

Folia Pharmacotherapeutica augustus 2021

Recente informatie juli 2021: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen



Nieuwigheden in de eerste lijn

- formoterol + glycopyrronium + budesonide
- indacaterol + mometason



Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- fremanezumab
- givosiran
- lanadelumab

Nieuwe indicatie

- midazolam drinkbare oplossing

Terug op de markt

- aciclovir + hydrocortison crème

Homeopathische geneesmiddelen

- Spascupreel®



Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

- naloxon + tilidine
- varenicline
- metoclopramide tabletten
- triamcinolon neusspray

Andere wijzigingen

- Tekort aan subcutane immunoglobulinen
- DHPC
- Medische noodprogramma's en programma's voor gebruik in schrijnende gevallen

▼: 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 juli 2021 houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 29 juni 2021. De nieuwigheden of schrappingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van augustus opgenomen.



Nieuwigheden in de eerste lijn

formoterol + glycopyrronium + budesonide (Trixeo®)

Formoterol (langwerkend β_2 -mimeticum: LABA), **glycopyrronium** (langwerkend anticholinergicum: LAMA) en **budesonide** (inhalatiecorticosteroïd: ICS) zijn nu beschikbaar als **vaste associatie (Trixeo®)**, voor de behandeling van matige tot ernstige COPD die niet adequaat onder controle is met ICS + LABA of LABA + LAMA (synthese van de SKP). Astma wordt niet als indicatie in de SKP vermeld.

Commentaar van het BCFI

Deze vaste associatie LABA + LAMA + ICS werd niet vergeleken met de andere bestaande tritherapieën. De gegevens voor Trixeo® bij COPD stemmen overeen met de huidige gegevens over tritherapieën bij COPD: bij patiënten met ernstige COPD met risico van exacerbatie ondanks behandeling met ICS + LABA of LABA + LAMA lijkt tritherapie het exacerbatierisico te verlagen. Associaties die een ICS bevatten, verhogen echter het risico van pneumonie.

Veiligheid

- Voor de contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties en bijzondere voorzorgen, zie het Repertorium (formoterol, glycopyrronium, budesonide).¹

Dosering: 2x per dag 2 doses

Kostprijs: 62,14€ voor 1 maand behandeling, niet terugbetaald op 1 juli 2021.

indacaterol + mometason (Ateectura®)

Mometason (inhalatiecorticosteroïd: ICS) is nu beschikbaar **in vaste associatie met indacaterol** (langwerkend β_2 -mimeticum: LABA) (**Ateectura®**) voor de onderhoudsbehandeling van astma bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder, die niet voldoende onder controle zijn met een ICS en een kortwerkend β_2 -mimeticum (SABA) via inhalatie (synthese van de SKP). Deze associatie mag niet gebruikt worden als on-demand behandeling. COPD wordt niet als indicatie vermeld in de SKP.

Commentaar van het BCFI

Deze associatie ICS + LABA is waarschijnlijk even werkzaam als de talrijke andere associaties in deze klasse voor de behandeling van astma. De eenmaal daagse toediening zou een voordeel kunnen zijn, maar ook andere associaties hebben dit voordeel.

Werkzaamheid

- Een RCT over 52 weken bij 900 patiënten met astma en behandeld met een ICS met of zonder LABA, vergeleek de werkzaamheid van hoge doses indacaterol + mometason versus hoge doses salmeterol + fluticason. De resultaten toonden geen statistisch significant of klinisch relevant verschil op de klinische eindpunten (symptomen en exacerbaties).^{2,3}

Veiligheid

- Voor de contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties en bijzondere voorzorgen, zie het Repertorium (indacaterol en mometason).

Dosering: 1 dosis 1x per dag

Kostprijs: 91,65€ voor 3 maanden behandeling, terugbetaald in b op 1 juli 2021.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

fremanezumab (Ajovy®▼)

Fremanezumab (Ajovy®▼) is een monoklonaal antilichaam dat direct bindt aan de «*calcitonin gene-related peptide*»(CGRP)-receptor en zijn activering blokkeert. Dit is het derde monoklonale antilichaam dat op de markt wordt gebracht voor de profylactische behandeling van migraine bij patiënten met ten minste 4 migrainedagen per maand (synthese van de SKP). De *terugbetalingsvoorwaarden* in België zijn strikter: ten minste 8 migrainedagen per maand en na falen van minstens 3 andere profylactische behandelingen.

