


Folia Pharmacotherapeutica september 2021

Recente informatie augustus 2021: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen

 **Nieuwigheid in de specialistische geneeskunde**

- luspatercept

 **Nieuwigheid in de oncologie**

- sonidegib

Nieuwe indicaties

- empagliflozine
- rivaroxaban en dabigatran

Terug op de markt

- deoxycholzuur

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

- colestipol
- insuline glargine + lixisenatide

Andere wijzigingen

- Erratum: terugbetaling van koperhoudende IUD's
- 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 augustus 2021 houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 31 juli 2021.

 **Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde****luspatercept (Reblozyl®▼▼)**

Luspatercept (Reblozyl®▼▼, hoofdstuk 2.3.1., **hospitaalgebruik**) is een recombinant fusie-eiwit dat resulteert in erythroïde rijping. Het is geïndiceerd voor de behandeling van bepaalde vormen van transfusieafhankelijke anemie (synthese van de SKP).

**Veiligheid**

- Contra-indicaties: zwangerschap. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten doeltreffende anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met luspatercept en gedurende minstens 3 maanden na stopzetting van de behandeling met luspatercept.
- **Meest frequente** ongewenste effecten ($\geq 10\%$): infecties (van urinewegen en bovenste luchtwegen), duizeligheid, hoofdpijn, diarree, bot- en gewrichtspijn, vermoeidheid en asthenie.
- **Hypertensie** werd bij ongeveer 8% van de patiënten gerapporteerd. De bloeddruk moet vóór elke toediening gemeten worden.
- **Overgevoelighedsreacties** (waaronder angio-oedeem en geneesmiddeleneruptie) werden bij ongeveer 4,5% van de patiënten gemeld.¹
- Er is Risk Minimization Activities (RMA▼) materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.

Kostprijs: 1 567 € tot 4 699 € per s.c. injectie (respectievelijk 25 mg en 75 mg), terugbetaald in¹.

Nieuwigheden in de oncologie

sonidegib (Odomzo® ▼)

Sonidegib (Odomzo® ▼, hoofdstuk 13.2.5., **hospitaalgebruik**) is een inhibitor van de «*hedgehog pathway*». Het is beschikbaar voor oraal gebruik voor de behandeling van bepaalde lokaal uitgebreide basaalcelcarcinomen die niet in aanmerking komen voor chirurgie of radiotherapie (synthese van de SKP). Het gaat om een «*me too*» geneesmiddel van vismodegib. Het werd er niet mee vergeleken.



Veiligheid

- Sonidegib is **gecontra-indiceerd in geval van zwangerschap** en borstvoeding. In dierstudies blijkt sonidegib **teratogeen en foetotoxisch te zijn**. Bij vrouwen behandeld met sonidegib moet een zwangerschapspreventieprogramma worden ingesteld, tot 20 maanden na het stoppen van de behandeling. Mannen behandeld met sonidegib moeten tot 6 maanden na het stoppen van de behandeling een condoom gebruiken.
- Ook met de mogelijkheid van onomkeerbare aantasting van de vruchtbaarheid moet vóór de behandeling rekening worden gehouden.²
- Het profiel van ongewenste effecten is vergelijkbaar met dat van vismodegib en omvat ($\geq 10\%$): spierklachten (spierspasmen, skeletspierpijn, spierzwakte, soms ook rabdomyolyse), lymfopenie, alopecie, dysgeusie, vermoeidheid, spijsverteringsklachten, gewichtsafname en pruritus.^{2,3}
- Interacties: sonidegib 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 Id. in Inleiding 6.3.). Er is een verhoogd risico van spiertoxiciteit in geval van gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvoor dit risico bekend is.²
- De zeer lange eliminatiehalfwaardetijd van sonidegib (ongeveer 1 maand versus 11 dagen voor vismodegib) bemoeilijkt de aanpak van de ongewenste effecten en van de interacties wanneer zij zich voordoen.³
- Er is Risk Minimization Activities (RMA ▼) materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.

Kostprijs: 4 727 € voor 30 capsules, niet terugbetaald op 1 augustus 2021.


Terug op de markt

deoxycholzuur (Belkya®)

Deoxycholzuur (Belkya® ▼, hoofdstuk 15.12.) is terug op de markt. Omwille van zijn cytolytische effecten wordt het als lokale subcutane injectie gebruikt voor de behandeling van overtollig vet ter hoogte van de onderkin (synthese van de SKP). Voor meer informatie, zie Folia van februari 2018. Er is Risk Minimization Activities (RMA ▼) materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.

Nieuwe indicaties

empagliflozine (Jardiance®)

Empagliflozine (Jardiance® ), hoofdstuk 5.1.8.) is het tweede glicoflozine dat de indicatie chronisch hartfalen met gedaalde ejectiefraction (synthese van de SKP) krijgt. Toegevoegd aan de klassieke behandeling, levert empagliflozine (net als dapagliflozine, de andere molecule die onlangs de registratie voor deze indicatie verkreeg), bij patiënten met hartfalen (al dan niet met diabetes) een voordeel op ten




opzichte van placebo, op een samengesteld eindpunt van hospitalisaties voor hartfalen of cardiovasculaire mortaliteit. Er is geen direct vergelijkende studie uitgevoerd tussen empagliflozine en dapagliflozine. Het gebruik van gliflozinen, waaronder empagliflozine, bij diabetespatiënten, gaat gepaard met zeldzame maar potentieel ernstige ongewenste effecten, in het bijzonder een risico van diabetische ketoacidose. In geval van verruiming van de doelpopulatie (door de uitbreiding van de indicatie) moet men ook rekening houden met de toename van deze risico's. Momenteel zijn er bij patiënten zonder diabetes geen farmacovigilantiegegevens beschikbaar en het veiligheidsprofiel, onder meer op lange termijn, is nog niet bekend.^{4,5}


Voor meer informatie over de werkzaamheid en de veiligheid van empagliflozine, zie Folia van februari 2021 en Folia van augustus 2021.

