

## Folia Pharmacotherapeutica juin 2021

**Informations récentes mai 2021: nouveautés, suppressions, autres modifications**** Nouveauté en médecine spécialisée**

- misoprostol

** Nouveauté en oncologie**

- giltéritinib
- mogamulizumab

**Retour sur le marché**

- ulipristal

**Nouvelle indication**

- dapagliflozine

**Nouvelle voie d'administration**

- infliximab

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

- acide salicylique
- acide 5-aminolévulinique
- béclométhasone poudre à inhaler
- charbon activé + citrate de magnésium + méthénamine
- estradiol + progestérone
- mestérolone
- ribavirine



**Autres modifications**

- DHPC
- programmes médicaux d'urgence (MNP)

▼: 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 mai 2021 prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 4 mai. Les nouveautés ou suppressions signalées après cette date seront reprises dans les infos récentes du mois de juin.

** Nouveautés en médecine spécialisée****misoprostol (Angusta®  )**

**Le misoprostol 25 µg par voie orale (Angusta®  )**, chapitre 6.4.1., usage hospitalier) a comme indication le déclenchement du travail (synthèse du RCP). Son temps d'élimination relativement long par rapport à d'autres ocytociques peut poser problème en cas d'effets indésirables. Ceux-ci étant fréquents et/ou potentiellement graves, le misoprostol doit être administré en milieu hospitalier pour assurer une surveillance de la mère et du fœtus.

Le misoprostol est un analogue synthétique de la prostaglandine E<sub>1</sub> qui est maintenant commercialisé comme ocytocique à prise orale. Il existait auparavant une forme vaginale qui n'est plus disponible en Belgique. Une autre forme orale, avec un dosage plus élevé, est disponible sur le marché pour le traitement des ulcères gastro-duodénaux (Cytotec® et, en association avec le diclofénac, Arthrotec®). Le Cytotec® est parfois utilisé « *off-label* » pour l'induction du travail ou dans le cadre des interruptions volontaires de grossesse.

**Innocuité**

- Contre-indications: situations où l'accouchement par voie vaginale peut entraîner un risque,

souffrance fœtale, saignement vaginal inexplicable après 24 semaines de grossesse.

- Effets indésirables
  - 1-10%: troubles gastro-intestinaux, frissons et fièvre, hyperstimulation utérine, hémorragie du post-partum, souffrance foetale.
  - Des cas de décollement placentaire, rupture utérine et souffrance fœtale telles que convulsions et asphyxie ont été décrites.
  - Le misoprostol présente un temps d'élimination d'environ 4h, ce qui est plus long que pour d'autres ocytociques (quelques minutes pour la dinoprostone par voie vaginale), et peut poser problème en cas d'effet indésirable potentiellement grave.
- Grossesse: le misoprostol est tératogène lors du 1<sup>er</sup> trimestre.
- Interactions: le misoprostol ne peut pas être administré en même temps que d'autres ocytociques en raison d'un risque d'hyperstimulation utérine.
- Précautions particulières : une réduction de dose et/ou un allongement de l'intervalle entre les prises est conseillé en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.<sup>1,2</sup>

**Coût** 86 € pour 8 comprimés, non remboursé au 1<sup>er</sup> mai 2021.

## Nouveautés en oncologie

### giltéritinib (Xospata®▼▼)

Le **giltéritinib (Xospata®▼▼)**, chapitre 13.2.2.8., médicament orphelin à usage hospitalier) est un inhibiteur de protéines kinases administré par voie orale qui a pour indication, en monothérapie chez les adultes, le traitement de la leucémie aiguë myéloïde (LAM) en rechute ou réfractaire, porteurs d'une mutation du gène FLT3 (synthèse du RCP au moment de la commercialisation).



#### Innocuité

- Les effets indésirables les plus fréquemment observés ( $\geq 10\%$ ) avec le giltéritinib sont: affections musculo-squelettiques, hépato-biliaires et gastro-intestinales, fatigue, asthénie, étourdissements, toux, dyspnée, œdème périphérique et hypotension. Le giltéritinib a également été associé à un allongement de l'intervalle QT (8.8%) (voir Intro.6.2.2.), à un syndrome de différenciation leucocytaire (3.4%) et un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (0.6%). Le syndrome de différenciation leucocytaire est un syndrome pouvant engager le pronostic vital, attribué à une prolifération rapide et à une différenciation des cellules myéloïdes, et pouvant se manifester par de la fièvre, une dyspnée, un épanchement pleural et péricardique, des œdèmes pulmonaires et périphériques, une éruption cutanée et une insuffisance rénale.
- Interactions: le giltéritinib est un substrat du CYP3A4. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs du CYP3A4, peut respectivement augmenter ou diminuer sa concentration plasmatique (voir Tableaux Ic. dans Intro.6.3. et le. dans Intro.6.3.). Le giltéritinib est susceptible de se fixer aux récepteurs de la sérotonine (5HT2B) et de réduire l'effet des médicaments sérotoninergiques (notamment de nombreux antidépresseurs).<sup>3,4</sup>
- Du matériel Risk Minimization Activities (RMA ▼) est à disposition des professionnels de la santé.

