

## Folia Pharmacotherapeutica september 2022

### Recente informatie augustus 2022: nieuwigheden, stopzettingen en onderbrekingen van commercialisatie, andere wijzigingen

#### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- amikacine liposomaal
- ijzerderisomaltose
- relugolix + estradiol + norethisteron

#### Stopzettingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)

- isoprenaline

#### Andere wijzigingen

- Uitgebreide terugbetalingsvoorwaarden voor het 9-valent HPV-vaccin
- Mogelijk tekort aan injecteerbaar semaglutide
- 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).

▼ : geneesmiddelen waarvoor bijkomende "risicobeperkende activiteiten" (*Risk Minimization Activities: RMA*) werden opgelegd door de overheid die de vergunning voor het in de handel brengen toekent (zie Folia maart 2015), zoals educatief materiaal of brochures.

De recente informatie van de maand augustus 2022 houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 29 juli 2022. De wijzigingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van de maand september 2022 opgenomen.

#### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

##### amikacine liposomaal voor inhalatie (Arikayce® )

**Amikacine** is nu beschikbaar onder de vorm van **liposomen voor inhalatie** via vernevelaar (**Arikayce®** , hoofdstuk 11.1.9., aflevering in het ziekenhuis, weesgeneesmiddel). Het is een antibacterieel middel van het aminoglycoside-type en heeft als indicatie (in associatie met andere antibacteriële middelen) de behandeling van niet-tuberculeuze mycobacteriële (NTM) longinfecties die worden veroorzaakt door het *Mycobacterium avium*-complex (MAC) (synthese van de SKP).

##### ijzerderisomaltose (Monoferric® ▼▼)

De specialiteit op basis van **ijzerderisomaltose** oplossing voor injectie/infusie via intraveneuze weg (**Monoferric®** ▼▼, hoofdstuk 14.1.1.2., aflevering in het ziekenhuis) bevat ijzer in een complex waaruit het via vertraagde afgifte biologisch beschikbaar wordt. Het heeft als indicatie de behandeling van ijzergebrek wanneer orale ijzerpreparaten geen effect hebben of niet gebruikt kunnen worden of wanneer er een klinische noodzaak is om ijzer snel toe te dienen (volgens de SKP).

#### Werkzaamheid

Studies versus een actieve comparator hebben aangetoond dat ijzerderisomaltose (één enkele infusie van 1000 mg) niet inferieur was aan een ijzersucrosecomplex (i.v.-injecties van 200 mg tot een cumulatieve dosis van 1000 mg) om de hemoglobineconcentratie te verhogen.<sup>2</sup>

#### Veiligheid

- De contra-indicaties, ongewenste effecten en interacties zijn vergelijkbaar met die vastgesteld met de andere specialiteiten op basis van ijzer voor parenterale toediening (hoofdstuk 14.1.1.2.).
- Ijzederisomaltose is ook gecontra-indiceerd in geval van gedecompenseerde leveraandoening. Het mag niet worden gebruikt bij patiënten met bacteriëmie.
- Parenteraal toegediende ijzerpreparaten kunnen overgevoeligheidsreacties veroorzaken, waaronder ernstige en mogelijk fatale anafylactische/anafylactoïde reacties. Het risico is hoger bij patiënten met bekende allergieën, zoals astma of eczeem, alsook bij patiënten met immuunaandoeningen of inflammatoire aandoeningen.<sup>2</sup>

Er is Risk Minimization Activities (RMA, ▼) beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.

**Kostprijs:** 117€ tot 583€ voor doses van 500 tot 2500 mg (in meerdere doses), terugbetaald inb!

### relugolix + estradiol + norethisteron (Ryeqo®▼)

De associatie **relugolix + estradiol + norethisteron (Ryeqo®▼**, hoofdstuk 6.9.) heeft als indicatie de behandeling van matige tot ernstige symptomen van baarmoederfibromen bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd (volgens de SKP). Relugolix is een gonadorelinereceptorantagonist die de vrijstelling van LH en van FSH onderdrukt en zo de serumconcentraties van estradiol en progesteron verlaagt. Estradiol verlicht bepaalde ongewenste effecten die gepaard gaan met daling van de oestrogenen, zoals opvliegers en verlies aan botmineraaldichtheid, en norethisteron verlaagt het risico van endometriumhyperplasie.

**Commentaar van het BCFI** De associatie op basis van relugolix biedt een nieuwe optie voor de behandeling van de symptomen die gepaard gaan met baarmoederfibromen. Tot nu bestonden de behandelingsmogelijkheden uit gonadoreline-analogen, maar enkel op korte termijn en in afwachting van chirurgie, en ulipristal, dat een ongunstige risico-batenverhouding heeft. Er zijn momenteel geen direct vergelijkende gegevens beschikbaar met andere farmacologische of chirurgische opties. Ondanks geruststellende gegevens over het verlies aan botmineraaldichtheid staan de effecten op lange termijn nog niet volledig vast en moeten ze worden opgevolgd.

