

## Folia Pharmacotherapeutica décembre 2020

## Informations récentes novembre 2020: glucagon par voie nasale, pivmécillinam, vaccin recombinant contre le zona, amlodipine + ramipril, sulfure de sélénium, estradiol + noréthistérone, fluspirilène, glipizide, iloprost, oléate + polidocanol, testostérone, acétate d'ulipristal, programmes médicaux d'urgence et d'usage compassionnel

### Nouveautés en première ligne

- glucagon par voie nasale
- pivmécillinam
- vaccin recombinant contre le zona

### Retours sur le marché

- amlodipine + ramipril
- sulfure de sélénium

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

- estradiol + noréthistérone
- fluspirilène
- glipizide
- iloprost
- oléate + polidocanol
- testostérone

### Autres modifications


- acétate d'ulipristal
- 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 du mois de novembre prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 23 octobre. Les nouveautés ou suppressions signalées après cette date seront reprises dans les infos récentes du mois de décembre.

### Nouveautés en première ligne

#### glucagon par voie nasale (Baqsimi®)

Le **Baqsimi®**  (chapitre 20.1.1.5.) est une forme de **glucagon à administration intranasale** indiquée pour le traitement de l'hypoglycémie sévère chez les patients diabétiques à partir de l'âge de 4 ans (synthèse du RCP). Son profil de sécurité est similaire à celui du glucagon injectable.

#### Commentaire du CBIP

Le glucagon par voie intranasale est une bonne option thérapeutique pour le traitement de l'hypoglycémie sévère du patient diabétique. Son administration est plus accessible que la voie injectable et ne nécessite pas la collaboration du patient. Il ne doit pas être conservé au réfrigérateur. Cependant, il n'est pas remboursé (situation au 1<sup>er</sup> novembre 2020), et est nettement plus cher que le glucagon injectable.

#### Efficacité

- Le glucagon par voie nasale a été comparé au glucagon injectable chez des patients adultes diabétiques de type 1 et 2 et chez des enfants et adolescents diabétiques de type 1 et a montré une efficacité similaire.
- En moyenne, la résolution de l'hypoglycémie survient dans les 10 à 15 minutes après l'administration.
- Le glucagon ne doit pas être inhalé et peut être administré par une tierce personne si le patient est

inconscient.

### Innocuité

- Contre-indications: phéochromocytome
- Effets indésirables
  - Les plus fréquents ( $\geq 1/10$ ): larmoiement, irritation des voies respiratoires supérieures, nausées et vomissements, céphalées.
- Précautions particulières
  - Si la personne est inconsciente, elle doit être mise en position latérale de sécurité après l'administration de la poudre.
  - Prudence en cas d'insulinome et de situations où les stocks de glycogène hépatique sont insuffisants (privation de nourriture, insuffisance surrénalienne, abus chronique d'alcool, hypoglycémie chronique). Dans ces situations, l'administration de glucose est préférable.
- Interactions
  - Avec l'insuline ou l'indométacine: diminution d'efficacité du glucagon.
  - Avec les  $\beta$ -bloquants: augmentation du pouls et de la pression artérielle.
- Le glucagon par voie nasale peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement.
- Du matériel Risk Minimization Activities (RMA ▼) est à disposition des professionnels de la santé!

**Posologie:** une dose dans une seule narine.

**Coût** 100,30€ par dose, non remboursé au 1<sup>er</sup> novembre 2020.

### pivmécillinam (Selexid®)

Le pivmécillinam (Selexid®, chapitre 11.1.7.4.) est un antibiotique indiqué pour le traitement de la cystite aiguë non compliquée de l'adulte (synthèse du RCP). Il a un spectre d'activité étroit et est actif contre *E.coli*, principal germe responsable des cystites. Son profil de sécurité est similaire à celui des autres  $\beta$ -lactames, et il semble présenter un faible taux de résistances et de résistances croisées.

#### Commentaire du CBIP

Vu son spectre d'activité étroit envers *E. coli* et son faible taux de résistances, le pivmécillinam semble être une bonne option pour le traitement des cystites. Dans d'autres pays (France, pays Scandinaves), le pivmécillinam est proposé comme 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> choix. La question des résistances doit cependant être évaluée dans le contexte belge, et sa place exacte dans le traitement de la cystite précisée par la BAPCOC (voir recommandations BAPCOC 2019).<sup>2,3</sup> Son coût est nettement plus élevé que celui de la nitrofurantoïne.

