

Nouveautés médicaments février 2023

Nouveaux médicaments en médecine spécialisée

- finirénone (Kerendia®▼) : traitement de l'insuffisance rénale associée au diabète de type 2
- daunorubicine + cytarabine liposomal (Vyxeos Liposomal®) : leucémies aiguës myéloblastiques

Nouveautés en première ligne

- nystatine pommade et comprimés vaginaux (Skandhya®) : candidose vulvovaginale

Nouvelles indications

- Vaccin 15-valent contre les pneumocoques (Vaxneuvance®▼) : extension d'indication aux enfants à partir de l'âge de 6 semaines

Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an)

- acarbose (Glucobay®)
- acébutolol (Sectral®)
- acide désoxycholique (Belkyra®)
- amoxicilline + acide clavulanique 125 mg + 31,25 mg/5ml : indisponibilité problématique
- busulfan en perfusion (Busilvex®)
- tétracosactide (Synacthen®)

▼: 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 actualités médicamenteuses de ce mois de février prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 27 janvier. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de mars.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 17 février.

Nouveautés en médecine spécialisée

finirénone (Kerendia®▼)

La finirénone (Kerendia®, chapitre 1.4.2) est un **antagoniste non stéroïdien des récepteurs des minéralocorticoïdes** qui a pour **indication** le traitement de **l'insuffisance rénale chronique stade 3 et 4 avec albuminurie associée à un diabète de type 2** chez l'adulte (synthèse du RCP).

La finirénone appartient à la même classe de médicaments que la spironolactone et l'éplérénone, qui sont également des antagonistes des minéralocorticoïdes, mais stéroïdiens.

La finirénone a été évaluée versus placebo dans deux études d'une durée de 2 et 3 ans chez des patients atteints d'insuffisance rénale (stade 1 à 4) et de diabète de type 2 et, traités par IECA ou sartans.

Les **résultats** sur des critères primaires composites montrent un **ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale** et **moins d'événements cardiovasculaires** sous finirénone par rapport au placebo.¹⁻⁶

La finirénone n'a **pas été évaluée versus comparateur** actif. Des études sont en cours chez les non-diabétiques, ainsi qu'en association avec l'empagliflozine versus chacune des molécules.

Comme les autres antagonistes des minéralocorticoïdes, la finirénone expose principalement à un **risque fréquent**

d'hyperkaliémie (ainsi qu'un risque d'interactions avec d'autres médicaments épargneurs de potassium), qu'il convient de monitorer (voir plus bas).

La **place exacte** de la finirénone dans la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique chez le patient diabétique reste à préciser, en particulier par rapport aux gliflozines.

Le NEJM J Watch mentionne que la finirénone est un **médicament coûteux**, et estime qu'il serait intéressant de savoir si la spironolactone, nettement moins chère, pourrait apporter le même type de bénéfice.^{5,7}

Les différentes publications relatives à cette nouvelle molécule feront l'objet d'une analyse plus approfondie dans un de nos prochains FoliAs.

La finirénone est remboursée en b ! sous certaines conditions pour l'insuffisance rénale chronique stade 3 ou 4, avec albuminurie, chez les diabétiques de type 2.

Innocuité

- Contre-indications
 - Maladie d'Addison
- Effets indésirables
 - Le plus fréquent ($\geq 10\%$) : hyperkaliémie. Dans les études, l'hyperkaliémie sous finirénone était deux fois plus fréquente que sous placebo.
 - Fréquents (1-10%) : hyponatrémie, hypotension (légère à modérée), prurit, diminution du DFG.
- Grossesse et allaitement
 - Selon le RCP, par manque de données, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement doit être évitée. Une méthode contraceptive efficace doit être utilisée.
- Interactions
 - Augmentation de la kaliémie en cas d'association à des suppléments potassiques ou à d'autres médicaments épargneurs de potassium (notamment AINS, triméthoprime (co-trimoxazole), héparines, IECA et sartans) (voir Intro.6.2.7. Hyperkaliémie).
 - La finirénone est un substrat du CYP3A4, avec un risque d'interactions avec les inhibiteurs du CYP3A4 (attention au risque d'hyperkaliémie), et avec les inducteurs (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.). Selon le RCP, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée, l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants et modérés de CYP3A4 doit être évitée, et la prudence est conseillée (monitoring du potassium sérique) en cas de prise concomitante d'inhibiteurs modérés et faibles du CYP3A4.
- Précautions particulières
 - Kaliémie :
 - La finirénone ne peut pas être *instaurée* si le potassium sérique est supérieur à 5 mmol/L.
 - Le potassium sérique doit être mesuré avant et pendant le traitement, afin d'évaluer si un arrêt de traitement ou une adaptation posologique sont nécessaires (voir RCP).
 - Pour rappel, une mesure correcte de la kaliémie en pratique ambulatoire impose des contraintes difficiles à respecter et qui peuvent rendre les résultats peu fiables.
 - Débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) :
 - La finirénone ne peut pas être *instaurée* si le DFGe est inférieur à 25 ml/min/1,73m².
 - Le DFGe doit être mesuré avant et pendant le traitement. Le traitement doit être interrompu si le DFGe est inférieur à 15 ml/min/1,73m².
 - Ndlr : l'indication de la finirénone comprend l'insuffisance rénale au stade 4 (DFGe entre 15 et 29 ml/min/1,73m²). Or, l'instauration n'est pas recommandée en cas de DFGe inférieur à 25 ml/min/1,73m². Si on suit le RCP, on ne peut instaurer la finirénone au stade 4 que si le DFGe est compris entre 25 et 29 ml/min/1,73m².
 - L'instauration en cas d'insuffisance hépatique sévère est déconseillée.^{8,9}

