

Folia Pharmacotherapeutica juni 2023

Nieuwigheden geneesmiddelen juni 2023**Nieuwigheden in de eerste lijn**

- norgestimaat + ethinylestradiol (Cibel®): anticonceptie voor vrouwen

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- imlifidase (Idefirix®▼): preventieve desensibilisatie voorafgaand aan niertransplantatie
- lumasiran (Oxlumo®▼): primaire hyperoxalurie type 1

Nieuwigheden in de oncologie

- trastuzumab deruxtecan (Enhertu®▼▼): borst- en maagkanker

Homeopathische geneesmiddelen

- Calmedoron®: inslaapproblemen en zenuwachtigheid

Terug op de markt

- disulfiram: grondstof beschikbaar voor magistrale bereiding
- propranolol met gereguleerde afgifte 80 mg (Propranolol Teva®): angor, hypertensie, migraineprofylaxe en essentiële tremor

Nieuwe indicaties

- upadacitinib (Rinvoq®▼▼🔥🔥): ziekte van Crohn

Stopzettingen van commercialisatie

- codeïne siroop 4,5 mg/5 ml (Bronchosedal Codeïne®)
- tipranavir (Aptivus®)

Onderbrekingen van commercialisatie

- buprenorfine oplossing voor injectie (Temgesic® inj.)

▼: geneesmiddelen onderworpen aan aanvullende monitoring en waarvoor het melden van ongewenste effecten 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.

🔥🔥: contra-indicatie of dosisverlaging in het geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 en 15 ml/min).

🔥🔥: contra-indicatie of dosisverlaging reeds bij matige nierinsufficiëntie (dus vanaf creatinineklaring van 60 ml/min of lager), of bij nierinsufficiëntie zonder verdere vermelding van de ernst.

Voor de nieuwigheden geneesmiddelen van juni houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 2 juni op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen opgenomen worden in de Weekly Folia van juli.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 23 juni aangepast.

Nieuwigheden in de eerste lijn**norgestimaat + ethinylestradiol (Cibel®)**

De specialiteit **Cibel®** (hoofdstuk 6.2.1.1) is een monofasische oestroprogestagene associatie van de tweede generatie die een combinatie bevat van **ethinylestradiol** in een dosering van **35µg** en **norgestimaat**, een progestageen van de tweede generatie. Deze combinatie was vroeger gedurende jaren op de markt in België onder een andere merknaam (Cilest®).

Ze heeft als indicatie **anticonceptie bij vrouwen** (synthese van de SKP).

Het veiligheidsprofiel is dat van oestroprogestagene associaties.¹

Alle oestroprogestagene associaties verhogen het risico op veneuze trombo-embolie, maar volgens meerdere studies en een evaluatie van het EMA is het risico lager met combinaties van de tweede generatie (die levonorgestrel of norgestimaat bevatten) dan met progestativa van de derde en vierde generatie (zie Folia december 2020 en checklist voor de voorschrijvers).^{2,3}

Volgens de richtlijn van het NHG kan deze associatie een tweede keuze zijn na de associatie van ethinylestradiol + levonorgestrel.³

Commentaar van het BCFI

De associatie ethinylestradiol + norgestimaat is een andere, maar dure, optie voor vrouwen die een combinatiepil wensen. Het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar met dat van associaties die levonorgestrel bevatten, de oestroprogestagene associaties met het **laagste risico van veneuze trombo-embolie**.

Dosering: 1 tablet per dag gedurende 21 dagen, gevolgd door een pauze van 7 dagen ('21 + 7'-schema)

Kostprijs: €77,31 voor een behandeling van 13 maanden, terugbetaald in J

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

imlifidase (Idefirix®▼)

Imlifidase (Idefirix®▼, hoofdstuk 12.3.1.5., weesgeneesmiddel, oplossing voor perfusie, ziekenhuisgebruik) heeft als indicatie de **desensibilisatie** van volwassen, sterk gesensibiliseerde patiënten **ter voorbereiding van een niertransplantatie**, bij wie de kruisproef met een beschikbare donornier van een overleden donor positief is (synthese van de SKP).¹

Het heeft een voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen gekregen

Kostprijs: € 146.434, terugbetaald in a!

lumasiran (Oxlumo®▼)

Lumasiran (Oxlumo▼, hoofdstuk 20.3, weesgeneesmiddel, ziekenhuisgebruik, oplossing voor subcutane injectie) is een **klein interfererend RNA** met als indicatie de behandeling van **primaire hyperoxalurie type 1** (synthese van de SKP).

