

Folia Pharmacotherapeutica februari 2023

## Nieuwigheden geneesmiddelen februari 2023

### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- finerenon (Kerendia<sup>®</sup>▼) : behandeling van nierinsufficiëntie bij type 2-diabetes
- daunorubicine + cytarabine liposomal (Vyxeos Liposomal<sup>®</sup>) : acute myeloïde leukemie

### Nieuwigheden in de eerste lijn

- nystatine zalf en vaginale tabletten (Skandyra<sup>®</sup>): vulvovaginale candidose

### Nieuwe indicaties

- 15-valent vaccin tegen pneumokokken (Vaxneuvance<sup>®</sup>▼): uitbreiding van de indicatie naar kinderen vanaf 6 weken

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

- acarbose (Glucobay<sup>®</sup>)
- acebutolol (Sectral<sup>®</sup>)
- amoxicilline + clavulaanzuur 125 mg + 31,25 mg/5ml: problematische onbeschikbaarheid
- busulfan voor i.v. infusie (Busilvex<sup>®</sup>)
- deoxycholzuur (Belkyra<sup>®</sup>)
- tetracosactide (Synacthen<sup>®</sup>)

▼: geneesmiddelen onderworpen aan aanvullende monitoring en waarvoor het melden van bijwerkingen aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking aangemoedigd wordt (onder andere geneesmiddelen die een nieuwe werkzame stof bevatten, biologische geneesmiddelen).

▽: geneesmiddelen waarvoor de autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen afgeeft aanvullende procedures voor risicobeperking (*Risk Minimization Activities: RMA*) heeft opgelegd (zie Folia maart 2015), zoals educatief materiaal of brochures.

Voor de nieuwigheden geneesmiddelen van februari houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 27 januari op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na die datum gemeld werden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van maart.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 17 februari aangepast.

### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

#### finerenon (Kerendia<sup>®</sup>▼)

**finerenon (Kerendia<sup>®</sup>, hoofdstuk 1.4.2)** is een **niet-steroïdale mineralocorticoïd-receptor-antagonist** die **geïndiceerd** is voor de behandeling van **chronische nierinsufficiëntie (stadium 3 en 4 met albuminurie) bij type 2-diabetes** bij volwassenen (samenvatting van de SKP).

Finerenon behoort tot dezelfde geneesmiddelenklasse als spironolacton en eplerenon, die eveneens mineralocorticoïd-receptor-antagonisten zijn, maar dan steroïdale.

Finerenon werd geëvalueerd versus placebo in twee studies van 2 en 3 jaar bij patiënten met nierinsufficiëntie (stadium 1 tot 4) en type 2-diabetes die behandeld werden met ACE-remmers of sartanen.

De **resultaten** voor de samengestelde primaire eindpunten tonen een **vertraging van de progressie van nierinsufficiëntie** en **minder cardiovasculaire evenementen** met finerenon ten opzichte van de placebo.<sup>1-6</sup>

Finerenon werd **niet vergeleken met een actieve comparator**. Er zijn studies aan de gang bij patiënten zonder diabetes, en in combinatie met empagliflozine versus elk van de moleculen apart. Net zoals de andere mineralocorticoïdantagonisten gaat finerenon vooral gepaard met een **frequent risico op hyperkaliëmie (evenals met een risico op interacties met andere kaliumsparende geneesmiddelen)**, dat opgevolgd moet worden (zie verder).

De **exacte plaats** van finerenon bij de aanpak van chronische nierinsufficiëntie bij diabetespatiënten moet nog **bepaald worden, vooral ten opzichte van de gliflozines**.

NEJM J Watch merkt op dat finerenon een **duur geneesmiddel** is, en dat het interessant zou zijn om te weten of spironolacton, dat veel goedkoper is, dezelfde voordelen kan bieden.<sup>5,7</sup>

In één van onze volgende Folia's zullen we dieper ingaan op de verschillende publicaties over deze nieuwe moleculen.

Finerenon wordt onder bepaalde voorwaarden terugbetaald in b! voor chronische nierinsufficiëntie (stadium 3 of 4 met albuminurie) bij patiënten met type 2-diabetes.

