

## Folia Pharmacotherapeutica juni 2021

**Recente informatie mei 2021: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen**** Nieuwigheid in de specialistische geneeskunde**

- misoprostol

** Nieuwigheden in de oncologie**

- gilteritinib
- mogamulizumab

**Terug op de markt**

- ulipristal

**Nieuwe indicatie**

- dapagliflozine

**Nieuwe toedieningsweg**

- infliximab

** Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)**

- salicylzuur
- 5-aminolevulinezuur
- beclomethason inhalatiepoeder
- magnesiumcitraat + methenamine + geactiveerde kool
- estradiol + progesteron
- mesterolon
- ribavirine


**Andere wijzigingen**

- DHPC
- Medische noodprogramma's

▼: 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).

De recente informatie van de maand mei 2021 houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 4 mei. De nieuwigheden of schrappingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van juni opgenomen.

** Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde****misoprostol (Angusta® )**

**Misoprostol 25 µg oraal (Angusta® )**, hoofdstuk 6.4.1., hospitaalgebruik) heeft als indicatie het inleiden van de arbeid (synthese van de SKP). De relatief lange eliminatietijd ten opzichte van andere oxytocica kan een probleem geven in geval van ongewenste effecten. Aangezien deze frequent optreden en/of potentieel ernstig zijn, mag misoprostol alleen in een ziekenhuisomgeving worden toegediend zodat continue monitoring van de moeder en de foetus gegarandeerd is.

Misoprostol is een synthetisch analoog van prostaglandine E<sub>1</sub> dat nu gecommmercialiseerd wordt als oraal oxytocicum. Er bestond vroeger een vaginale vorm die niet langer beschikbaar is in België. Een andere orale vorm, met een hogere dosering, is beschikbaar voor de behandeling van maag- en duodenumulcera (Cytotec® en, in associatie met diclofenac, Arthrotec®). Cytotec® wordt soms « *off-label* » gebruikt voor het inleiden van de arbeid of in het kader van vrijwillige zwangerschapsafbreking.

**Veiligheid**

- Contra-indicaties: risicosituaties voor vaginale bevalling, foetaal lijden, onverklaarbare vaginale

bloeding na 24 weken zwangerschap.

- Ongewenste effecten
  - 1-10%: gastro-intestinale stoornissen, koude rillingen en koorts, overstimulatie van de baarmoeder, postpartumbloeding, foetaal lijden.
  - Er zijn gevallen beschreven van voortijdige placentaloslating, baarmoederruptuur en foetaal lijden, zoals convulsies en asfyxie.
  - Misoprostol heeft een eliminatietijd van ongeveer 4 uur, wat langer is dan voor andere oxytocica (enkele minuten voor dinoproston vaginaal), en een probleem kan geven in geval van een potentieel ernstig ongewenst effect.
- Zwangerschap: misoprostol is teratogeen tijdens het eerste trimester.
- Interacties: misoprostol mag niet gelijktijdig met andere oxytocica worden toegediend wegens het risico van overstimulatie van de baarmoeder.
- Bijzondere voorzorgen: een lagere dosis en/of verlengd doseringsinterval is aanbevolen in geval van nier- of leverinsufficiëntie.<sup>1,2</sup>

**Kostprijs** 86 € voor 8 tabletten, niet terugbetaald op 1 mei 2021.

## Nieuwigheden in de oncologie

### gilteritinib (Xospata®▼▼)

**Gilteritinib (Xospata®▼▼**, hoofdstuk 13.2.2.8., weesgeneesmiddel voor hospitaalgebruik) is een oraal toegediende proteïne-kinase-inhibitor, geïndiceerd als monotherapie bij volwassenen die een gericidiveerde of refractaire acute myeloïde leukemie (AML) met een FLT3-mutatie hebben (synthese van de SKP op het moment van de commercialisatie).