Le pivmécillinam est le précurseur du mécillinam, un  $\beta$ -lactame à spectre étroit actif contre les germes Gram négatif (*E.coli* et autres entérobactéries).

### Efficacité

- Dans les pays Scandinaves, le pivmécillinam est utilisé comme 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> choix depuis longtemps. Il n'est pas possible actuellement de se prononcer sur l'efficacité du pivmécillinam en Belgique. Il n'y a pas d'étude récente comparant son efficacité avec les autres traitements de la cystite.<sup>4</sup> Les études existantes sont anciennes et ont été réalisées dans différents pays aux taux de résistances très variables pour les antibiotiques pris comme comparaison. Certaines publications évoquent une efficacité similaire, d'autres légèrement moindre que les autres antibiotiques utilisés dans les cystites.<sup>2,5</sup>
- Le mode d'action différent du pivmécillinam par rapport aux autres  $\beta$ -lactames a pour conséquence un faible taux de résistances croisées avec ceux-ci.
- Le taux de résistance dans les pays Scandinaves où le pivmécillinam est utilisé depuis plusieurs décennies est très bas. Cependant, le contexte étant différent d'un pays à l'autre, il faudra être attentif à l'évolution des résistances en Belgique.

## Innocuité

- Contre-indications
  - Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée.
  - Anomalies oesophagiennes.
- Effets indésirables
  - Les plus fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) : troubles gastro-intestinaux, mycoses vulvo-vaginales.
  - Lésions oesophagiennes.
  - Allergie et risque d'anaphylaxie.
  - Colites pseudo-membraneuses.
- Précautions particulières
  - Le pivmécillinam doit être pris avec au moins une demi-verre de liquide pour limiter le risque d'ulcération oesophagienne.
- Grossesse et allaitement
  - Les données disponibles et le recul d'utilisation ne montrent pas d'augmentation du risque d'anomalie congénitale.
  - Risque de faux positifs au dépistage néonatal de l'acidémie isovalérique.<sup>6</sup>

**Posologie:** 400mg 3 x p.j. pendant 3 j.

**Coût:** 15,54€ pour 10 comprimés, non remboursé au 1<sup>er</sup> novembre 2020.

## Vaccin recombinant contre le zona (Shingrix®▼)

Le Shingrix®(▼, chapitre 12.1.1.9.) est un **vaccin recombinant contre le zona et les névralgies post-herpétiques** indiqué chez les adultes de plus de 50 ans, ou les adultes de plus de 18 ans à risque accru de zona (synthèse du RCP). Le schéma de vaccination est en 2 doses, avec un intervalle de 2 à 6 mois (0 - 2 à 6 mois) ; chez les personnes immunodéprimées ou chez qui une immunosuppression est prévisible, la 2<sup>ème</sup> dose peut être administrée 1 à 2 mois après la 1<sup>ère</sup>. Il existait déjà un autre vaccin (Zostavax®), vivant atténué. Des comparaisons indirectes suggèrent une meilleure protection contre l'herpès zoster avec le Shingrix® qu'avec le Zostavax® (au prix de plus d'effets indésirables). Seules des comparaisons directes pourraient donner une réponse à ce sujet. La question de savoir si le Shingrix® offre une meilleure protection contre les névralgies post-herpétiques que le Zostavax®, et s'il est plus efficace chez les personnes de plus de 70 ans, comme cela a été suggéré, nécessite davantage de recherches. Avec le Shingrix®, la protection semble rester élevée pendant les quatre premières années suivant la vaccination, mais un suivi plus long est nécessaire. Le vaccin recombinant, contrairement au vaccin vivant, n'est pas contre-indiqué chez les personnes immunodéprimées, mais l'expérience chez ces patients est encore limitée. Comme pour tout vaccin non vivant, l'efficacité dans cette population peut être réduite.<sup>7</sup>

### Commentaire du CBIP

Le CBIP ne voit pas d'arguments pour recommander la vaccination systématique des adultes contre le zona. Le Shingrix® présente des avantages par rapport au Zostavax® mais a un coût nettement plus élevé.

