


Folia Pharmacotherapeutica november 2018

Recente informatie oktober 2018** Nieuwigheden in de eerste lijn**

- eucalyptus zetpil

 Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- brivaracetam

 Nieuwigheden in de oncologie

- midostaurine

 Schrappingen

- bromperidol decanoaat
- imipenem + cilastatine
- proglumetacine

▼: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (o.a. geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel, biologische geneesmiddelen).

 Nieuwigheden in de eerste lijn**eucalyptus zetpil**

Zetpillen op basis van eucalyptusolie (Kalip'tus-Medical®, hoofdstuk 4.2.1.) werden in de markt gezet. Deze zetpillen worden zonder wetenschappelijke argumenten voorgesteld voor “kortstondige verlichting van stoornissen van de luchtwegen” bij kinderen vanaf 30 maanden [zie ook Folia april 2011 “Geneesmiddelen op basis van planten, een toelichting”]. Eucalyptus is een van de terpeenderivaten waarvan de indicaties in 2011 door het EMA werden beperkt. Ze zijn formeel gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 30 maanden. Terpeenderivaten hebben, ongeacht de toedieningsweg, geen bewezen werkzaamheid en kunnen potentieel ernstige ongewenste effecten veroorzaken, met name neurologische stoornissen waaronder convulsies. Om deze reden zijn zetpillen met terpeenderivaten gecontra-indiceerd bij kinderen met antecedenten van epilepsie of koortsstuipen. Ze zijn ook af te raden bij kinderen jonger dan 12 jaar. Zetpillen met terpeenderivaten kunnen ook anale of rectale letsels veroorzaken. In hoge doses kan eucalyptusolie ook spijsverteringsstoornissen en gastro-intestinale pijn, duizeligheid en ademhalingsproblemen veroorzaken. Het mag niet langer duren dan 3 dagen gebruikt worden omwille van de accumulatie in het vetweefsel, waardoor het risico van ongewenste effecten verhoogt.^{1,2} Het BCFI is van mening dat dit geneesmiddel geen plaats heeft bij de aanpak van ademhalingsstoornissen.

 Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde**brivaracetam**

Brivaracetam (Briviact®▼, hoofdstuk 10.7.1.), een nieuw anti-epilepticum, is een analoog van levetiracetam, en gecommercialiseerd door dezelfde firma. Brivaracetam is geïndiceerd als *add-on* bij de behandeling van partiële aanvallen met of zonder veralgemening bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 4 jaar. Brivaracetam heeft een bescheiden effect in studies vs placebo, en indirecte vergelijkingen van lage kwaliteit met levetiracetam en andere anti-epileptica tonen geen verschil in doeltreffendheid.^{3,4,5,6}



Brivaracetam werd onderzocht in 3 gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde multicentrische studies bij 1.558 patiënten ouder dan 16 jaar. Om in de studie te worden geïnccludeerd, moesten de patiënten minstens 8 partiële aanvallen doorgemaakt hebben over een observatieperiode van 8 weken, ondanks behandeling met een of twee anti-epileptica (carbamazepine, lamotrigine, valproaat, oxcarbazepine, topiramaat, fenytoïne, levetiracetam). Het primaire eindpunt was de frequentie van aanvallen per week. Het percentage aanvalsvermindering bedroeg ongeveer 13% voor brivaracetam 50mg, 12 tot 23% voor 100mg, en 23% voor 200mg. De 50%-*response rate* (aandeel van de patiënten met vermindering van de aanvalsfrequentie met minstens 50%) was een secundair eindpunt: 39% voor brivaracetam 100mg en 38% voor 200mg, vs 22% in de placebogroep.⁷

Het is aan te raden om te controleren op het optreden van zelfmoordgedachten of zelfmoordgedrag, aangezien dit risico aangetoond werd in een meta-analyse over onder andere brivaracetam. In studies over brivaracetam alleen, in vergelijking met volwassenen, traden zelfmoordgedachten frequenter op bij adolescenten, en gedragsstoornissen traden frequenter op bij kinderen. Psychomotorische hyperactiviteit in het bijzonder kan worden gezien bij kinderen. De meest frequent gerapporteerde ongewenste effecten zijn slaperigheid en duizeligheid, gevolgd door moeheid, nausea en braken.^{3,4,7}



In 3 gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies bij 1.558 patiënten ouder dan 16 jaar, bedroeg het stoppercentage omwille van ongewenste effecten 6,7% vs 3,9% voor placebo. De belangrijkste redenen om te stoppen waren: duizeligheid, hoofdpijn en moeheid. Nausea, prikkelbaarheid en slaperigheid werden eveneens gerapporteerd. Een aantal patiënten hadden depressie en zelfmoordgedachten.⁷

Brivaracetam is een substraat van CYP2C9, maar het risico van medicamenteuze interacties lijkt beperkt en betreft voornamelijk het gelijktijdig gebruik van rifampicine, carbamazepine, fenobarbital of fenytoïne.⁷ Brivaracetam lijkt geen meerwaarde te bieden bij de behandeling van epilepsie. De werkzaamheid is bescheiden en werd niet afdoende vergeleken met de andere anti-epileptica. In het bijzonder lijkt brivaracetam niet doeltreffender dan zijn analoog levetiracetam. Het verwachte veiligheidsprofiel is vergelijkbaar. De kostprijs bedraagt ongeveer 100€ voor 2 maanden behandeling, wat veel duurder is dan de prijs van de andere anti-epileptica.