Hyperoxalurie leidt tot de vorming van nierstenen, gestoorde nierfunctie en systemische oxalose (aantasting van het bot, de ogen, het hart, de arteriën en de perifere zenuwen).¹

Lumasiran lijkt **de concentratie van oxalaten te verlagen**, maar er zijn **geen gegevens** over het **effect ervan op langere termijn**, en met name op de preventie van nierinsufficiëntie of systemische oxalose. Het is niet vergeleken met andere behandelingen.^{2,3}



Veiligheid

Ongewenste effecten

- Zeer vaak ($\geq 10\%$): buikpijn en reactie op de injectieplaats.

Zwangerschap en borstvoeding

- Volgens de SKP is gebruik tijdens de zwangerschap mogelijk als de risico-batenverhouding positief is. Uit dierstudies is geen risico gebleken, maar er zijn geen gegevens bij de mens.
- Toediening tijdens de periode van borstvoeding wordt afgeraden.

Bijzondere voorzorgsmaatregelen

- Voorzichtigheid in het geval van matige of ernstige leverinsufficiëntie.
- In het geval van ernstige of terminale nierinsufficiëntie moet gelet worden op tekenen of klachten van metabole acidose.²

Dosering: een dosis per maand gedurende 3 maanden, daarna een dosis om de 3 maanden (zie SKP)

Kostprijs: € 50.565, terugbetaald in a!

Nieuwigheden in de oncologie

trastuzumab deruxtecan (Enhertu[®] ▼ ▼)

Trastuzumab deruxtecan (Enhertu[®] ▼ ▼, hoofdstuk 13.2.1, ziekenhuisgebruik, oplossing voor intraveneus infuus) is een associatie van een **monoklonaal antilichaam** (trastuzumab, dat gericht is tegen de HER-2-receptor) en een **cytostaticum** (deruxtecan, een topo-isomerase 1-inhibitor). Trastuzumab was al beschikbaar, alleen of in combinatie met een cytostaticum (emtansine). Deze associatie heeft als indicatie de behandeling in monotherapie van **bepaalde vormen van gevorderde of gemetastaseerde borstkanker** en **gevorderde maagkanker** (synthese van de SKP). Trastuzumab deruxtecan heeft een voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen gekregen.

Het gaat gepaard met een risico van interstitieel longlijden en inflammatoire longziekte (waaronder fatale gevallen), ernstige neutropenie en een verlaging van de cardiale ejectiefractie. Het veiligheidsprofiel is dat van trastuzumab en van topo-isomerase 1-inhibitoren.¹⁻⁵

Er is materiaal voor Risk Minimization Activities (RMA ▼) beschikbaar voor gezondheidszorgbeoefenaars, in het bijzonder ter preventie van interstitieel longlijden en van fouten door verwarring met trastuzumab en trastuzumab emtansine.

Kostprijs: €1.696 voor een flacon, terugbetaald in a! vanaf 1 juli 2023.

Homeopathische geneesmiddelen

Calmedoron[®]

Calmedoron[®] (hoofdstuk 20.4) is een **homeopathisch** geneesmiddel met als indicatie de verlichting van **inslaapproblemen** en **zenuwachtigheid** (synthese van de SKP).¹

Momenteel is er **geen enkel geldig bewijs** dat homeopathische geneesmiddelen beter zouden werken dan een placebo [zie Folia november 2010 en Folia januari 2018]. De vereisten voor werkzaamheid en veiligheid voor de goedkeuring van een homeopathisch geneesmiddel zijn veel beperkter dan voor klassieke geneesmiddelen.