Posologie :

- Dose initiale pour un DFGe < 60 ml/min/1,73m² : 10 mg 1 fois p.j.
- Après 4 semaines, augmenter à 20 mg 1 fois p.j. si la kaliémie est $\leq 4,8$ mmol/L et le DFGe stable.

Coût : 224,74€ pour 3 mois de traitement, remboursé en b !

cytarabine + daunorubicine liposomal (Vyxeos Liposomal®)

La cytarabine et la daunorubicine sont commercialisées en association sous forme liposomale (Vyxeos Liposomal®, chapitre 13.1.6., médicament orphelin, usage hospitalier, administration intraveineuse) avec pour indication le traitement des **leucémies aiguës myéloblastiques** secondaires à un traitement ou à un syndrome myélodysplasique chez l'adulte (synthèse du RCP).

La forme liposomale permet de fortement raccourcir la durée de la perfusion nécessaire, et pourrait prolonger l'efficacité. Par rapport aux deux molécules administrées sous forme classique, l'association liposomale **semble allonger la survie** de quelques mois. Le profil d'effets indésirables est similaire, mais il semble que l'association liposomale expose à un **risque plus élevé de neutropénies prolongées et d'infections graves**. Les effets indésirables gastro-intestinaux semblent par contre moins fréquents.¹⁻³

Coût : 5512€, non remboursé au 1^{er} février 2023.

Nouveautés en première ligne

nystatine pommade et comprimés vaginaux (Skandrya®)

Une nouvelle forme de nystatine est commercialisée **sous forme de pommade à usage externe (cutané) + comprimés vaginaux dans un seul conditionnement (Skandrya®**, chapitre 6.1.1) avec pour indication le traitement des **candidoses vulvovaginales** de l'adulte (synthèse du RCP). Les deux voies d'administration doivent être utilisées en même temps pour traiter la candidose. La nystatine existait déjà sous forme de suspension à usage buccal et oral pour le traitement des candidoses buccales et intestinales.

Commentaire du CBIP

La nystatine est efficace contre *Candida*. Nous n'avons pas trouvé d'étude clinique pour le traitement de la candidose vulvovaginale. Il n'est donc pas possible de la positionner par rapport aux dérivés azoliques. Selon la recommandation BAPCOC, les dérivés azoliques sont recommandés dans cette indication. Cette recommandation ne tient pas compte de la commercialisation de cette nouvelle forme de nystatine.

Innocuité

- Effets indésirables
 - Les effets indésirables sont peu fréquents et consistent en des réactions locales type irritation, brûlure, démangeaison.
- Grossesse et allaitement
 - Selon nos sources, les données d'utilisation de la nystatine pendant la grossesse sont rassurantes. L'utilisation pendant la grossesse est possible : la nystatine n'est quasiment pas résorbée, quelle que soit la voie d'administration.
- Précautions particulières
 - La pommade vaginale de nystatine est susceptible d'altérer le latex des préservatifs et des diaphragmes.¹

Posologie (RCP)

- Pommade (usage externe cutané) : 1 application 2 fois p.j. pendant 2 (à 4) semaines, et
- Comprimés vaginaux : 2 comprimés une fois p.j. pendant 3 ou 1 comprimé une fois p.j. pendant 6 jours

Coût : 12,80€, non remboursé au 1^{er} février 2023

Nouvelles indications

vaccin 15-valent contre les pneumocoques (Vaxneuvance®▼)

Le **vaccin polysaccharidique conjugué 15-valent contre les pneumocoques (PCV15)** est maintenant **indiqué** aussi chez les **enfants et adolescents de l'âge de 6 semaines à 18 ans**, pour l'immunisation active contre les infections invasives, pneumonies et otites moyennes aiguës à pneumocoque (synthèse du RCP).