## Veiligheid

- Contra-indicaties
  - Ziekte van Addison
- Ongewenste effecten
  - Zeer vaak ( $\geq 10\%$ ): hyperkaliëmie. In de studies was de frequentie van hyperkaliëmie in de finerenon-groepen dubbel zo hoog als in de placebo-groepen.
  - Vaak (1-10%): hyponatriëmie, hypotensie (licht tot matig), pruritis, daling van de GFR.
- Zwangerschap en borstvoeding
  - Wegens gebrek aan gegevens, moet volgens de SKP het gebruik tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding vermeden worden. Er moet een doeltreffende vorm van anticonceptie gebruikt worden.
- Interacties
  - Stijging van de kaliëmie bij combinatie met kaliumsupplementen of andere kaliumsparende geneesmiddelen (zoals NSAID's, trimethoprim (co-trimoxazol), heparine, ACE-remmers en sartanen) (zie Intro.6.2.7. Hyperkaliëmie).
  - Finerenon is een substraat van CYP3A4, waardoor het risico bestaat op interacties met CYP3A4-inhibitoren (let op voor het risico op hyperkaliëmie), en CYP3A4-inductoren (zie Tabel Ic. in Intro.6.3.). Volgens de SKP is het gelijktijdige gebruik van krachtige CYP3A4-inhibitoren gecontra-indiceerd, moet het gelijktijdige gebruik van krachtige en matige CYP3A4-inductoren vermeden worden, en is voorzichtigheid geboden (controle van de kaliumspiegel) bij gelijktijdig gebruik van matige en zwakke CYP3A4-inhibitoren.
- Bijzondere voorzorgsmaatregelen
  - Kaliëmie :
    - Finerenon mag niet *opgestart* worden als de kaliumspiegel hoger is dan 5 mmol/L.
    - De kaliumspiegel moet voor en tijdens de behandeling gecontroleerd worden om na te gaan of stopzetting van de behandeling of aanpassing van de dosis vereist is (zie SKP).
    - We herinneren eraan dat de vereisten voor een correcte bepaling van de kaliëmie in de ambulante praktijk moeilijk na te komen zijn, waardoor de resultaten weinig betrouwbaar kunnen zijn.
  - Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)
    - Finerenon mag niet *opgestart* worden als de eGFR lager is dan 25 ml/min./1,73m<sup>2</sup>.
    - De eGFR moet voor en tijdens de behandeling gemeten worden. De behandeling moet stopgezet worden als de eGFR lager is dan 15 ml/min./1,73m<sup>2</sup>.
    - Nvdr: de indicatie van finerenon omvat nierinsufficiëntie van stadium 4 (eGFR tussen 15 en 29 ml/min./1,73m<sup>2</sup>). Opstarten van finerenon wordt afgeraden als de eGFR lager is dan 25 ml/min./1,73m<sup>2</sup>. Als we de SKP volgen, mag finerenon in stadium 4 alleen opgestart worden als de eGFR tussen 25 en 29 ml/min./1,73m<sup>2</sup> is.
  - Bij ernstig leverfalen wordt opstarten van de behandeling afgeraden.<sup>8,9</sup>

## Dosering :

- Startdosering bij een eGFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>: 10 mg 1 keer per dag.
- Na 4 weken te verhogen naar 20 mg 1 keer per dag als de kaliëmie  $\leq 4,8$  mmol/L en de eGFR stabiel is.

**Kostprijs:** € 224,74 voor een behandeling van 3 maanden, terugbetaald in b !

## cytarabine + daunorubicine liposomaal (Vyxeos Liposomal®)

**Cytarabine en daunorubicine zijn beschikbaar als vaste associatie in liposomale vorm (Vyxeos Liposomal®**, hoofdstuk 13.1.6., weesgeneesmiddel, gebruik in het ziekenhuis, intraveneuze toediening) met als indicatie de behandeling van **acute myeloïde leukemie** als gevolg van een behandeling of een myelodysplastisch syndroom bij volwassenen (samenvatting van de SKP). Met de liposomale vorm kan de perfusieduur gevoelig ingekort worden, en houdt de werkzaamheid mogelijk langer aan. Vergeleken met toediening van beide moleculen in de klassieke vorm, lijkt de liposomale associatie **de overleving met enkele maanden te verlengen**. Het profiel van de ongewenste effecten is vergelijkbaar, maar de liposomale associatie lijkt gepaard te gaan met een **hoger risico op langdurige neutropenie en ernstige infecties**. Gastro-intestinale ongewenste effecten lijken daarentegen minder vaak voor te komen.<sup>1-3</sup>