De aanbevolen **dosering** bij hartfalen is 10 mg 1x per dag.

De indicatie hartfalen maakt momenteel (situatie op 1 augustus 2021) nog geen deel uit van de terugbetalingsvoorwaarden van empagliflozine (categorie).

rivaroxaban (Xarelto®) en dabigatran (Pradaxa®)

Rivaroxaban (Xarelto®), hoofdstuk 2.1.2.1.2.) kreeg een nieuwe indicatie in de pediatrie: behandeling en preventie van recidieven van veneuze trombo-embolische events (VTEE), bij kinderen tot en met 17 jaar, na een parenterale anticoagulerende behandeling gedurende minstens 5 dagen (synthese van de SKP).⁶ Om aan deze indicatie bij pasgeborenen, zuigelingen en kinderen met een lichaamsgewicht lager dan 30 kg tegemoet te komen, werden er twee verpakkingen van rivaroxaban-granulaat voor orale suspensie op de markt gebracht. Voor pediatrie patiënten vanaf respectievelijk 30 kg en 50 kg is er goedkeuring gegeven voor de tabletten van 15 mg en 20 mg (zie de SKP voor de dosering). De indicatie in de pediatrie maakt op 1 augustus 2021 geen deel uit van de terugbetalingsvoorwaarden van rivaroxaban (categorie b¹).

Ook **dabigatran (Pradaxa® )**, hoofdstuk 2.1.2.1.2.) kreeg de goedkeuring voor deze indicatie. Bijhorende doseringen en toedieningsvormen werden eveneens goedgekeurd, maar het granulaat voor orale suspensie is nog niet op de markt gebracht. Voor kinderen vanaf 8 jaar zijn er in de SKP aangepaste doseringsadviezen in functie van het gewicht beschikbaar, met de bestaande capsules.⁷

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

colestipol (Colestid®)

Colestipol (Colestid®), bij bepaalde patiënten gebruikt om de totale en de LDL-cholesterolspiegel te verlagen, is uit de markt genomen. Colestiramine (hoofdstuk 1.12.3.) is een andere anionenuitwisselaar die als alternatief in aanmerking komt. Deze geneesmiddelen worden weinig gebruikt omwille van hun talrijke ongewenste effecten.

insuline glargine + lixisenatide (Suliqua®)

De associatie van een langwerkend insuline-analoog en een incretinemimeticum, **insuline glargine + lixisenatide (Suliqua®)** is uit de markt genomen. Bij gebruik van een associatie moeten de beperkte mogelijkheden van dosisaanpassing worden afgewogen tegen het mogelijke voordeel in verband met de therapietrouw. Insuline glargine (hoofdstuk 5.1.1.4.) en lixisenatide (hoofdstuk 5.1.6.) blijven allebei als monopreparaat beschikbaar.

Andere wijzigingen

Erratum: terugbetaling van koperhoudende IUD's

In het Repertorium vermeldde een nota in het hoofdstuk «Intra-uteriene devices (IUD's)» (hoofdstuk

6.2.3.) ten onrechte dat de speciale tegemoetkoming van het RIZIV die van toepassing is op de meeste anticonceptiva en de morning-afterpil, ook bestaat voor IUD's gebruikt als noodanticonceptie. Dit is echter niet het geval. Volgens het Koninklijk Besluit van 16 september 2013 ter vaststelling van een specifieke tegemoetkoming in de kostprijs van contraceptiva wordt enkel de morning-afterpil vermeld in het kader van noodanticonceptie. De speciale tegemoetkoming is wel van toepassing op IUD's als anticonceptiva. Deze nota is nu rechtgezet.

Voor meer informatie over de speciale tegemoetkoming: zie Folia van oktober 2020.

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:

- Champix® (varenicline): Terugroeping van loten omwille van de aanwezigheid van de onzuiverheid N-nitroso-varenicline boven de door Pfizer bepaalde aanvaardbare dagelijkse inname. (zie ook Recente informatie van juli 2021)
- COVID-19-mRNA-vaccins Comirnaty® en Spikevax®: Risico van myocarditis en pericarditis. (zie ook Folia van augustus 2021)
- COVID-19 Vaccine Janssen®: Contra-indicatie bij personen met capillair leksyndroom in hun voorgeschiedenis en update over het trombose met trombocytopeniesyndroom.
- Xeljanz® (tofacitinib): Verhoogd risico op ernstige ongewenste cardiovasculaire events en maligniteiten bij het gebruik van tofacitinib ten opzichte van de TNF-alfa remmers.

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

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

- Sebelipase alfa (Kanuma®), nog niet gecommmercialiseerd, en upadacitinib (Rinvoq®▼) werden door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) goedgekeurd in het kader van het medische noodprogramma (*medical need*).
- Siponimod, 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: **Kanuma®**, **Rinvoq®**, **Siponimod**.

Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, laatst geraadpleegd op 09-08-2021
- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, laatst geraadpleegd op 03-08-2021

Specifieke bronnen

- 1 Reblozyl®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)
- 2 Odomzo®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)
- 3 Sonidégib (Odomzo®) et carcinome basocellulaire étendu-un me too du vismodégib, La Revue Prescrire, septembre 2016 ; 36 (395)
- 4 Jardiance®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)
- 5 EMA-CHMP Extension of indication variation assessment report : Procedure No. EMEA/H/C/002677/II/0055, <https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0055-epar-assessment-report->

variation_en.pdf

6 Xarelto®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)

7 Pradaxa®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)

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.