

Folia Pharmacotherapeutica maart 2019

Recente informatie februari 2019

 Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- Cangrelor
- Zonisamide

 Schrappingen

- Clonidine

Andere wijzigingen

- Varenicline

▼: 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 specialistische geneeskunde**Cangrelor (Kengrexal®)**

Plaatsbepaling van het BCFI Cangrelor (Kengrexal® ▼, hoofdstuk 2.1.1.4.) is een nieuw antiaggregans, intraveneus gebruikt bij patiënten met coronairlijden die een percutane coronaire interventie ondergaan. Het BCFI is van mening dat het geen meerwaarde heeft ten opzichte van clopidogrel in deze indicatie: cangrelor is niet doeltreffender en is veel duurder.

Cangrelor (Kengrexal®), een nieuw antiaggregans, is een reversibele P2Y₁₂-receptorantagonist. Het is voorbehouden voor hospitalgebruik.

Indicatie volgens de SKP Cangrelor heeft als indicatie, in associatie met acetylsalicylzuur, de vermindering van het aantal trombotische cardiovasculaire events bij volwassen patiënten met coronairlijden die een percutane coronaire interventie ondergaan en vóór deze ingreep geen orale P2Y₁₂-receptorantagonist (clopidogrel, prasugrel, ticlopidine, ticagrelor) toegediend kregen en bij wie orale toediening van een P2Y₁₂-receptorantagonist niet haalbaar of wenselijk is.

Doeltreffendheid Cangrelor intraveneus was niet doeltreffender dan clopidogrel oraal in termen van daling van de mortaliteit bij patiënten met coronaire angioplastie. Slechts enkele cardiovasculaire events traden iets minder op in een klinische studie (samengesteld eindpunt: mortaliteit, hartinfarct, revascularisatie omwille van ischemie, stenttrombose). Volgens sommige publicaties was deze studie onderwerp van bias, en de studie werd gekwalificeerd als “niet-ethisch”. Zo werd het toedieningsschema van clopidogrel in de controlegroep niet steeds gevolgd (te lage ladingsdosis met laattijdige toediening ervan). Studies die het nut van het toevoegen van cangrelor aan clopidogrel evalueerden, werden stopgezet wegens gebrek aan een klinische winst.^{1,2} Cangrelor is niet vergeleken met andere antiaggregantia. De Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) en het Europees geneesmiddelenbureau (EMA) concludeerden dat het voordeel van cangrelor bescheiden is.^{3,4}

Veiligheid.

- Cangrelor is gecontra-indiceerd bij patiënten met actieve bloeding, antecedenten van CVA of TIA, en bij patiënten met hoog bloedingsrisico.

- De voornaamste ongewenste effecten zijn dyspneu, bloedingen (ecchymosen, hematomen) en soms ernstige huidreacties. Een risico van hartgeleidingsstoornissen is niet uit te sluiten. Het is niet noodzakelijk om de dosis aan te passen bij nierinsufficiëntie.^{5,6}



De klinische studies (n=25.107) toonden met cangrelor een hoger risico van voorbijgaande dyspneu dan met clopidogrel (1,3% vs 0,4%). Overgevoeligheidsreacties, waarvan sommige ernstig waren, traden frequenter op (0,05% vs 0,007%). Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie werd frequenter een vermindering van de nierfunctie gezien met cangrelor dan met clopidogrel (3,2% vs 1,4%). Bloedingen waren ook ernstiger (6,7% vs 1,4%), met hoger risico van intracraniale bloeding (ook fatale) met cangrelor (0,07%) dan met clopidogrel (0,02%), en een hoger risico van harttamponade (0,12% vs 0,02%).³

- Cangrelor heeft een zeer korte halfwaardetijd (3 tot 6 minuten). Er zijn weinig medicamenteuze interacties te verwachten omdat cangrelor niet afgebroken wordt door CYP-iso-enzymen. Cangrelor mag niet samen met clopidogrel worden toegediend, aangezien cangrelor het antiaggregerend effect van clopidogrel vermindert.