De **aanpak van slapeloosheid** is in de eerste plaats **niet-medicamenteus**, zeker bij kinderen (zie Folia juni 2019).

Kostprijs: €10,99 voor 10 g

Terug op de markt

disulfiram

In april lieten we weten dat Antabuse® uit de markt was genomen. Deze specialiteit wordt gebruikt bij personen met alcoholafhankelijkheid. Volgens een persbericht van het APB is **disulfiram opnieuw beschikbaar als grondstof**. Het probleem dat leidde tot de terugtrekking van de specialiteit, namelijk de aanwezigheid van onzuiverheden (NDEA), lijkt zich niet te stellen voor de grondstof.

Apothekers bestellen best **rechtstreeks bij de leverancier**. Het lijkt erop dat nog niet alle groothandels over een voorraad beschikken.

De startdosis is 200 tot 400 mg 2 x p.d. gedurende 2 à 3 dagen, gevolgd door 100 tot 200 mg 1 x p.d.

Magistrale bereiding:

Rp/Disulfiram x mg pf 1 gelule

dt x gelules (maximum 60 gelules om recht te hebben op terugbetaling).

Kostprijs: 36,26€ voor 60 gelules (remgeld voor de patiënt: 7,38€, of 1,92€ voor patiënten met verhoogde tegemoetkoming)




propranolol met gereguleerde afgifte 80 mg (Propranolol Teva®)

Propranolol met gereguleerde afgifte **80 mg** is **opnieuw beschikbaar**.

Het heeft als indicatie angina pectoris, hypertensie, migraineprofylaxe en essentiële tremor. Propranolol tabletten (normale of gereguleerde afgifte) zijn ook verkrijgbaar in doseringen van 10, 40 en 160 mg, met bijkomende indicaties (zie hoofdstuk 1.5. en SKP's).

Nieuwe indicaties

upadacitinib (Rinvoq®)

De JAK-remmer **upadacitinib** (Rinvoq®) hoofdstuk 12.3.2.5, oraal gebruik), heeft **nu ook als indicatie** de behandeling van volwassen patiënten met **matige tot ernstige** actieve **ziekte van Crohn** die onvoldoende reageerden op, of intolerant waren voor een conventionele behandeling of een biologisch geneesmiddel (samenvatting van de SKP). Het had al reumatoïde artritis, artritis psoriatica, axiale spondyloartritis, atopische dermatitis en colitis ulcerosa als indicaties.¹

Bij volwassenen met matige tot ernstige ziekte van Crohn bij wie minstens één conventionele behandeling of biologisch geneesmiddel faalde, bleek upadacitinib **werkzamer dan placebo** voor het bereiken van **klinische en endoscopische remissie** na 12 en 52 weken.

De veiligheidsgegevens voor upadacitinib bij de ziekte van Crohn zijn vergelijkbaar met die voor de andere indicaties.^{2,3}

Deze resultaten moeten worden afgewogen tegen de **potentieel ernstige ongewenste effecten** van de JAK-remmers (zie hoofdstuk 12.3.2.5 en Folia december 2022).

Er is materiaal voor Risk Minimization Activities (RMA ) beschikbaar voor de zorgverleners.

Werkzaamheid

- Upadacitinib werd in 2 onderzoeken geëvalueerd als inductiebehandeling (U-EXCEL en U-EXCEED) en in één onderzoek als onderhoudsbehandeling (U-ENDURE).
- De 2 inductie-onderzoeken includeerden 1021 volwassen patiënten (18-75 jaar) met matige tot ernstige ziekte van Crohn die niet reageerden op minstens één conventionele behandeling of biologisch geneesmiddel. Gelijktijdig gebruik van corticosteroïden (30% van de patiënten) of methotrexaat (15-30% van de patiënten) was toegestaan.
- De primaire eindpunten waren klinische en endoscopische remissie.