**Coût:** 16 629 € /84 comprimés, remboursé en a<sup>!</sup> au 1<sup>er</sup> mai 2021.

### mogamulizumab (Poteligeo®▼)

Le **mogamulizumab**, solution à diluer pour perfusion i.v. (**Poteligeo®▼**, chapitre 13.2.1., médicament orphelin à usage hospitalier) est un anticorps monoclonal ciblant un récepteur des chimiokines CC. Il a pour indication le traitement des patients adultes présentant un mycosis fongoïde ou un syndrome de Sézary qui ont reçu au moins un traitement systémique antérieur (synthèse du RCP au moment de la commercialisation).<sup>5</sup>

**Innocuité**

Les effets indésirables sont ceux des antitumoraux (chapitre 13. Médicaments antitumoraux) ; les plus fréquemment rapportés sont une réaction liée à la perfusion et un rash dont certains cas sévères. Lorsque le mogamulizumab a été administré à des patients présentant des lymphomes T autres que le mycosis fongoïde ou le syndrome de Sézary, des réactions cutanées graves, incluant le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, ont été rapportées. Des infections graves, incluant sepsis, pneumonie et infections cutanées, ont été observées chez 14,3 % des patients recevant le mogamulizumab.

**Coût:** 1552 € /flacon, remboursé en a<sup>1</sup> au 1<sup>er</sup> mai 2021.

 **Retours sur le marché****ulipristal (Esmya® ▼)**

L'acétate d'ulipristal (Esmya® ▼, chapitre 5.3.8.) est de retour sur le marché après un retrait temporaire en avril 2020 en raison d'atteintes hépatiques graves, dont certaines ayant nécessité une transplantation. Il n'a pas été possible de déterminer quels étaient les facteurs de risque de ces atteintes.

Après réévaluation de sa balance bénéfice-risque, et contre l'avis du Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), l'Agence européenne des médicaments (EMA) a pris la décision d'autoriser le retour sur le marché de l'Esmya®. Son indication est maintenant restreinte comme suit : traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes non ménopausées en cas d'échec ou de contre-indication à une embolisation ou une chirurgie (synthèse du RCP).

Les professionnels de santé ont reçu un courrier « Direct Healthcare Professional Communication » (DHPC) les informant du risque de toxicité hépatique et des précautions à prendre afin de limiter ce risque [DHPC Esmya®]. Du matériel Risk Minimization Activities (RMA ▼) est également à disposition des professionnels de la santé et des patientes.

Les recommandations concernant le suivi de l'épaisseur de l'endomètre restent d'actualité.<sup>6-8</sup>

**Commentaire du CBIP:** En 2019, 5 ans après sa mise sur le marché, le CBIP avait conclu que l'acétate d'ulipristal avait une balance bénéfice-risque défavorable et que des alternatives plus sûres existaient [voir Folia janvier 2019]. Vu la confirmation du risque d'atteinte hépatique grave, le CBIP déconseille l'utilisation de l'acétate d'ulipristal (Esmya®) pour le traitement des fibromes utérins. Ceci ne concerne pas l'acétate d'ulipristal (EllaOne®) utilisé comme contraception d'urgence.

**Coût** 368,51 € pour 84 jours de traitement, remboursé en b<sup>1</sup> au 1<sup>er</sup> mai 2021.

**Nouvelles indications****dapagliflozine (Forxiga® ▼ )**

La **dapagliflozine (Forxiga® ▼ )**, chapitre 5.1.8.) a reçu une nouvelle indication : le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite, indépendamment de la présence d'un diabète (synthèse du RCP).<sup>9-10</sup>

**Commentaire du CBIP:** La place de la dapagliflozine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque reste à déterminer. Le profil de sécurité dans cette nouvelle indication, entre autres à long terme, n'est pas complètement établi (voir Folia de Février 2021). Pour le moment il n'y a pas de données disponibles chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