**Kostprijs:** € 5512, niet terugbetaald op 1 februari 2023.

## Nieuwigheden in de eerste lijn

### nystatine zalf en vaginale tabletten (Skandrya®)

**Er werd een nieuwe toedieningsvorm van nystatine** op de markt gebracht **in de vorm van zalf voor extern cutaan gebruik + vaginale tabletten, samen in eenzelfde verpakking (Skandrya®**, hoofdstuk 6.1.1) met als indicatie de behandeling van **vulvovaginale candidose** bij volwassenen (samenvatting van de SKP). De twee toedieningswegen worden tegelijkertijd gebruikt om de candidose te behandelen. Nystatine bestond al in de vorm van een suspensie voor oraal gebruik voor de behandeling van orale en intestinale candidose.

#### Opmerking van het BCFI

Nystatine is werkzaam tegen Candida. We vonden geen klinische studies met nystatine voor de behandeling van vulvovaginale candidose. Het is bijgevolg niet mogelijk om de plaats ervan te bepalen ten opzichte van de azoolderivaten. Volgens de BAPCOC-aanbeveling worden azoolderivaten aanbevolen in deze indicatie. Deze aanbeveling houdt geen rekening met de beschikbaarheid van de nieuwe vorm van nystatine.

#### Veiligheid

- Ongewenste effecten
  - Ongewenste effecten komen weinig voor en bestaan uit plaatselijke reacties zoals irritatie, branderigheid en jeuk.
- Zwangerschap en borstvoeding
  - Volgens onze bronnen zijn de gegevens over het gebruik van nystatine tijdens de zwangerschap geruststellend. Gebruik tijdens de zwangerschap is mogelijk: nystatine wordt nagenoeg niet geabsorbeerd, ongeacht de wijze van toediening.
- Bijzondere voorzorgsmaatregelen
  - De hulpstoffen in de nystatine-zalf kunnen het rubber van condooms en pessaria aantasten.<sup>1</sup>

#### Dosering (SKP)

- Zalf (extern cutaan gebruik): 1 toepassing 2 keer per dag gedurende 2 (tot 4) weken, en
- Vaginale tabletten: 2 tabletten eenmaal per dag gedurende 3 dagen of 1 tablet eenmaal per dag gedurende 6 dagen

**Kostprijs:** € 12,80, niet terugbetaald op 1 februari 2023

## Nieuwe indicaties

### 15-valent vaccin tegen pneumokokken (Vaxneuvance®▼)

Het **15-valent geconjugiseerd polysaccharidevaccin tegen pneumokokken (PCV15)** is nu ook **bij kinderen en adolescenten van 6 weken tot 18 jaar geïndiceerd** voor de actieve immunisatie tegen invasieve infecties, pneumonie en acute middenoorontsteking veroorzaakt door pneumokokken (samenvatting van de SKP).

Deze **uitbreiding van de indicatie is gebaseerd op immunogeniciteitsstudies** bij gezonde zuigelingen, kinderen en adolescenten.

De toegepaste vaccinatieschema's varieerden van 1 tot 4 toe te dienen dosissen, in functie van de leeftijd.

In vergelijking met het 13-valent vaccin (PCV13), toonde PCV15 vergelijkbare responspercentages voor wat betreft specifieke IgG-concentraties tegen de gemeenschappelijke serotypes en hogere responspercentages voor de 2 bijkomende serotypes.

Het veiligheidsprofiel is dat van de vaccins.