Kostprijs 371€ voor een flacon van 50mg (voor ongeveer een volledige procedure), niet terugbetaald.

Zonisamide (Zonegran®)

Plaatsbepaling van het BCFI Zonisamide (Zonegran® ▼ hoofdstuk 10.7.1.6.) is een nieuw anti-epilepticum voorgesteld in monotherapie bij volwassenen, of als *add-on*-behandeling vanaf de leeftijd van 6 jaar. Het BCFI is van mening dat zonisamide geen meerwaarde heeft ten opzichte van de ruime keuze aan beschikbare anti-epileptica en aanzienlijk duurder is dan de meeste andere anti-epileptica.

Indicatie volgens de SKP. Zonisamide heeft als indicatie, in monotherapie, de behandeling van partiële epilepsie met of zonder secundaire veralgemening bij volwassen patiënten met recent gediagnosticeerde epilepsie. Zonisamide heeft ook als indicatie, de *add-on*-behandeling van partiële epilepsie met of zonder secundaire veralgemening bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 6 jaar of ouder.

Doeltreffendheid.

- In monotherapie kon voor zonisamide geen non-inferioriteit worden aangetoond ten opzichte van carbamazepine bij patiënten met recent gediagnosticeerde partiële epileptische aanvallen met of zonder veralgemening. Het Europees geneesmiddelenbureau (EMA) concludeerde echter dat met zonisamide een lager niveau van doeltreffendheid dan met carbamazepine aanvaardbaar was, gezien de hoge *respons-rate* in beide groepen (in de orde van 80%) en een absoluut verschil van minder dan 5%. Het *National Institute for Health Care Excellence* (NICE) positioneert zonisamide als derde keuze, zoals andere anti-epileptica, na falen van of intolerantie voor de standaardbehandelingen (carbamazepine of lamotrigine als eerste keuze, en levitracetam, oxarbazepine of valproïnezuur als tweede keuze).⁷ Volgens de Franse *Haute Autorité de Santé* (HAS) heeft zonisamide een belangrijke "*service médical rendu*", maar geeft het geen verbetering van de "*service médical rendu*" ten opzichte van de andere anti-epileptica in monotherapie.⁸

- Als *add-on*-behandeling bij volwassenen en kinderen van 6 jaar is zonisamide doeltreffender dan placebo in het verminderen van het aantal aanvallen; de *respons-rate* (percentage patiënten bij wie het aantal aanvallen met minstens 50% verminderde) bedroeg in de orde van 50% voor zonisamide versus 20-30% met placebo.^{9,10} Volgens de Franse *Haute Autorité de Santé* (HAS) heeft zonisamide een belangrijke "*service médical rendu*", maar geeft het geen verbetering van de "*service médical rendu*" ten opzichte van de andere anti-epileptica in *add-on*-behandeling.¹¹

Veiligheid.

- De voornaamste ongewenste effecten van zonisamide zijn neurologische stoornissen (verminderde eetlust, agitatie, prikkelbaarheid, ataxie, verwarring, depressie, geheugenstoornissen, slaperigheid...), diplopie, duizeligheid. Gewichtsverlies en ernstige huidreacties kunnen optreden. Net als met de andere anti-epileptica is er een risico van zelfmoordgedachten.



- In monotherapie was het percentage gerapporteerde ongewenste effecten op 583 patiënten gelijk aan dat van carbamazepine (36% vs 38%), voornamelijk hoofdpijn, vermindering van de eetlust, slaperigheid, duizeligheid, gewichtsverlies.⁷
- Bij *add-on* behandeling bedroeg het aantal ongewenste effecten door de behandeling 61% voor zonisamide vs 49% voor placebo.⁹