- Un bénéfice significatif a été montré dans l'étude DAPA-HF<sup>11</sup> avec la dapagliflozine en supplément aux traitements classiques de l'insuffisance cardiaque, sur un critère d'évaluation composite d'aggravation de l'insuffisance cardiaque et de mortalité d'origine cardio-vasculaire. Ce bénéfice a été obtenu chez des patients diabétiques et non-diabétiques, atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ( $\leq 40\%$ ), après une durée d'étude d'environ un an et demi.
- L'étude DAPA-HF n'a pas observé de différence de fréquence des événements indésirables liés à la

déplétion volémique, à la dysfonction rénale et à l'hypoglycémie par rapport au placebo. En cas d'extension des indications des gliflozines aux patients non diabétiques, il importe également de tenir compte des effets indésirables rares mais sévères qui ont été observés avec certaines de ces molécules, utilisées dans le traitement du diabète (amputations, acidocétose diabétique, gangrène de Fournier).<sup>10</sup>

- Plus d'informations sur les données cardiovasculaires et les commentaires associés sont disponibles dans le Folia de Février 2021.
- La posologie recommandée dans l'insuffisance cardiaque dans le RCP est de 10 mg de dapagliflozine une fois par jour. Il est à noter que dans les études cliniques rapportant ses bénéfices, la dapagliflozine était ajoutée à un traitement préalable de l'insuffisance cardiaque conforme aux guides de pratique clinique.
- Cette nouvelle indication ne fait actuellement (situation en mai 2021) pas partie des conditions de remboursement de la dapagliflozine (catégorie a<sup>1</sup>).

## Nouvelle voie d'administration

### infiximab s.c. (Remsima® sol. inj. s.c.)

**L'infiximab (Remsima® sol. inj. s.c., chapitre 12.3.2.1.)** est maintenant disponible sur le marché belge en **solution pour injection sous-cutanée**. Il était jusqu'à présent uniquement disponible en poudre pour solution à perfuser i.v., et en usage hospitalier. Il est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis, conformément aux indications de la formulation intraveineuse chez l'adulte (synthèse du RCP)<sup>12,13</sup>.

**Commentaire du CBIP:** L'infiximab par voie sous-cutanée est réservé au traitement d'entretien de diverses pathologies inflammatoires, après initiation du traitement par perfusion intraveineuse. Les injections sous-cutanées présentent l'avantage de pouvoir être effectuées par le patient et hors de l'hôpital, mais sont à réaliser plus fréquemment que les perfusions intraveineuses. Le profil d'efficacité et de sécurité semble similaire à celui de la voie intraveineuse mais plus de réactions locales au site d'injection ont été observées.

#### Efficacité

- Selon deux études versus infiximab i.v. chez l'adulte, la formulation sous-cutanée n'est pas moins efficace par rapport à la formulation intraveineuse pour la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse.<sup>13</sup>
- Il n'y a pas de données cliniques chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, de rhumatisme psoriasique ou de psoriasis, traités par infiximab sous-cutané. L'autorisation de mise sur le marché pour ces indications a été octroyée par extrapolation à partir des études susmentionnées et des données pharmacocinétiques.
- Les données de sécurité et d'efficacité du traitement par voie sous-cutanée chez l'enfant n'ont pas encore été établies, contrairement au traitement par voie intraveineuse qui est également indiqué chez l'enfant.

#### Innocuité

- Les contre-indications, effets indésirables et précautions particulières sont similaires à ceux de l'infiximab par voie intraveineuse (voir chapitre 12.3.2.1). La formulation sous-cutanée entraîne toutefois de plus nombreuses réactions au site d'injection par rapport à la formulation intraveineuse (22.7% vs 4.6%).<sup>13,14</sup>
- L'infiximab est associé à des réactions systémiques à l'injection, des chocs anaphylactiques et des réactions d'hypersensibilité retardée. Le traitement doit être initié sous le contrôle de médecins qualifiés dans le diagnostic et le traitement des maladies pour lesquelles il est indiqué, et les premières administrations intraveineuses doivent avoir lieu en présence d'un équipement médical d'urgence.

**Posologie** Une injection sous-cutanée (120mg) une fois toutes les deux semaines, en traitement

d'entretien uniquement (voir RCP pour plus de détails et modalités de transition après perfusion).

**Coût** environ 345 €/injection, remboursé en b<sup>1</sup> au 1<sup>er</sup> mai 2021.

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

### **acide salicylique (Duofilm®)**

L'acide salicylique en préparation monocomposée pour usage dermatologique (Duofilm®, chapitre 15.8.) est retiré du marché. Pour le traitement de verrues, l'acide salicylique peut être délivré sous forme de préparation magistrale (« pommade hydrophobe à l'acide salicylique FTM »); une association est également disponible.

### **acide 5-aminolévulinique (Effala®)**

L'acide 5-aminolévulinique pour usage dermatologique sous forme d'emplâtre (Effala®, chapitre 15.12.) est en indisponibilité de longue durée. Pour le traitement des kératoses actiniques et des cancers basocellulaires, diverses options existent, dont une autre spécialité sous forme de crème à base de dérivé de l'acide 5-aminolévulinique. La spécialité à usage oral utilisée comme agent de diagnostic des gliomes est toujours disponible (Gliolan®).