Commentaar van het BCFI

Zoals voor de andere monoklonale antilichamen is de plaats van fremanezumab voor de profylaxe van migraineaanvallen nog onduidelijk. Het werd niet vergeleken met andere profylactische migrainebehandelingen en de werkzaamheid op lange termijn is niet bekend. Het veiligheidsprofiel moet nog verduidelijkt worden, zeker op lange termijn en bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen.

De werkzaamheid en de veiligheid van monoklonale antilichamen bij migraine zullen binnenkort meer uitvoerig besproken worden op onze website.

Werkzaamheid

- Fremanezumab werd onderzocht versus placebo in kortetermijnstudies bij patiënten met episodische en chronische migraine, en in een studie specifiek bij patiënten die geen respons vertoonden op verschillende andere profylactische behandelingen. Ten opzichte van placebo wijzen de resultaten op een vermindering van het aantal dagen met migraine (1 tot 3,5 dagen minder per maand) en een hoger percentage (17 - 25%) responders (minstens 50% daling in aantal migrainedagen per maand).⁴⁻⁷
- Het product werd niet rechtstreeks vergeleken met de andere monoklonale antilichamen of met andere profylactische behandelingen.

Veiligheid

- De meest frequente ongewenste effecten (> 1%) zijn: reacties op de injectieplaats (47%), duizeligheid, pruritus, bronchitis.
- Farmacovigilantiegegevens suggereren een verhoogd risico van hypertensie bij sommige patiënten. Dit risico is vooral gemeld met erenumab, maar niet uit te sluiten voor galcanezumab en fremanezumab.
- Ernstige allergische reacties werden beschreven met de monoklonale antilichamen die bij migraine gebruikt worden.
- Patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen werden uit de studies uitgesloten. Dit maant aan tot voorzichtigheid bij migrainepatiënten, die een verhoogd cardiovasculair risico hebben.⁸⁻¹⁰

Dosering: 1 subcutane injectie per maand of per drie maanden. De behandeling moet worden opgestart door een neuroloog of neuropsychiater.

Kostprijs: 525 à 537€ per maand, terugbetaald in^b op 1 juli 2021.

givosiran (Givlaari®▼)

Givosiran (Givlaari®▼, weesgeneesmiddel, ziekenhuisgebruik) is een RNA dat interfereert met de productie van de heemprecursoren, waarvan de accumulatie verantwoordelijk is voor aanvallen van hepatische porfyrie. Het heeft als indicatie de behandeling van acute hepatische porfyrie (AHP) bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder (synthese van de SKP). Givosiran vermindert sterk de frequentie van hepatische porfyrieaanvallen waarvoor ziekenhuisopname nodig is. De werkzaamheid op lange termijn en voor de preventie van de complicaties van porfyrie is nog niet bekend. Ondanks de frequente ongewenste effecten lijkt givosiran interessant voor patiënten met frequente aanvallen.



Werkzaamheid

In een studie bij patiënten met ten minste 2 hepatische porfyrieanvallen in de 6 voorafgaande maanden verminderde de toediening van givosiran gedurende 6 maanden de frequentie van de aanvallen waarvoor ziekenhuisopname nodig was met 75% ten opzichte van placebo. Tijdens deze studie had 50% van de patiënten geen enkele aanval (versus 17% met placebo).

Veiligheid

- De meest frequente ongewenste effecten (1-10%) zijn: reacties op de injectieplaats, overgevoeligheidsreacties, rash, vermoeidheid, verhoogde transaminasen en verlaagde glomerulaire filtratiesnelheid.
- Interacties: givosiran is een matige inhibitor van CYP1A2 en 2D6 (zie tabel Ic. in Inleiding 6.3.).
- Bijzondere voorzorgen
 - Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van allergie.
 - De leverfunctie moet worden gecontroleerd voor het opstarten van de behandeling en eenmaal per maand gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling.
 - De nierfunctie moet worden gecontroleerd bij patiënten met een nieraandoening^{11,12}

Dosering: 1 SC injectie per maand, afhankelijk van het lichaamsgewicht. De behandeling moet worden gestart onder toezicht van een zorgverlener die ervaring heeft met de behandeling van porfyrie.