Le Shingrix® est un vaccin à base d'antigène (glycoprotéine E) du virus varicelle-zona obtenu biogénétiquement.

## Efficacité

- Après 3 ans, l'incidence de zona était plus faible dans le groupe Shingrix® que dans le groupe placebo (NST 33, ce qui signifie que 33 personnes ont dû être vaccinées pour éviter, après 3 ans, un cas de zona par rapport au placebo). Des données comparatives indirectes suggèrent une plus grande efficacité que le Zostavax® (NST 50).<sup>8</sup>
- La durée de protection et l'éventuelle nécessité d'une dose de rappel avec le Shingrix® ne sont pas connues (actuellement preuves à 4 ans). Après 4 ans, 85% des personnes de plus de 70 ans semblent

toujours protégées, et des données immunologiques suggèrent que cette protection pourrait durer au moins 9 ans après la vaccination. Des données supplémentaires sont nécessaires pour pouvoir se prononcer.

- Avec le Zostavax®, la protection décline rapidement. Sur base de données indirectes, le Shingrix® semble efficace plus longtemps, en particulier chez les personnes de plus de 70 ans, qui sont le groupe le plus à risque pour le zona.<sup>9</sup> Des comparaisons directes et des données à plus long terme sont nécessaires.
- La vaccination contre le zona a pour but principal de diminuer les neuropathies post-herpétiques. Il a été suggéré que le Shingrix® apporte une meilleure protection contre ces douleurs que le Zostavax®, mais ceci nécessite plus de données.<sup>7,10</sup>

### Innocuité

- Effets indésirables
  - Les plus fréquents ( $\geq 1/10$ ), d'intensité légère à modérée: douleur au site d'injection, myalgies, fatigue, céphalées, troubles gastro-intestinaux, frissons, fièvre.
  - Dans les études versus placebo, le taux de drop-out (personnes n'ayant pas reçu la 2<sup>ème</sup> dose) est plus important avec le Shingrix® (50/1000 vs 40/1000).
  - Bien qu'il n'y ait pas de comparaisons directes, les effets indésirables semblent plus fréquents qu'avec le Zostavax® (NNH 3 vs 4,3).<sup>8,9</sup>
- Le Shingrix® peut être administré simultanément avec un vaccin contre l'influenza ou contre le pneumocoque, à des sites d'injections différents.
- Il peut être administré aux personnes immunodéprimées, mais les données chez ces patients sont limitées. Comme pour tous les vaccins non vivants, l'efficacité dans ce type de population peut être diminuée.<sup>11</sup>

**Posologie** 2 doses avec un intervalle de 2 à 6 mois (schéma 0 - 2 à 6 mois), ou avec un intervalle de 1 à 2 mois chez les personnes immunodéprimées ou chez qui une immunosuppression est prévisible, en intramusculaire.

**Coût** 170,26 € par dose, non remboursé au 1<sup>er</sup> novembre 2020.

### Retours sur le marché

#### amlodipine + ramipril (Ramipril/Amlodipine Apotex®)

L'association **amlodipine + ramipril (Ramipril/Amlodipine Apotex®**, chapitre 1.1.4., anciennement Coramlo®) est de retour sur le marché. Elle est indiquée dans l'hypertension artérielle de l'adulte (synthèse du RCP). Pour un avis détaillé, voir infos récentes novembre 2018.

#### sulfure de sélénium (Selsun®)

Le **sulfure de sélénium sous forme de shampooing (Selsun®**, chapitre 15.1.3.) est de retour sur le marché. Il est indiqué pour le traitement local du pityriasis versicolor et de la séborrhée du cuir chevelu.

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

#### estradiol + noréthistérone (Estalis®)

L'association **estradiol + noréthistérone (Estalis®**, chapitre 6.3.2.2.) est retirée du marché. Il n'existe plus d'associations estroprogestatives sous forme de patch pour le traitement substitutif de la ménopause (THS), mais uniquement des formes orales. Pour le positionnement des différents THS, voir Répertoire 6.3. Ménopause et substitution hormonale.