PCV15 werd **niet geëvalueerd op klinische eindpunten**. Het EMA vermeldt in haar evaluatierapport in verband met deze indicatie-uitbreiding dat de noodzakelijke immuunrespons om in de praktijk bescherming te verkrijgen niet gekend is, noch voor pneumonie en acute middenoorontsteking veroorzaakt door pneumokokken, noch voor invasieve infecties met de 2 bijkomende serotypes. Daarom wordt aan de registratiehouder gevraagd **bijkomende post-marketingstudies naar werkzaamheid uit te voeren**.<sup>1</sup>

Volgend op de indicatie-uitbreiding van PCV15 publiceerde de **Hoge Gezondheidsraad (HGR)** op 30/01/'23 een **herzien advies over pneumokokkenvaccinatie van kinderen en adolescenten**: Advies 9746. De HGR besluit dat op dit ogenblik **PCV13 en PCV15 gelijkwaardige opties** zijn voor de basisvaccinatie van zuigelingen en kinderen tegen pneumokokken. Preventie van invasieve pneumokokkeninfecties bij jonge kinderen is voor de HGR het belangrijkste doel van de basisvaccinatie. Serotype 19A, aanwezig in PCV13 én in PCV15, is momenteel de belangrijkste oorzaak van invasieve pneumokokkeninfecties bij kinderen < 2 jaar, met daarnaast ook een belangrijk aandeel van serotypes die noch in PCV13, noch in PCV15 aanwezig zijn<sup>2</sup>. We komen binnenkort in de Folia terug op dit advies.

Op dit moment wordt enkel het 13-valent vaccin gratis ter beschikking gesteld door de Gemeenschappen voor de basisvaccinatie van jonge kinderen (zie Tabel 12a in het Repertorium, situatie op 1 februari 2023).

#### **Dosering** : intramusculaire injectie

- Basisschema voor primovaccinatie bij kinderen van 6 weken tot 2 jaar: 1<sup>e</sup> dosis tussen 6 en 12 weken, 2<sup>e</sup> dosis 8 weken later, herhalingsinenting tussen 11 en 15 maanden.
- Inhaalvaccinatieschema's
  - Kinderen van 7 tot 11 maanden: 2 doses met een interval van 4 weken, herhalingsinenting na de leeftijd van 12 maanden (minimum 2 maanden na de 2<sup>e</sup> dosis)
  - Kinderen van 12 maanden tot 2 jaar: 2 doses met een interval van 2 maanden
  - Kinderen en volwassenen van 2 tot 17 jaar: 1 dosis.<sup>3</sup>

Kostprijs: 74,55€ (niet terugbetaald op 1 februari 2023)

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

Worden hier vermeld:

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

De tijdelijke onbeschikbaarheden 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.

### acarbose (Glucobay®)

Acarbose wordt niet meer gecommmercialiseerd. Hierdoor zijn er geen inhibitoren van de  $\alpha$ -glucosidasen meer beschikbaar in België. Acarbose werd nog zelden gebruikt voor de behandeling van type 2-diabetes, gezien het geringe effect op glykemiecontrole en de slechte tolerantie. Zie 5.1. Diabetes voor andere behandelingsopties.

### acebutolol (Sectral®)

Acebutolol wordt niet meer gecommmercialiseerd. Het was een cardioselectieve, lipofiele bèta-blokker met intrinsieke sympathicomimetische activiteit (ISA) met als indicaties hypertensie, angor en aritmie. Er zijn geen bèta-blokkers met ISA voor systemisch gebruik meer beschikbaar in België. Het theoretische voordeel van deze intrinsieke sympathicomimetische activiteit is nooit duidelijk bewezen in klinische studies. Er bestaat geen andere bèta-blokker met exact dezelfde eigenschappen. Bisoprolol, metoprolol en nebivolol zijn zowel cardioselectief als lipofiel. Zie ook 1.5. Bèta-blokkers voor andere bètablokkers voor de behandeling van hypertensie, angor en aritmie.

### amoxicilline + clavulaanzuur 125 mg + 31,25 mg/5ml

De specialiteit AmoclaneEG® siroop 125 mg + 31,25 mg/5ml wordt niet meer gecommmercialiseerd. De andere specialiteiten onder de vorm van siroop met dezelfde dosering zijn tijdelijk onbeschikbaar, volgens de firma's tot mei-juli 2023.

Momenteel is er slechts één specialiteit met een dosering van 250 mg + 62,5 mg/5ml beschikbaar; ook de andere specialiteiten met deze hogere dosering zijn minstens tot april tijdelijk onbeschikbaar.