### Werkzaamheid

- De associatie relugolix + estradiol + norethisteron is doeltreffend om menstrueel bloedverlies te beperken ( $\pm 84\%$  vs.  $15\text{ à }25\%$  vermindering van bloedverlies met placebo na 24 weken) bij vrouwen met hevige menstruele bloedingen door baarmoederfibromen.<sup>3,4</sup>
- Na 52 weken wordt amenorroe vastgesteld bij ongeveer 70% van de vrouwen die de associatie toegediend krijgen.
- Een significante vermindering van pijn, bloedingsgerelateerd ongemak, ongemak ter hoogte van het kleine bekken, anemie en baarmoedervolume werd ook gemeld bij vrouwen die de associatie kregen, vergeleken met placebo.<sup>3,4</sup>
- Na ten minste één maand behandeling remt de associatie relugolix + estradiol + norethisteron de ovulatie en biedt ze afdoende anticonceptie.<sup>5</sup>

### Veiligheid

- Gezien de aanwezigheid van oestrogeenderivaten zijn de contra-indicaties vergelijkbaar met die van de oestroprogestagene associaties (hoofdstuk 6.2.1.). De andere contra-indicaties zijn osteoporose en gelijktijdig gebruik van hormonale anticonceptiva. De bijzondere voorzorgen betreffende het risico van trombo-embolische stoornissen zijn eveneens van toepassing voor deze associatie met relugolix.
- Meest frequente ongewenste effecten: opvliegers (8,3 %) en uteriene bloedingen (4,7 %). Andere frequente ongewenste effecten ( $\geq 1\%$ ) zijn prikkelbaarheid, alopecia, hyperhidrose, nachtelijk zweten, borstcysten, verminderd libido en dyspepsie.<sup>5</sup>
- Na 52 weken behandeling met de associatie bedroeg de verandering in botmineraaldichtheid (BMD)

ter hoogte van de lumbale wervelkolom ten opzichte van baseline -0,80% (95% BI: -1,3578 tot -0,2503) wat **niet** als **klinisch significant** beschouwd werd omdat de drempelwaarde op -2,2% werd vastgesteld. De incidentie van fracturen bleef laag en was over het algemeen vergelijkbaar tussen de verschillende groepen in de studies. **Toch werd botverlies variërend van 3% tot 8%** waargenomen bij **sommige behandelde vrouwen die bij aanvang van de behandeling een normale BMD hadden**, waardoor de risico-batenverhouding bij sommige vrouwen zonder duidelijke risicofactoren in vraag kan worden gesteld. Daarom beveelt de SKP **na 1 jaar behandeling dual-energy X-ray-absorptiometrie (DXA-scan)** aan om na te gaan of de patiënt geen ongewenste mate van BMD-verlies heeft die groter is dan het voordeel van de behandeling.<sup>3</sup>

- De associatie relugolix + estradiol + norethisteron is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de borstvoeding. Het anticonceptieve effect is pas afdoend na één maand gebruik en gelijktijdig gebruik van hormonale anticonceptiva is gecontra-indiceerd en moet worden gestopt alvorens de behandeling te starten. Gedurende ten minste één maand na het starten van de behandeling moet daarom een **niet-hormonale** anticonceptiemethode worden gebruikt. De ovulatie zal snel na het staken van de behandeling terugkeren en passende anticonceptie moet dus onmiddellijk na stopzetting van de behandeling worden gestart.
- Interacties:
  - De interacties van de oestrogenen (door de aanwezigheid van estradiol) en van de progestagenen (door de aanwezigheid van norethisteron): zie hoofdstuk 6.2.1.)
  - Relugolix is een substraat van P-gp, met mogelijkheid van interacties met inhibitoren en inductoren van P-gp zie Tabel Id in InL6.3).
  - In de SKP wordt gelijktijdige toediening van P-gp-inhibitoren (zie Tabel Id in InL6.3.) en van krachtige CYP3A4- en/of P-gp-inductoren (zie Tabel Ic en Tabel Id in InL6.3.) afgeraden.<sup>5</sup>

**Dosering:** één tablet eenmaal daags. De behandeling moet binnen de 5 dagen na het begin van de menstruele bloeding worden gestart om onregelmatige en/of hevige bloedingen bij het begin van de behandeling te voorkomen.

**Kostprijs:** 252,98€ voor 3x 28 dagen, terugbetaald in b!

## **Schrappingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)**

Worden in deze rubriek vermeld

- de stopzettingen van commercialisatie
- de onderbrekingen van commercialisatie (verwachte duur langer dan één jaar)

De tijdelijke onderbrekingen worden hier niet opgenomen, zij worden in het repertorium met dit teken aangeduid : ■

De lijst van de onbeschikbare geneesmiddelen kan worden geraadpleegd op de website van het FAGG-FarmaStatus.