Kostprijs: 48 788€ voor een ampul, terugbetaald in a! op 1 juli 2021.

lanadelumab (Takhzyro®▼)

Lanadelumab (Takhzyro®▼, weesgeneesmiddel, ziekenhuisgebruik) is een monoklonaal antilichaam gericht tegen kallikreïne, dat de productie verlaagt van bradykinine, betrokken bij het ontstaan van oedemen. Het heeft als indicatie de preventie van terugkerende aanvallen van hereditair angio-oedeem (HAE) bij patiënten van 12 jaar en ouder (synthese van de SKP). Lanadelumab vermindert de frequentie van de aanvallen van hereditair angio-oedeem, maar werd niet vergeleken met de andere reeds beschikbare en minder dure behandelingen.



Werkzaamheid

- In een studie versus placebo bij patiënten met gemiddeld 3,5 aanvallen van oedeem in de voorafgaande maand verminderde de toediening van lanadelumab om de 2 of 4 weken de frequentie van de aanvallen met gemiddeld 1 tot 2 per maand. 38% van de patiënten had geen enkele aanval (versus 2% met placebo).
- Lanadelumab werd niet vergeleken met de andere huidige behandelingen van hereditair angio-oedeem. Het is evenmin bekend of het werkzaam is in geval van falen van of intolerantie voor de andere behandelingen.

Veiligheid

- De meest frequente ongewenste effecten (1 - 10%) zijn: reacties op de injectieplaats (50%), overgevoeligheidsreacties, duizeligheid, huiduitslag, myalgie, verhoogde leverenzymen.
- Lanadelumab kan een stijging van de geactiveerde cefalinetijd (ACT) veroorzaken, maar er werden geen abnormale bloedingen gemeld.¹³⁻¹⁵

Dosering: 1 SC injectie om de 2 weken.

Kostprijs: 15 016€ per ampul, niet terugbetaald op 1 juli.

Nieuwe indicaties

midazolam drinkbare oplossing (Ozalin®)

Midazolam drinkbare oplossing bestaat nu ook onder de specialiteitsnaam **Ozalin®**, ziekenhuisgebruik), met als enige indicatie de **sedatie voorafgaand aan een ingreep**, om angst te verminderen, of als **premedicatie** vóór anesthesie bij personen van 6 maanden tot 17 jaar (synthese van de SKP).¹⁶

Terug op de markt

aciclovir + hydrocortison crème (Zovirax Duo®)

De associatie **aciclovir + hydrocortison als crème (Zovirax Duo®)** is terug op de markt.

Commentaar van het BCFI

De beschikbare behandelingen voor de behandeling van herpes labialis zijn weinig doeltreffend en verminderen het risico van latere recidieven niet (zie hoofdstuk 15.1.4. en de BAPCOC-aanbevelingen). Bij toevoeging van een corticosteroid aan een antiviraal middel bestaat er een risico van verergering van de infectie of van surinfectie.

Kostprijs: 12,99€ voor een tube, niet terugbetaald.

Homeopathische geneesmiddelen

Spascupreel

De **homeopathische specialiteit Spascupreel®** bestaat nu als **injecteerbare** oplossing (IM, SC, intradermaal). Zij wordt voorgesteld voor de behandeling van spierpijn (synthese van de SKP).¹⁷ Op dit ogenblik bestaat er voor homeopathische producten geen valabele evidentie dat ze meer werkzaam zijn dan placebo [zie Folia van november 2010 en Folia van januari 2018]. De eisen inzake werkzaamheid en veiligheid in het kader van de vergunning van een homeopathisch geneesmiddel zijn veel beperkter dan voor klassieke geneesmiddelen.

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

naloxon + tilidine (Valtran®)

De associatie **naloxon + tilidine (Valtran®)** wordt niet meer gecommercialiseerd. Ze is nog tot uitputting van de voorraad in de apotheek en bij de groothandelaars beschikbaar. De artsen hebben een DHPC hierover ontvangen. Het is momenteel onmogelijk te voorspellen wanneer de voorraden uitgeput zullen zijn. Deze associatie wordt dikwijls chronisch gebruikt, en de plotse stopzetting ervan kan ernstige ontwenningsverschijnselen veroorzaken. Het BCFI zal binnenkort een artikel publiceren om oplossingen voor de afbouw voor te stellen.

varenicline (Champix®)