#### Veiligheid

- De meest voorkomende ongewenste effecten ( $\geq 10\%$ ) met gilteritinib zijn: musculoskeletale aandoeningen, lever- en galaandoeningen en gastro-intestinale aandoeningen, vermoeidheid, asthenie, duizeligheid, hoesten, dyspneu, perifeer oedeem en hypotensie. Gilteritinib werd ook geassocieerd met een verlengd QT-interval (8,8%) (zie Inleiding.6.2.2.), met een leukocytendifferentiesyndroom (3,4%) en met een posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (0,6%). Het leukocytendifferentiesyndroom kan levensbedreigend zijn, door snelle proliferatie en differentiatie van de myeloïde cellen, en kan zich uiten door koorts, dyspneu, pleurale effusie, pericardeffusie, longoedeem, perifeer oedeem, rash (huiduitslag) en nierfunctiestoornis.
- Interacties: gilteritinib is een substraat van CYP3A4. Bij gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inhibitoren of -inductoren, kunnen de plasmaconcentraties respectievelijk stijgen of dalen (zie Tabel Ic. in Inleiding 6.3. en Tabel Ie. in Inleiding 6.3). Gilteritinib kan zich aan de serotonine (5HT2B)-receptoren binden en het effect van serotoninerge geneesmiddelen verminderen (met name talrijke antidepressiva).<sup>3,4</sup>
- Er is Risk Minimization Activities (RMA ▼) materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.

**Kostprijs** 16 629 € voor 84 tabletten, terugbetaald in<sup>!</sup> op 1 mei 2021.

### mogamulizumab (Poteligeo®▼)

**Mogamulizumab**, concentraat voor oplossing voor i.v. infusie (**Poteligeo®▼**, hoofdstuk 13.2.1., weesgeneesmiddel voor hospitaalgebruik) is een monokonaal antilichaam gericht op een receptor voor de CC-chemokines. Het is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met mycosis fungoides of Sézary-syndroom die ten minste één eerdere systemische behandeling

hebben gekregen (synthese van de SKP op het moment van de commercialisatie).<sup>5</sup>



#### Veiligheid

De ongewenste effecten zijn deze van de antitumorale geneesmiddelen (hoofdstuk 13. Antitumorale geneesmiddelen); de meest frequent gemelde ongewenste effecten zijn infusiegerelateerde reacties en rash, waarvan enkele ernstige gevallen. Wanneer mogamulizumab werd toegediend aan patiënten met andere T-cellymfomen dan mycosis fungoides of Sézary-syndroom, werden ernstige huidreacties gemeld, waaronder Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse. Ernstige infecties, waaronder sepsis, pneumonie en huidinfecties, traden op bij 14,3 % van de patiënten die mogamulizumab kregen.

**Kostprijs:** 1552 €/flacon, terugbetaald in a<sup>1</sup> op 1 mei 2021.

## Terug op de markt

### ulipristal (Esmya® ▼)

**Ulipristalacetaat (Esmya® ▼**, hoofdstuk 5.3.8.) is terug op de markt na een tijdelijke terugtrekking in april 2020 wegens meldingen van ernstige leverschade, waarvoor in sommige gevallen een levertransplantatie vereist was. De risicofactoren voor deze leverschade konden niet bepaald worden. Na een herziening van de risico-batenverhouding en tegen het advies van het Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) in, heeft het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) beslist om Esmya® terug op de markt toe te laten. De indicatie is nu als volgt beperkt: intermitterende behandeling van matige tot ernstige symptomen van baarmoederfibromen bij volwassen premenopauzale vrouwen bij wie embolisatie en/of chirurgische behandelingsmogelijkheden niet geschikt zijn of gefaald hebben (synthese van de SKP).

De gezondheidszorgbeoefenaars hebben een « Direct Healthcare Professional Communication » (DHPC) gekregen die hen informeert over het risico van leverschade en de te nemen voorzorgen om dit risico te beperken [DHPC Esmya®]. Er is ook Risk Minimization Activities (RMA ▼) materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars en de patiëntes.