### fluspirilène (Imap®)

Le **fluspirilène (Imap®)**, chapitre 10.2.2.2.) est en indisponibilité de longue durée. Il était utilisé dans le traitement de la schizophrénie, des épisodes de confusion aigus et dans les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (pour leur prise en charge, voir Répertoire 10.2. Antipsychotiques). D'autres antipsychotiques injectables sont disponibles, en particulier le dropéridol et l'halopéridol, proches pharmacologiquement, mais qui ont une durée d'action différente.

### glipizide (Minidiab®)

Le **glipizide (Minidiab®)**, chapitre 5.1.3.) est retiré du marché. D'autres sulfamidés hypoglycémiantes sont disponibles pour le traitement du diabète de type 2, notamment le gliquidone, qui présente aussi une demi-vie courte et une métabolisation hépatique.

### iloprost (Ventavis®)

L'**iloprost (Ventavis®)**, chapitre 1.13.), un médicament utilisé dans l'hypertension pulmonaire, est retiré du marché. Il n'existe plus de médicament à inhaler dans cette indication.

### oléate + polidocanol (Cose-Anal®)

L'association **oléate + polidocanol (Cose-Anal®)**, chapitre 3.8.1.) est retirée du marché. Il n'existe plus de spécialité sans corticostéroïdes pour le traitement local des hémorroïdes. Des préparations magistrales à base d'oxyde de zinc ou de collargol peuvent être prescrites (voir Formulaire Thérapeutique Magistral).

### testostérone (Testocaps®)

La **testostérone à administration orale (Testocaps®)**, chapitre 5.3.4.) est retirée du marché. Il n'existe plus de testostérone sous forme orale. Des formes transdermiques ou injectables sont disponibles (voir Répertoire 5.3.4. Androgènes et stéroïdes anabolisants).

## Autres modifications

### acétate d'ulipristal (Esmya®)

Le Comité européen de pharmacovigilance (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee-PRAC) a recommandé le **retrait définitif de l'Esmya® (acétate d'ulipristal)**, suite à une réévaluation de sa balance bénéfice-risque. Il était retiré du marché depuis mars 2020 suite à des cas d'atteintes hépatiques graves ayant nécessité une transplantation. Cette recommandation ne concerne pas l'acétate d'ulipristal utilisé comme contraception d'urgence (EllaOne®). Cet avis doit encore être validé par l'EMA.

## Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

- Pour plus d'informations sur ces programmes, voir Folia décembre 2019.
- Les teriflunomide (Aubagio® ▼), baricitinib (Olumiant® ▼▼ 🔴), darolutamide (Nubeqa®, non encore commercialisé) et pembrolizumab (Keytruda® ▼) 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: Aubagio®, Olumiant®, Nubeqa®, Keytruda®.

## Sources générales

British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, consulté la dernière fois le 30 octobre 2020

Martindale The Complete Drug Reference <https://www.micromedexolutions.com/> consulté la dernière fois le 30 octobre 2020

## Sources

1 Baqsimi®-Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Graninger W. Pivmecillinam-therapy of choice for lower urinary tract infection, International Journal of Antimicrobial Agents 22 (2003) S73/S78.

3 Cystite aiguë simple-Premiers choix Prescrire, La Revue Prescrire, actualisation septembre 2019.

4 Cystites aiguës simples : quelle place pour le pivmécillinam. La Revue Prescrire 2016 ; 36 (387) : 76-7.

5 Urinary tract infection, Gupta K. et al, Annals Of Internal medicine, Oct 2017.

6 Selexid®-Résumé des Caractéristiques du Produit

7 Which shingles vaccine for older adults? BMJ 2018;363:k4203doi: 10.1136/bmj.k4203

8 Gagliardi\_AMZ, Andriolo\_BNG, Turloni\_MR, Soares\_BGO, de Oliveira Gomes\_J, Andriolo\_RB, Canteiro Cruz\_E. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 11. Art. No.: CD008858.

DOI:10.1002/14651858.CD008858.pub4.

9 Shingrix®-An Adjuvant, Recombinant Herpes Zoster Vaccine, Med Lett Drugs Ther 2017; 59(1535), 195-6.

10 Tricco A. et al. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: systematic review and network meta-analysis, BMJ 2018;363:k4029 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k4029>

11 Shingrix®-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](mailto:redaction@cbip.be))

T. Christiaens (Universiteit Gent) et

J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.