Pfizer heeft in overleg met het EMA en het FAGG loten van **varenicline (Champix® )** teruggetrokken en de distributie van het geneesmiddel gestopt. Deze beslissing is een gevolg van de detectie van te hoge concentraties N-nitroso-varenicline, een nitrosamine, in bepaalde loten. Nitrosamines zijn mogelijk carcinogeen en kunnen worden gevormd tijdens het productieproces van geneesmiddelen. Hoewel er geen aanwijzingen zijn van een negatief effect op de gezondheid, heeft het EMA, naar aanleiding van gelijkaardige gevallen met andere geneesmiddelen, aan de firma's gevraagd om hun producten te onderzoeken en de noodzakelijke maatregelen te treffen om hun contaminatie te vermijden (zie bericht EMA van 26/09/19). Het EMA onderzoekt de gegevens over varenicline, en een DHPC zal worden

metoclopramide tabletten (Primpéran®)

Metoclopramide in tabletten (Primpéran® ) is langdurig onbeschikbaar sinds juni 2021. De siroopvorm was enige tijd onbeschikbaar, maar is nu terug op de markt. Zie hoofdstuk 3.4. voor de behandeling van nausea en braken.

triamcinolon neusspray (Allegra Nasal®)

Triamcinolon nasaal (Allegra Nasal®) is uit de markt genomen. Voor de behandeling van allergische rinoconjunctivitis zijn andere nasale corticosteroïden beschikbaar.

Andere wijzigingen

Tekort aan subcutane immunoglobulinen

Door de **tekorten** aan plasma door de COVID-19-pandemie is de beschikbaarheid van subcutane **immunoglobulinen** erg beperkt. Momenteel kan slechts één firma immunoglobulinen voor intraveneuze toediening leveren. Het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) geeft aanbevelingen om de gevolgen van dit tekort te beperken (zie ook hoofdstuk 12.2).

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:

- Vaxzevria®/COVID-19 Vaccine AstraZeneca®: contra-indicatie bij personen met een voorgeschiedenis van capillair leksyndroom (CLS).
- Vaxzevria®/COVID-19 Vaccine AstraZeneca®: risico op trombose met trombocytopenie.
- Venclyxto® : actuele aanbevelingen over het tumorlyssyndroom (TLS) bij patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL).
- Fastum®: maatregelen om de risico's verbonden aan topische formulaties met ketoprofen (Fastum Gel) te beperken.
- Valtran®: stopzetting commercialisatie (zie ook hierboven).

Programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

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

- Enzalutamide (Xtandi®), eculizumab (Soliris® ) , fingolimod (Gilenya®  ) en trastuzumab deruxtecan (Enhertu®, nog niet gecommmercialiseerd) werden door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) in het kader van medisch noodprogramma (*medical need*) goedgekeurd.
- Amivantanab (Rybrevant®), nog niet gecommmercialiseerd, werd goedgekeurd in het kader van het programma voor gebruik in schrijnende gevallen (*compassionate use*).
- Informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming zijn te vinden op de website van het FAGG: Xtandi®, Soliris®, Rybrevant®, Gilenya®, Enhertu®.

Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, laatst geraadpleegd op 26 juni 2021
- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, laatst geraadpleegd op 26 juni 2021

Specifieke bronnen

- 1 Trixeo®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 2 Atecura®-EMA-EPAR- Public Assessment Report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/atecura-breezhaler-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 3 Atecura®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 4 Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: A randomized clinical trial. JAMA 2018;319:1999-2008. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.4853>.
- 5 Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. New England Journal of Medicine 2017;377:2113-22. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1709038>.
- 6 Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. The Lancet 2019;394:1030-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31946-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31946-4).
- 7 Fremanezumab for migraine. Australian Prescriber 2020;43:68-9. <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/fremanezumab-for-migraine>.
- 8 fremanezumab-ajovy-EMA-EPAR-public-assessment-report_en. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ajovy-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 9 Rédaction Prescrire. Frémanézumab (Ajovy®) et prévention des crises de migraine. La Revue Prescrire 2020.
- 10 Ajovy®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 11 Givlaari®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 12 Givosiran-Givlaari® et porphyrie hépatique aiguë. La Revue Prescrire. 41(450) ; 249 : 1-4
- 13 Takhzyro®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 14 Lanadelumab (Takhzyro®) et prévention au long cours des crises d'angio-œdème héréditaire. La Revue Prescrire 40 (442) : 568-70.
- 15 Lanadelumab (Takhzyro) for Prevention of Hereditary Angioedema (online only). Med Lett Drugs Ther. 2021 Mar 11;63(1619):e1-2
- 16 Ozalin®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 17 Spascupreel®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

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.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

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

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.