De **beschikbaarheid van amoxicilline + clavulaanzuur onder de vorm van siroop** voor kinderen is dus in de praktijk **zeer beperkt**.

De associatie van amoxicilline + clavulaanzuur kan volgens BAPCOC voorgesteld worden wanneer voor de behandeling van acute rinosinusitis of acute middenoorontsteking bij kinderen een antibioticum noodzakelijk is en indien na 2-3 dagen behandeling met amoxicilline-monotherapie geen beterschap optreedt. In dat geval moet een monopreparaat van amoxicilline aan de behandeling toegevoegd worden, aangezien de dosis amoxicilline in de in België beschikbare associatiepreparaten van amoxicilline + clavulaanzuur te laag is om werkzaam te zijn tegen de pneumokok. De associatie kan ook gebruikt worden bij de behandeling van bijtwenden.

In de context van het algemene tekort aan geneesmiddelen, moet het gebruik van antibiotica voorbehouden worden voor de situaties waarin ze werkelijk noodzakelijk zijn. Zie ook Folia januari 2023.

### busulfan voor i.v. infusie (Busilvex®)

Busulfan voor intraveneuze infusie wordt niet meer gecommmercialiseerd. Het werd gebruikt als voorbereidende behandeling voor hematopoëtische stamceltransplantatie.

### deoxycholzuur (Belkya®)

Deoxycholzuur wordt niet meer gecommmercialiseerd. Het werd voor esthetische doeleinden gebruikt via subcutane injectie voor de behandeling van overtollig vet ter hoogte van de onderkin. De risicobatenverhouding ervan was betwistbaar.

## tetracosactide (Synacthen®)

Tetracosactide, een synthetisch polypeptide dat de activiteit van ACTH gedeeltelijk nabootst, wordt niet meer gecommmercialiseerd. Het werd gebruikt voor diagnostische doeleinden. Er bestaan geen natuurlijke of synthetische vormen van ACTH meer die als geneesmiddel geregistreerd zijn.

## Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, laatst geraadpleegd op 1 februari 2023
- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, laatst geraadpleegd op 1 februari 2023
- Martindale, The Complete Drug Reference, laatst geraadpleegd op 1 februari 2023
- Bijwerkingencentrum Lareb (Nederland). <https://www.lareb.nl/mvm-kennis>, laatst geraadpleegd op 1 februari 2023
- Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e uitgave, elektronische versie), laatst geraadpleegd op 1 februari 2023
- CRAT. <https://www.lecrat.fr/>, laatst geraadpleegd op 1 februari 2023

## Specifieke bronnen

### finerenon

- 1 Bakris G.L et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. N. Engl J Med. October 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2025845
- 2 Filippatos G et al. Finerenone Reduces Onset of Atrial Fibrillation in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes, Journal of the American College of Cardiology 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.079>
- 3 Édito Kelly Young Finerenone Lowered Atrial Fibrillation/Flutter Risk in Patients with Diabetes, CKD. NEJM J Watch May 19,2021.
- 4 Pitt B et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. N Engl J Med 2021 Aug 28; [e-pub]. ( <https://doi.org/10.156/NEJMoa2110956> )

### cytarabine + daunorubicine liposomal

- 1 Vyxeos® – Samenvatting van de productkenmerken
- 2 Med Lett Drugs Ther. 2018 Mar 26;60(1543):e56
- 3 Daunorubicine + cytarabine sous forme liposomale - Vyxeos liposomal°. Leucémies aiguës myéloïdes : gain de survie, mais surcroît d'infections mortelles. Rev Prescrire 2020 ; 40 (436) : 100-101

## Vaccin tegen pneumokokken

- 1 Vaxneuvance®-Extension of indication variation assessment report EMA 15 septembre 2022
- 2 CSS Avis 9746 – Vaccination de l'enfant et de l'adolescent contre le pneumocoque. Janvier 2023
- 3 Vaxneuvance®-Samenvatting van de productkenmerken

## Nystatine zalf en vaginale tabletten

- 1 Skandya®-Samenvatting van de productkenmerken

## 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.