Cette **extension d'indication est basée sur des études d'immunogénicité** chez des nourrissons, enfants et adolescents en bonne santé.

Les schémas vaccinaux appliqués dans ces études varient de 1 à 4 doses en fonction de l'âge.

Par rapport au vaccin 13-valent (PCV13), le PCV15 a montré des résultats comparables sur les taux de réponse des IgG spécifiques pour les sérotypes communs, et supérieur pour les 2 sérotypes supplémentaires.

Le profil d'innocuité est celui des vaccins.

Le PCV15 n'a **pas été évalué sur des critères cliniques**. Dans son rapport d'évaluation concernant cette extension d'indication, l'EMA mentionne que la réponse immunitaire pour obtenir une protection clinique contre les pneumonies et otites moyennes aiguës à pneumocoques n'est pas connue, ni contre les infections invasives pour les 2 sérotypes supplémentaires. Elle demande au titulaire de l'enregistrement que des **études post-marketing d'efficacité soient réalisées**.¹

Suite à cette extension d'indication, le **Conseil Supérieur de la Santé (CSS)** a publié un **avis révisé concernant la vaccination contre le pneumocoque chez les enfants et les adolescents** (Avis 9746 du 30 janvier 2023). Le CSS conclut qu'actuellement, le **PCV13 et le PCV15** sont des **options équivalentes** pour la vaccination de base des nourrissons et des enfants contre le pneumocoque. La prévention des infections invasives à pneumocoque chez le jeune enfant est l'objectif principal de cette vaccination. Le sérotype 19A, présent dans les deux vaccins, est pour l'instant la principale cause d'infections invasives à pneumocoque chez les enfants de moins de 2 ans. Une proportion significative de sérotypes non présents dans le PCV13 et le PCV15 est également responsable de ces infections invasives.² Nous reviendrons prochainement sur cet avis dans nos Folia.

Pour l'instant, seul le vaccin 13-valent est mis à disposition gratuitement par les Communautés pour la vaccination de base des jeunes enfants (voir Tableau 12a dans le Répertoire, situation au 1^{er} février 2023).

Posologie : injection intra-musculaire

- Schéma de base pour la primovaccination des enfants de 6 semaines à 2 ans : 1^{ère} dose entre 6 et 12 semaines, 2^{ème} dose 8 semaines plus tard, dose de rappel entre 11 et 15 mois.
- Schéma de rattrapage
 - Enfants de 7 à 11 mois : 2 doses à 4 semaines d'intervalle, dose de rappel après l'âge de 12 mois (minimum 2 mois après la 2^{ème} dose)
 - Enfants de 12 mois à 2 ans : 2 doses à 2 mois d'intervalle
 - Enfants et adolescents de 2 à 17 ans : 1 dose.³

Coût : 74,55€ (non remboursé au 1er février 2023)

Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an)

Sont mentionnés ici:

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

Les indisponibilités 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.

acarbose (Glucobay®)

L'acarbose n'est plus commercialisé. Il n'y a donc plus d'inhibiteur des α -glucosidases sur le marché belge. L'acarbose n'était plus que rarement utilisé dans le diabète de type 2 en raison de son efficacité limitée et de sa mauvaise tolérance. Voir le chapitre 5.1 Diabète pour les différentes options de traitement.

acébutolol (Sectral®)

L'acébutolol n'est plus commercialisé. Il s'agissait d'un β -bloquant cardiosélectif, lipophile, avec activité sympathicomimétique intrinsèque (ASI), qui avait pour indications l'hypertension, l'angor et l'arythmie. Il n'y a plus de β -bloquant avec ASI à usage systémique disponible en Belgique. L'avantage théorique de l'effet ASI n'a jamais été clairement prouvé dans des études cliniques. Il n'existe pas d'autre β -bloquant possédant exactement les mêmes caractéristiques. Les bisoprolol, métoprolol et nébivolol sont à la fois cardiosélectifs et lipophiles. Pour les autres β -bloquants utilisés dans le traitement de l'hypertension, de l'angor et de l'arythmie, voir aussi 1.5. Bêta-bloquants.

acide désoxycholique (Belkya®)

L'acide désoxycholique n'est plus commercialisé. Il était utilisé à visée esthétique en injections sous-cutanées pour le traitement de l'excès de graisse sous-mentonnaire. Sa balance bénéfice-risque était discutable.

amoxicilline + acide clavulanique 125 mg + 31,25 mg/5ml

La spécialité AmoclaneEG® en sirop 125 mg + 31,25 mg/5ml n'est plus commercialisée. Les autres spécialités sous forme de sirop au même dosage sont en indisponibilité temporaire, selon les firmes jusqu'en mai-juillet 2023.