### **béclométhasone poudre à inhaler (Beclophar®)**

La béclométhasone sous forme de poudre à inhaler (Beclophar®, chapitre 4.1.4.1.) est retirée du marché. Pour le traitement d'entretien de l'asthme, la béclométhasone existe sous forme d'aérosol doseur, et d'autres corticostéroïdes à inhaler (CSI) existent sous forme de poudre à inhaler. Pour plus d'infos sur la place des CSI dans le traitement d'entretien de l'asthme et le choix du mode d'administration, voir 4.1. Asthme et BPCO.

### **charbon activé + citrate de magnésium + méthénamine (Carbobel®)**

L'association de citrate de magnésium + méthénamine + charbon activé (Carbobel®, chapitre 3.6.1.2.) est retirée du marché. Cette association était utilisée, sans justification, comme astringent, adsorbant et antidiarrhéique. Pour le traitement des intoxications, le charbon activé existe encore sous forme monocomposée. Pour la prise en charge des diarrhées, voir chapitre 3.6.

### **estradiol + progestérone (Duogestan®)**

L'association estradiol + progestérone (Duogestan®, chapitre 6.3.2.1.) étant en indisponibilité de longue durée, il n'existe plus d'association fixe contenant de la progestérone pour le traitement substitutif de la ménopause. D'autres associations estroprogestatives sont disponibles.

### **mestérolone (Proviron®)**

La mestérolone (Proviron®, chapitre 5.3.4.1.) est en indisponibilité de longue durée. Pour les pathologies requérant un traitement par androgènes, il n'existe plus d'androgènes à administration orale, mais la testostérone sous forme d'injection intramusculaire ou de gel transdermique est disponible [voir chapitre 5.3.4.].

### **ribavirine (Copegus®)**

La ribavirine en préparation monocomposée (Copegus®, chapitre 11.4.5.1.) est retirée du marché. D'autres antiviraux sont disponibles pour le traitement de l'hépatite C [voir chapitre 11.4.5.].

## 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:

- Xeljanz® (tofacitinib) : événements cardiovasculaires majeurs et tumeurs malignes.
- Vaxzevria/COVID-19 vaccine AstraZeneca® et COVID-19 Vaccine Janssen® : thromboses associées à une thrombocytopenie: voir aussi nos articles dans les Actualités COVID-19 sur notre site Web.
- Eylea 40 mg/ml® (afibercept solution pour injection intravitréenne) : augmentation de la pression intraoculaire avec la seringue préremplie.

### Programmes médicaux d'urgence (MNP)

Pour plus d'informations sur ces programmes, voir Folia décembre 2019.

- Le nivolumab et l'ipilimumab (Opdivo® et Yervoy® ▼, chapitre 13.3.1.), ainsi que l'avatrombopag (Doptelet, pas encore commercialisé) 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: Opdivo et Yervoy, Doptelet.

### Sources générales

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, consulté la dernière fois le 4/05/2021
- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, consulté la dernière fois le 06/05/2021

### Sources spécifiques

- 1 Angusta®- Résumé des Caractéristiques du Produit
- 2 Misoprostol (Angusta®) par voie orale et déclenchement du travail. La Revue Prescrire, mars 2019 ; 39(425) : 179
- 3 Xospata®- Résumé des Caractéristiques du Produit
- 4 Giltéritinib (Xospata®) et leucémie aiguë avec mutation du gène FLT3, La Revue Prescrire, février 2021 ; 41(448) : 95
- 5 Poteligeo®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 6 Esmya® - Résumé des Caractéristiques du Produit
- 7 Esmya-EPAR\_scientific conclusions. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/esmya-epar-scientific-conclusions-annex-iv\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/esmya-epar-scientific-conclusions-annex-iv_en.pdf)
- 8 Ulipristal (Esmya®) : un retour sur le marché serait imprudent. La Revue Prescrire, Janvier 2021 ; 41(447) : 16.
- 9 Forxiga®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 10 EMA-CHMP, Extension of indication variation assessment report Procedure No. EMEA/H/C/WS1737. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/forxiga-h-c-2322-ws-1737-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/forxiga-h-c-2322-ws-1737-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
- 11 McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Koeber L, Kosiborod MN et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019;381:1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa191130
- 12 Remsima®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 13 EMA-CHMP, Extension of indication variation assessment report, Procedure No. EMEA/H/C/002576/II/0082, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/remsim-h-c-2576-ii-0082-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/remsim-h-c-2576-ii-0082-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
- 14 Infliximab par voie sous-cutanée (Remsima®), La Revue Prescrire, mars 2021 ; 41(449) : 172

## **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.