- Bij kinderen moeten een aantal bijkomende voorzorgsmaatregelen worden genomen: controle van het gewicht en het bicarbonaatgehalte, voorkomen van dehydratie en hitteberoerte.¹⁰
- Gebruik tijdens de zwangerschap is af te raden en mag alleen overwogen worden als de verwachte voordelen opwegen tegen de risico's. De patiënt moet op de hoogte worden gebracht van de risico's van laag geboortegewicht, prematuriteit, gespleten lip en gehemelte, cardiovasculaire misvormingen en neuraalbuisdefecten.^{12,13} Anticonceptie moet met de patiënt worden besproken en gepland.⁵
- Zonisamide wordt gedeeltelijk afgebroken door CYP3A4. Doseringaanpassing kan nodig zijn bij gelijktijdig gebruik van een inductor of inhibitor van CYP3A4. Zonisamide heeft geen invloed op de plasmaconcentraties van CYP3A4-substraten. In het bijzonder lijkt zonisamide de plasmaconcentraties van de orale anticonceptiva niet te beïnvloeden.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met nierinsufficiëntie, en een tragere verhoging van de dosering is waarschijnlijk nodig. Zonisamide is af te raden bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Dosering. Volwassenen en kinderen van meer dan 55 kg: titratie tot gebruikelijke onderhoudsdosering van 300 mg eenmaal per dag. Omwille van de zeer lange halfwaardetijd (60 uur) is het raadzaam om de dosis niet vaker dan éénmaal per week aan te passen.¹⁴

Kostprijs. 132€ voor één maand behandeling, niet terugbetaald.



Schrappingen

Clonidine (Dixarit®)

Clonidine (Dixarit®, hoofdstuk 10.9.2.2.), gebruikt voor de profylaxe van migraineaanvallen, is uit de markt genomen. Het gebruik ervan in deze indicatie berustte op zeer beperkte evidentie en werd als obsoleet aanzien. Er is wel nog de specialiteit op basis van clonidine gebruikt bij hypertensie die onvoldoende reageert op andere middelen.

Andere wijzigingen

Varenicline (Champix®)

Sinds 1 februari zijn de terugbetalingsvoorwaarden van varenicline (Champix®, hoofdstuk 10.5.2.3.) gewijzigd. Het wordt nu terugbetaald voor een volledige behandeling: startverpakking voor 2 weken en onderhoudsverpakking voor 10 weken, driemaal hernieuwbaar over een periode van 5 jaar, bij patiënten die wensen te stoppen met roken, in combinatie met ondersteunende gedragstherapie. Voor meer informatie over rookstop, zie ook de Transparantiefiche Rookstop.

Specifieke bronnen

- 1 Cangrélol intraveineux (Kengrexal®) et angioplastie coronaire La Revue Prescrire 2016;36 (391):339-40
- 2 Worst pills, Best Pills, Year in Review: Troubling New Drug Approvals in 2015, cangrelor (Kengreal®): Do Not Use, March 2016.
- 3 Coronary revascularisation: Cangrelor, NICE nov 2015, nice.org.uk/guidance/esnm63
- 4 Cangrelor Finally Gets Nod from FDA Advisory Panel, NEJM Watch, April 17, 2015.
- 5 BNF www.medicinescomplete.com
- 6 Ticagrélol ou cangrélol, Interactions médicamenteuses, La Revue Prescrire juin 2018, 1022-1025
- 7 NICE, Partial-onset seizures in epilepsy: zonisamide as monotherapy, 16 april 2013, nice.org.uk/guidance/esnm17
- 8 https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1761866/fr/zonegran
- 9 Zonegran®, EPAR-scientific discussion, https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-discussion/zonegran-epar-scientific-discussion_en.pdf
- 10 NICE Partial seizures in children and young people with epilepsy: zonisamide as adjunctive therapy, 18 March 2014,

nice.org.uk/guidance/esnm17

11 https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2011660/fr/zonegran-zonisamide-antiepileptique

12 Zonegran®, SKP

13 Antiepileptic Drugs, Weight Loss, and Pregnancy, NEJM Watch, January 7, 2014

14 Australian Prescriber Vol 34, n°2, April 2011

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.