De aanbevelingen over de opvolging van de dikte van het endometrium blijven van kracht.<sup>6-8</sup>

**Commentaar van het BCFI:** In 2019, 5 jaar na de commercialisatie, concludeerde het BCFI dat ulipristalacetaat een ongunstige risico-batenverhouding had en dat er veiliger alternatieven bestonden [zie Folia januari 2019]. Nu het risico van ernstige leverschade bevestigd is, raadt het BCFI het gebruik van ulipristalacetaat (Esmya®) af voor de behandeling van baarmoederfibromen. Dit heeft geen betrekking op ulipristalacetaat (EllaOne®) gebruikt als noodanticonceptie.

**Kostprijs** 368,51 € voor 84 dagen behandeling, terugbetaald in b<sup>1</sup> op 1 mei 2021.

## Nieuwe indicaties

### dapagliflozine (Forxiga® ▼ 🚫)

Er werd een nieuwe indicatie goedgekeurd voor **dapagliflozine (Forxiga® ▼ 🚫**, hoofdstuk 5.1.8.) : de behandeling van chronisch symptomatisch hartfalen met gedaalde ejectiefractie, al dan niet in aanwezigheid van diabetes (synthese van de SKP).<sup>9-10</sup>

**Commentaar van het BCFI:** De plaats van dapagliflozine in de behandeling van hartfalen moet nog verder bepaald worden. Het veiligheidsprofiel in deze nieuwe indicatie, onder meer op lange termijn, staat nog niet volledig vast (zie Folia Februari 2021). Momenteel zijn er geen gegevens beschikbaar bij patiënten met hartfalen en bewaarde ejectiefractie.

- De DAPA-HF-studie<sup>11</sup> toont een significant voordeel van het toevoegen van dapagliflozine aan de klassieke behandelingen van hartfalen, op een samengesteld eindpunt van verergering van hartfalen en cardiovasculaire mortaliteit. Dit voordeel werd bereikt bij patiënten met en zonder diabetes, en

- met hartfalen met gedaalde ejectiefractie ( $\leq 40\%$ ), na een studieduur van ongeveer anderhalf jaar.
- De DAPA-HF-studie stelde geen verschil vast in frequentie van ongewenste effecten door volumedepletie, nierfunctiestoornis en hypoglykemie ten opzichte van placebo. Bij de uitbreiding van de indicaties van de gliflozinen naar patiënten zonder diabetes moet zeker rekening worden gehouden met de zeldzame, maar ernstige ongewenste effecten die eerder werden waargenomen bij de behandeling van diabetes met deze geneesmiddelen (amputaties, diabetische ketoacidose, gangreen van Fournier).<sup>10</sup>
  - Meer informatie over de cardiovasculaire gegevens en bijgaande commentaar zijn te vinden in Folia Februari 2021.
  - De aanbevolen dosering bij hartfalen in de SKP bedraagt 10 mg dapagliflozine eenmaal daags. We merken op dat in de klinische studies over de voordelen dapagliflozine steeds werd toegevoegd aan een bestaande behandeling van hartfalen in overeenstemming met de richtlijnen.
  - Deze nieuwe indicatie maakt momenteel (situatie in mei 2021) nog geen deel uit van de terugbetalingsvoorwaarden van dapagliflozine (categorie a<sup>1</sup>).

## Nieuwe toedieningsweg

### infiximab s.c. (Remsima<sup>®</sup> inj. oploss. s.c.)

**Infiximab (Remsima<sup>®</sup> inj. oploss. s.c., hoofdstuk 12.3.2.1.)** is nu ook op de Belgische markt beschikbaar als **oplossing voor subcutane injectie**. Het was tot dusver enkel beschikbaar als poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie, bestemd voor hospitaalgebruik. Het is geïndiceerd voor de behandeling van reumatoïde artritis, ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, spondylitis ankylosans, arthritis psoriatica en psoriasis, in overeenstemming met de indicaties van de intraveneuze formulering bij volwassenen (synthese van de SKP)<sup>12,13</sup>.