Nieuwigheden in de oncologie

midostaurine

Midostaurine (Rydapt [®]▼, hoofdstuk 13.7), is een nieuwe tyrosinekinaseremmer, met inhibitie van onder andere FLT3- en KIT-kinase. Midostaurine is geïndiceerd voor de behandeling van recent gediagnosticeerde acute myeloïde leukemie bij volwassenen met FLT3-mutatie, in associatie met standaardchemotherapie voor de inductie- en consolidatiefasen, en nadien als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling indien een complete respons is bereikt. Midostaurine is ook geïndiceerd in monotherapie bij de behandeling van agressieve systemische mastocytose, systemische mastocytose met geassocieerde hematologische neoplasie, en mestcelleukemie.

Midostaurine was doeltreffend (verbetering van de totale overleving) bij acute myeloïde leukemie in een dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie, maar de studies bij mastocytose waren open studies met één behandelingsarm. Voor mastocytose werd de indicatie echter toegekend, bij gebrek aan een referentiebehandeling.^{8,9,10}

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft aanvullende studies gevraagd voor oudere populatiegroepen.⁹



- Midostaurine werd onderzocht voor acute myeloïde leukemie in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij 717 patiënten tussen 18 en 59 jaar met recent gediagnosticeerde acute myeloïde leukemie en drager van FLT3-mutatie. Midostaurine was geassocieerd aan een standaardchemotherapie: cytarabine en daunorubicine als inductietherapie en hooggedoseerde cytarabine als consolidatietherapie. Midostaurine werd vervolgens in monotherapie toegediend als onderhoudsbehandeling gedurende 12 cycli. Het primaire eindpunt, de totale overleving, was na 5 jaar statistisch significant gunstiger met midostaurine: HR 0,78 (95%-BI, 0,63 tot 0,95 ;p=0,0078), mediane overleving 74 maanden onder midostaurine vs 25 maanden onder placebo. Na exclusie van patiënten die een stamceltransplantatie hadden gekregen tijdens de behandeling, bleef het verschil significant ten gunste van midostaurine. Dit significant verschil werd echter alleen gezien bij mannen, zowel op de primaire als secundaire eindpunten, zonder dat er enige verklaring kon gegeven worden.

- Midostaurine werd getest voor systemische mastocytose bij 89 patiënten in 2 multicentrische open studies met één arm. De helft van de patiënten was ouder dan 65 jaar en vertoonde gevorderde systemische mastocytose met orgaanaantasting. 82% van de patiënten was drager van de KIT-mutatie. De globale *response rate* bedroeg 60% (45% van de patiënten had een majeure respons). Deze respons was zeer heterogeen, afhankelijk van de populatie, de inname van corticosteroiden, de evaluator of de definitie van de respons. 83% van de patiënten moest de behandeling stoppen wegens ziekteprogressie (83%) of ongewenste effecten (25%).⁸⁻¹²

De belangrijkste ongewenste effecten zijn deze van de antitumorale middelen. In de studies werden vooral febriele neutropenie, gastro-intestinale stoornissen en mucositis gerapporteerd. Andere vermelde ongewenste effecten zijn exfoliërende dermatitis, hoofdpijn, petechieën, interstitiële of inflammatoire pneumopathie, veranderingen in biologische tests (verhoging van de glykemie, stijging van totale bilirubine, lipasen, ASAT en ALAT). Voorzichtigheid is geboden in geval van risicofactoren voor QT-verlenging, congestief hartfalen of verminderde ejection fractie.⁸⁻¹² De kostprijs voor 2 weken behandeling van acute myeloïde leukemie bedraagt 6.909€.

Schrappingen

bromperidol decanoaat

Bromperidol decanoaat (Impromen® hoofdstuk 10.2.2.1., een antipsychoticum, is uit de markt genomen. Er bestaat geen bromperidol meer in depot-vorm. Andere injecteerbare antipsychotica met verlengde afgifte zijn beschikbaar.

imipenem + cilastatine

Imipenem + cilastatine (Tienam®, hoofdstuk 11.1.1.3.), een associatie van een breed spectrum antibioticum (carbapenem) en een enzyminhibitor, gebruikt bij gecompliceerde infecties, is uit de markt genomen. Van de carbapenems blijft alleen meropenem op de markt, waarvoor het risico van convulsies lager is dan met imipenem. Net als bij andere carbapenems bestaat er een risico van resistentie door carbapenemase-producerende bacteriën.

proglumetacine

Proglumetacine (Tolindol®, hoofdstuk 9.1.1.3.), een niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel (NSAID), is uit de markt genomen. Er bestaat geen specialiteit meer op basis van proglumetacine.

Specifieke bronnen

1 Affections bronchiques : pas de suppositoires aux terpènes chez les enfants. LRP februari 2012 <http://www.prescrire.org/>

2 Kalip'tus Medical® : SKP

3 Briviact® : SKP

4 Briviact® : EPAR Assessment report EMA mei 2018 https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/briviact-italy-nubriveo-h-c-3898-ii-0010-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf

5 Brivaracétam pour traiter l'épilepsie, La lettre médicale, augustus 2016 <https://secure.medicalletter.org/home>

- 6 Brivaracétam et épilepsie partielle, LRP, juni 2017 <http://www.prescrire.org/fr/Summary.aspx>
- 7 Brivaracetam, Australian Prescriber, juni 2017, <https://www.nps.org.au/australian-prescriber>
- 8 Rydapt® : SKP
- 9 Rydapt-EPAR Public Assessment Report-EMA-20 juli 2017 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004095/WC500237583.pdf
- 10 Midostaurine Commission de la Transparence HAS, juni 2018
- 11 Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation, Stone, NEJM, augustus 2017
<https://www.nejm.org/>
- 12 En bref: Midostaurine (Rydapt) contre la LMA et la mastocytose systémique avancée, La Lettre Médicale september 2017
<https://secure.medicalletter.org>

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.