- Na 12 weken behandeling trad klinische en endoscopische remissie vaker op bij de patiënten die upadacitinib 45 mg kregen, ten opzichte van de placebogroep (statistisch significante resultaten).
 - Klinische remissie: 49,5% vs 29,1% (U-EXCEL) en 38,9% vs 21,1% (U-EXCEED)
 - Endoscopische remissie: 45,5% vs 13,1% (U-EXCEL) en 34,6% vs 3,5% (U-EXCEED).
- Patiënten die reageerden op inductietherapie werden gerandomiseerd naar upadacitinib 15 mg, 30 mg of placebo gedurende 52 weken (U-ENDURE studie).
- Na 52 weken trad klinische en endoscopische remissie vaker op bij de patiënten die upadacitinib 15 mg of 30 mg kregen, ten opzichte van de placebogroep (statistisch significante resultaten).
 - Klinische remissie: 37,3% vs 47,6% vs 15,1%
 - Endoscopische remissie: 27,6% vs 40,1% vs 7,3%
- De gerapporteerde ongewenste effecten waren dosisafhankelijk en kwamen overeen met het bekende veiligheidsprofiel voor upadacitinib.^{2,3}

Dosering: 45 mg 1 x p.d. gedurende 12 weken, gevolgd door 15 tot 30 mg 1 x p.d. afhankelijk van de kenmerken van de patiënt (zie SKP)

Kostprijs: € 2.626,65 tot € 4.282,63 voor een behandeling van 3 maanden, afhankelijk van de dosering, niet terugbetaald voor de indicatie ziekte van Crohn op 1 juni 2023.

Stopzettingen van commercialisatie

In deze rubriek worden de definitieve stopzettingen van commercialisatie vermeld. De betrokken specialiteiten worden niet meer vermeld in het Repertorium.

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


codeïne siroop 4,5 mg/5 ml (Bronchosedal Codeïne®)


De siroop met een dosis codeïne van 4,5 mg/5 ml, gebruikt als antitussivum, wordt niet meer gecommmercialiseerd. Andere specialiteiten met een andere dosering blijven beschikbaar.

tipranavir (Aptivus®)

Tipranavir, gebruikt bij HIV, wordt niet meer gecommmercialiseerd. Andere protease-inhibitoren zijn beschikbaar.

Onderbrekingen van commercialisatie (langdurige onbeschikbaarheden)

In deze rubriek worden de onderbrekingen van commercialisatie vermeld met een voorziene duur van meer dan 1 jaar (langdurige onbeschikbaarheden). Deze onderbrekingen van commercialisatie worden in het Repertorium aangeduid met volgend symbool: 

De tijdelijke onbeschikbaarheden (met een voorziene duur van minder dan 1 jaar) worden hier niet opgenomen; zij worden in het repertorium aangeduid met volgend symbool: 

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

buprenorfine oplossing voor injectie (Temgesic® inj.)

De commercialisatie van **buprenorfine oplossing voor injectie, gebruikt bij matige tot ernstige pijn**, wordt onderbroken. Sublinguale en transdermale vormen van buprenorfine of andere injecteerbare opioïden zijn beschikbaar: methadon, morfine parenteraal, oxycodon, pethidine en tramadol.

Dit is niet van toepassing voor de specialiteiten met verlengde afgifte die gebruikt worden bij de aanpak

van opioïdafhankelijkheid.

Bronnen

Naast de algemene bronnen die systematisch geraadpleegd worden door het BCFI (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), werden de volgende bronnen geraadpleegd voor het opstellen van de artikelen 'Nieuwe geneesmiddelen': SKP en evaluatiedossier van het EMA (EPAR) van het product, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

Specifieke bronnen

norgestimaat + ethinylestradiol

- 1 Cibel®-Samenvatting van de productkenmerken
- 2 FSRH Guideline-Combined Hormonal Contraception. January 2019 (updated November 2020)
- 3 NHG-Standaard Anticonceptie mei 2020 (updated april 2023)

Calmedoron

- 1 Calmedoron®- Samenvatting van de productkenmerken

Upadacitinib

- 1 Rinvoq® Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 2 Rinvoq® Assessment repor EMA, february 2023
- 3 N Engl J Med 2023;388:1966-80. DOI:10.1056/NEJMoa2212728

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.