**Commentaar van het BCFI:** Infiximab subcutaan is enkel geschikt als onderhoudsbehandeling voor verschillende inflammatoire aandoeningen, na het opstarten van de behandeling via intraveneuze infusie. Subcutane injecties hebben het voordeel dat ze door de patiënt zelf en thuis kunnen worden uitgevoerd, maar dit moet wel frequenter gebeuren dan intraveneuze infusies. Het werkzaamheids- en veiligheidsprofiel lijkt vergelijkbaar met de intraveneuze vorm, maar er traden meer plaatselijke reacties ter hoogte van de injectieplaats op.

### Werkzaamheid

- In twee studies versus infiximab i.v. bij volwassenen is de subcutane formulering niet minder werkzaam dan de intraveneuze formulering voor reumatoïde artritis, ziekte van Crohn en colitis ulcerosa.<sup>13</sup>
- Er zijn geen klinische gegevens bij patiënten met spondylitis ankylosans, arthritis psoriatica of psoriasis, behandeld met infiximab subcutaan. De vergunning voor deze indicaties werd toegekend door extrapolatie uitgaande van de bovenvermelde studies en farmacokinetische gegevens.
- De veiligheids- en werkzaamheidsgegevens van de subcutane behandeling bij kinderen zijn nog niet onderzocht, in tegenstelling tot de intraveneuze behandeling die ook bij kinderen geïndiceerd is.

### Veiligheid

- De contra-indicaties, ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen zijn vergelijkbaar met die van infiximab intraveneus (zie hoofdstuk 12.3.2.1.). De subcutane formulering veroorzaakt wel meer reacties ter hoogte van de injectieplaats ten opzichte van de intraveneuze formulering (22,7% versus 4,6%).<sup>13,14</sup>
- Infiximab werd geassocieerd met systemische injectiereacties, anafylactische shock en vertraagde overgevoeligheidsreacties. De behandeling moet worden opgestart onder supervisie van artsen die ervaren zijn in de diagnostiek en behandeling van de aandoeningen waarvoor ze geïndiceerd zijn, en de eerste intraveneuze toedieningen moeten plaatsvinden op een plaats waar noodmiddelen meteen bij de hand zijn.

**Dosering** Subcutane injectie (120 mg) éénmaal om de twee weken, uitsluitend als onderhoudsbehandeling (zie de SKP voor meer uitleg en overstapmodaliteiten na infusie).

**Kostprijs** ongeveer 345 €/injectie, terugbetaald in b<sup>1</sup> op 1 mei 2021.

## **Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)**

### **salicylzuur (Duofilm®)**

Salicylzuur als monopreparaat voor dermatologisch gebruik (Duofilm®, hoofdstuk 15.8) is uit de markt genomen. Voor de behandeling van wratten kan salicylzuur in magistrale bereiding gebruikt worden («salicylzuur hydrofobe zalf TMF»); een associatie is eveneens beschikbaar.

### **5-aminolevulinezuur (Effala®)**

5-aminolevulinezuur voor dermatologisch gebruik als pleister (Effala®, hoofdstuk 15.12) is langdurig onbeschikbaar. Er bestaan verschillende opties voor de behandeling van actinische keratose en basaalcelcarcinomen, waaronder een andere specialiteit als crème op basis van een 5-aminolevulinezuurderivaat. De orale specialiteit, gebruikt als diagnosticum bij gliomen, blijft beschikbaar (Gliolan®).

### **beclomethason inhalatiepoeder (Beclophar®)**

Beclomethason inhalatiepoeder (Beclophar®, hoofdstuk 4.1.4.1) is uit de markt genomen. Voor de onderhoudsbehandeling van astma bestaat beclomethason nog onder de vorm van dosisaerosol, en er zijn tal van andere inhalatiecorticosteroiden (ICS) onder de vorm van inhalatiepoeder. Voor meer informatie over de plaats van de ICS in de onderhoudsbehandeling van astma en de keuze van de toedieningsweg, zie 4.1. Astma en COPD.