Une seule spécialité au dosage de 250 mg + 62,5 mg/5ml est pour l'instant disponible, les autres étant également en indisponibilité temporaire au minimum jusqu'en avril.

La **disponibilité des sirops d'amoxicilline + acide clavulanique** pour enfants est donc en pratique **très limitée**.

Si un antibiotique est indiqué, selon la BAPCOC, une association d'amoxicilline + acide clavulanique peut être proposée dans les rhinosinusites aiguës ou les otites moyennes aiguës chez les enfants en cas de non amélioration après 2-3 jours de traitement par amoxicilline. Dans ce cas, de l'amoxicilline en monopréparation doit être ajoutée au traitement puisque l'association amoxicilline + acide clavulanique disponible sur le marché contient une dose d'amoxicilline trop faible pour être efficace contre le pneumocoque. L'association peut aussi être utilisée en cas de morsure.

Dans un contexte de pénurie généralisée de médicaments, il convient de réserver l'usage des antibiotiques aux situations le nécessitant. Voir aussi le Folia de janvier 2023 au sujet de la pénurie actuelle de médicaments.

busulfan en perfusion (Busilvex®)

Le busulfan en perfusion n'est plus commercialisé. Il était utilisé comme traitement de conditionnement avant une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

tétracosactide (Synacthen®)

Le tétracosactide, un polypeptide de synthèse mimant partiellement l'activité de l'ACTH, n'est plus commercialisé. Il était utilisé à des fins diagnostiques. Il n'existe plus d'ACTH naturelle ou synthétique enregistrée comme médicament.

Sources générales

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, consulté la dernière fois le 1^{er} février 2023
- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, consulté la dernière fois le 1er février 2023
- Martindale, The Complete Drug Reference consulté la dernière fois le 1er février 2023
- Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. <https://www.lareb.nl/mvm-kennis>, consulté la dernière fois le 1er février 2023
- 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 1er février 2023
- CRAT. <https://www.lecrat.fr/>, consulté la dernière fois le 1er février 2023

Sources spécifiques

Finérénone

- 1 Bakris G.L et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. N. Engl J Med. October 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2025845
- 2 Filippatos G et al. Finerenone Reduces Onset of Atrial Fibrillation in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes, Journal of the American College of Cardiology 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.079>
- 3 Édito Kelly Young Finerenone Lowered Atrial Fibrillation/Flutter Risk in Patients with Diabetes, CKD. NEJM J Watch May 19,2021.
- 4 Pitt B et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. N Engl J Med 2021 Aug 28; [e-pub]. (<https://doi.org/10.156/NEJMoa2110956>)
- 5 Cardiovascular Effects of Finerenone, a New Mineralocorticoid-Receptor Antagonist Allan S. Brett, MD , reviewing Pitt B et al. N Engl J Med 2021 Aug 28. NEJM J Watch September 2, 2021.
- 6 In patients with type 2 diabetes and CKD, finerenone improved CV and kidney outcomes. Kaitlin J. Mayne and William G Herrington reviewing Agarwal R. et al Eur Heart J 2022. ACP May 3, 2022.

7 Does Finerenone Reduce Risk for Heart Failure. Frederick A. Masoudi reviewing Filippatos G. et al Circulation 2021 Nov 13. NEJM J Watch December 10, 2021

8 Kerendia-EPAR Assessment Report. 16 December 2021.

9 Kerendia®-Résumé des Caractéristiques du Produit

cytarabine + daunorubicine liposomal

1 Vyxeos®- Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Med Lett Drugs Ther. 2018 Mar 26;60(1543):e56

3 Daunorubicine + cytarabine sous forme liposomale - Vyxeos liposomal®. Leucémies aiguës myéloïdes : gain de survie, mais surcroît d'infections mortelles. Rev Prescrire 2020 ; 40 (436) : 100-101

Vaccin pneumocoque

1 Vaxneuvance®-Extension of indication variation assessment report EMA 15 septembre 2022

2 CSS Avis 9746 – Vaccination de l'enfant et de l'adolescent contre le pneumocoque. Janvier 2023

3 Vaxneuvance®-Résumé des caractéristiques du produit

Nystatine pomade et comprimés vaginaux

1 Skandya®-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.