## **isoprenaline (Isuprel®)**

**Isoprenaline oplossing voor i.v. infusie (Isuprel®, hoofdstuk 1.8.4.2)** is sinds juli 2022 uit de markt genomen. Er bestaat geen specialiteit meer op basis van isoprenaline.

## **Andere wijzigingen**

### **Uitgebreide terugbetalingsvoorwaarden voor het 9-valent HPV-vaccin (Gardasil 9®)**

Het **9-valent HPV-vaccin** (Gardasil 9®, hoofdstuk 12.1.1.11.) wordt vanaf 1 augustus **ook** terugbetaald (categorie b!) bij **jongens die bij de start van het vaccinatieschema minstens 12 jaar oud zijn, maar nog geen 19 jaar**. Tevoren was dit enkel bij jonge meisjes. Gardasil 9® is ook het vaccin dat gratis wordt aangeboden door de Gemeenschappen voor de basisvaccinatie van meisjes en jongens tegen HPV (leeftijd 11 à 13 jaar) (zie Tabel 12a. in Repertorium 12.1.). Het 2-valent HPV-vaccin Cervarix® blijft enkel terugbetaald (categorie b!) bij jonge meisjes. In tegenstelling tot Cervarix® bevat Gardasil 9® ook stammen verantwoordelijk voor anogenitale wratten. Voor een bespreking van Gardasil 9®, zie het artikel “Nieuwigheden 2016: stand van zaken 5 jaar later” in Folia augustus 2022.

### Mogelijk tekort aan injecteerbaar semaglutide (Ozempic®▼)

**Injecteerbaar semaglutide (Ozempic®▼**, hoofdstuk 5.1.6.), geregistreerd voor de behandeling van type 2-diabetes, is sinds begin juli tijdelijk onbeschikbaar, ten gevolge van een hoger dan verwachte vraag. De firma Novo Nordisk meldt een « mogelijk tekort » van de specialiteit gedurende de komende 6 maanden. Een tekort aan Ozempic® kan een belangrijke negatieve impact hebben voor de diabetespatiënten die met dit tekort worden geconfronteerd. Injecteerbaar semaglutide (Ozempic®) moet daarom worden voorbehouden voor patiënten met type 2-diabetes, zeker zolang er een risico van tekort is. Voor meer informatie, zie Goed om te weten van 9 augustus 2022.

### Direct Healthcare Professional Communications

De *Direct Healthcare Professional Communications* (DHPC), dikwijls «Dear Doctor Letter» 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 ook te raadplegen via de website van het FAGG.

De volgende DHPC's werden onlangs door het FAGG/EMA goedgekeurd:

- vigabatrine (Sabril®): Tijdelijk voorraadtekort Sabril® 500 mg, filmomhulde tabletten.
- ketoprofen (Fastum®): Maatregelen om de risico's verbonden aan topische formulaties met ketoprofen te beperken.
- defibrotide (Defitelio®): Niet gebruiken als profylaxe voor veno-occlusieve ziekte (veno-occlusive disease, VOD) na hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT).
- rucaparib (Rubraca®): Tussentijdse gegevens uit het onderzoek CO-338-043 (ARIEL4) laten een daling in de totale overleving zien in vergelijking met de standaardbehandeling.
- vandetanib (Caprelsa®): Tekort aan Caprelsa® 100 mg filmomhulde tabletten.
- cetorelixacetaat 0,25 mg poeder en oplosmiddel voor injectie (Cetrotide®) Tijdelijk tekort.

### Medische noodprogramma's en programma's voor gebruik in schrijnende gevallen

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

- Fedratinib (Inrebic®) en daunorubicin + cytarabine liposomaal (Vyxeos® liposomal), nog niet gecommmercialiseerd, werden door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) goedgekeurd in het kader van het medisch noodprogramma (*medical need*).
- Pritelivir (Pritelivir®), 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: Inrebic®, Vyxeos® liposomal, Pritelivir®.

### Bronnen

Naast de algemene bronnen die het BCFI systematisch raadpleegt (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber) voor de redactie van de Goed om te weten "Recente Informatie", worden volgende bronnen geraadpleegd: SKP en evaluatiedossier van het EMA (EPAR) van het product, The Medical Letter, NEJM Journal Watch, de Bulletins d'Information de Pharmacologie.

## Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, laatst geraadpleegd op 03-08-2022
- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, laatst geraadpleegd op 03-08-2022
- Martindale, The Complete Drug Reference, laatst geraadpleegd op 03-08-2022

## Specifieke bronnen

- 1 Arikayce®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 2 Monoferic®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 3 EMA CHMP-Assessment Report Ryeqo®, procedure No. EMEA/H/C/005267/0000 :  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ryeqo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ryeqo-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 4 Myfembree® contre les règles abondantes liées aux fibromes, La Lettre Médicale, septembre 2021 ; 45(10) : 73
- 5 Ryeqo®, 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.

### Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

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

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.