité Hemangiol® ▼** (chapitre 1.5), du propranolol sous forme de sirop utilisé pour le traitement des hémangiomes infantiles nécessitant un traitement systémique, n'est **plus remboursé** depuis le 1er mars 2022. La **préparation magistrale** est par contre **remboursée à 100%** quand elle est prescrite par un spécialiste en pédiatrie, chirurgie plastique ou dermatovénéréologie : sirop de propranolol HCL dosé à 3,75 mg/ml (voir formulation standard).

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:

- Mavenclad® ▼ 🚫 (cladribine) : risque de lésions hépatiques graves et recommandations de surveillance de la fonction hépatique.
- Irinotecan® : recommandations pour une diminution de la dose initiale pour limiter le risque de neutropénie et diarrhées chez certains patients.
- Xagrid®, Atremia®, Anagrelid Sandoz® (anagrélide 🚫) : risque thrombotique en cas d'arrêt brutal.

Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

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

- L'empagliflozine (Jardiance® 🚫, chapitre 5.1.8), le nivolumab (Opdivo® ▼, chapitre 13.3.1) et l'ipilimumab (Yervoy® ▼, 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*).
- Pour obtenir les documents d'information pour le patient et le consentement éclairé, voir le site de l'AFMPS : Jardiance®, Opdivo® + Yervoy®.

Sources générales

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, consulté la dernière fois le 2 mars 2022.
- Martindale, consulté la dernière fois le 2 mars 2022.
- Farmacotherapeutisch Kompas, consulté la dernière fois le 2 mars 2022 <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>
- LAREB Pregnancy consulté la dernière fois le 2 mars 2022. <https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/>
- Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e édition, version électronique) consulté la dernière fois le 2 mars 2022.
- CRAT consulté la dernière fois le 2 mars 2022 <https://www.lecrat.fr/>

Sources spécifiques

- 1 Broxil-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 2 https://organesdeconcertation.sante.belgique.be/sites/default/files/documents/bapcoc_guidelineshosp_i_2017_sbimc-bvikm_fr_v1.pdf
- 3 <https://www.ge-bu.nl/artikel/nhg-standaard-acute-keelpijn>
- 4 <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/acute-keelpijn#samenvatting-medicamenteuze-behandeling>
- 5 <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/f/feneticilline>
- 6 Urineweginfecties. NHG-Standaard April 2020. <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/urineweginfecties>
- 7 Richtlijn Cystitis bij de vrouw. Domus Medica 2016. <https://www.domusmedica.be/richtlijnen/cystitis-bij-de-vrouw>
- 8 Elluracaps-Résumé des Caractéristiques du Produit

- 9 Aust Prescr 2016;39:106-7. <http://dx.doi.org/10.18773/austprescr.2016.044>
- 10 https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/ceftolozan_tazobactam
- 11 Complicated urinary tract infections: ceftolozane/tazobactam. NICE 2016. <https://www.nice.org.uk/advice/esnm74/chapter/Key-points-from-the-evidence>
- 12 Complicated intra-abdominal infections: ceftolozane/tazobactam. NICE 2016. <https://www.nice.org.uk/advice/esnm75/chapter/Key-points-from-the-evidence>
- 13 Antimicrobial prescribing: ceftolozane with tazobactam for treating hospital-acquired pneumonia, including ventilator-associated pneumonia. NICE 2019. <https://www.nice.org.uk/advice/es22/chapter/Key-messages>
- 14 Zerbaxa-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 15 EMA EPAR-Assessment Report-Zerbaxa. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zerbaxa>
- 16 Rev Prescrire 2020. 40 (444) : 736-7
- 17 Rev Prescrire 2017 ; 37 (407) : 659-661
- 18 Med Lett Drugs Ther. 2015 Mar 2;57(1463):31-3
- 19 The Lancet 2015. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62482-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62482-X)
- 20 Ceftolozane and Tazobactam for the Treatment of Bacterial Infections: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness, and Guidelines. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2016.
- 21 Rev Prescrire 2022 ; 42 (460) : 91-92
- 22 Rukobia-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 23 EMA EPAR-Assessment Report-Rukobia. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rukobia-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 24 Fostemsavir, a New Option for Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. NEJM J Watch 2020. <https://www.jwatch.org/na51118/2020/05/15/fostemsavir-new-option-multidrug-resistant-hiv-1-infection>
- 25 Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. Shelburne SA 3rd et al. Medicine (Baltimore). 2002 May;81(3):213-27
- 26 Selpercatinib for previously treated RET fusion-positive advanced non-small-cell lung cancer. NICE 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta760>
- 27 Selpercatinib for treating advanced thyroid cancer with RET alterations. NICE 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta742>
- 28 Rev Prescrire 2022 ; 42 (459) : 10-11
- 29 Selpercatinib for RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. NEJM J Watch 2020. <https://www.jwatch.org/na52246/2020/09/04/SELPERCATINIB-RET-FUSION-POSITIVE-NON-SMALL-CELL-LUNG>
- 30 Retsevmo-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 31 EMA EPAR-Assessment Report-Retsevmo. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/retsevmo-epar-public-assessment-report_en.pdf

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.