### **magnesiumcitraat + methenamine + geactiveerde kool (Carbobel®)**

De associatie van magnesiumcitraat + methenamine + geactiveerde kool (Carbobel®, hoofdstuk 3.6.1.2) is uit de markt genomen. Deze associatie werd, zonder onderbouwing, gebruikt als adstringens, adsorbens en antidiarreïcum. Voor de behandeling van intoxicaties bestaat geactiveerde kool nog als monopreparaat. Voor de aanpak van diarree, zie hoofdstuk 3.6.

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

Nu de associatie estradiol + progesteron (Duogestan®, hoofdstuk 6.3.2.1) langdurig onbeschikbaar is, bestaat er geen vaste associatie met progesteron meer als substitutiebehandeling in de menopauze. Er zijn andere oestroprogestagene associaties beschikbaar.

### **mesterolon (Proviron®)**

Mesterolon (Proviron®, hoofdstuk 5.3.4.1) is langdurig onbeschikbaar. Voor de aandoeningen die een behandeling met androgenen vereisen, bestaan er geen orale androgenen meer, maar testosteron voor intramusculaire injectie of transdermale applicatie is beschikbaar [zie hoofdstuk 5.3.4].

### **ribavirine (Copegus®)**

Ribavirine als monopreparaat (Copegus®, hoofdstuk 11.4.5.1) is uit de markt genomen. Er bestaan andere antivirale middelen voor de behandeling van hepatitis C [zie hoofdstuk 11.4.5]

## **Andere wijzigingen**

## Direct Healthcare Professional Communications

De *Direct Healthcare Professional Communications* (DHPC), dikwijls « *Dear Doctor Letters* » genoemd, zijn rechtstreekse mededelingen van de farmaceutische bedrijven aan de gezondheidszorgbeoefenaars over risico's en maatregelen om deze risico's te beperken, doorgaans op vraag van het EMA of het FAGG. De DHPC's zijn te raadplegen via de website van het FAGG.

Hierna volgen de onlangs door het FAGG of het EMA goedgekeurde DHPC's:

- Xeljanz® (tofacitinib) : ernstige ongewenste cardiovasculaire events en maligniteiten.
- Vaxzevria/COVID-19 vaccine AstraZeneca® en COVID-19 Vaccine Janssen® : trombose in combinatie met trombocytopenie: zie ook onze artikelen in de COVID-19 update op onze website
- Eylea 40 mg/ml® (aflibercept oplossing voor intravitreale injectie): verhoogd risico op de toename van de intraoculaire druk met de voorgevulde spuit.

## Medische noodprogramma's

Voor meer informatie over deze programma's, zie Folia december 2019.

- Nivolumab en ipilimumab (Opdivo® en Yervoy® ▼, hoofdstuk 13.3.1), evenals avatrombopag (Doptelet, nog niet gecommmercialiseerd) werden door het Federaal Agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (FAGG) goedgekeurd in het kader van het medisch noodprogramma (*medical need*).
- Informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming zijn te vinden op de website van het FAGG: Opdivo en Yervoy, Doptelet.

## Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, laatst geraadpleegd op 04-05-21
- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, laatst geraadpleegd op 06-05-21

## Specifieke bronnen

- 1 Angusta®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 2 Misoprostol (Angusta®) par voie orale et déclenchement du travail. La Revue Prescrire, mars 2019 ; 39(425) : 179
- 3 Xospata®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 4 Giltéritinib (Xospata®) et leucémie aiguë avec mutation du gène FLT3, La Revue Prescrire, février 2021 ; 41(448) : 95
- 5 Poteligeo®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 6 Esmya® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 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®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 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®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 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

## **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.