

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA NOVEMBER
2023

Nieuwigheden geneesmiddelen november 2023

Nieuwigheden in de eerste lijn

- bibrocathol oogzalf (Bibrocathol-POS®): chronische blefaritis

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- kaliumcitraat + kaliumwaterstofcarbonaat (Sibnayaal®) : distale renale tubulaire acidose
 - deucravacitinib (Sotyktu®▼) : plaque-psoriasis
 - ravulizumab (Ultomiris®▼) :
- Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie
 - Atypisch hemolytisch-uremisch syndroom
 - Gegeneraliseerde myasthenia gravis
 - Neuromyelitis optica-spectrumstoornis

Nieuwigheden in de oncologie

- relugolix (Orgovyx®▼) : prostaatkanker
- tafasitamab (Minjuvi®▼) : diffuus grootcellig B-cellymfoom
- tebentafusp (Kimmtrak®▼) : uveamelanoom

Terug op de markt

- erythromycine + benzoylperoxide gel (Benzadermine®): acné

Terugbetalingen

- nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®▼)
- vaccin tegen zona (Shingrix®)

Stopzettingen van commercialisatie

- boorzuur (Boorzuurvaseline®)
- baloxavir (Xofluza®)
- efavirenz (Stocrin®)
- hydrocortison inj. 500 mg (Solu-Cortef® 500 mg)
- Klean-Prep®
- mizolastine (Mizollen®)

▼: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (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 deze maand houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 27 oktober 2023 op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van december.

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

Nieuwigheden in de eerste lijn

bibrocathol oogzalf (Bibrocathol-POS®)

Bibrocathol oogzalf (Bibrocathol-POS®, hoofdstuk 16.1.1) is een bismut bevattende zalf met als indicatie de behandeling van **chronische blefaritis** die geen antibiotica vereist (synthese van de SKP). Het middel werd vroeger reeds gecommercialiseerd onder een andere naam (Keraform®). De SKP vermeldt 2 studies waaruit blijkt dat bibrocathol werkzaam is op een samengesteld eindpunt van symptomen van blefaritis (een afname met 2 tot 3 punten op een schaal van 16 tot 20 punten vergeleken met placebo). Er is zelden sprake van ongewenste effecten; het gaat dan voornamelijk over lokale reacties zoals irritatie of allergie.¹

Dosering

- Volwassenen: 3 tot 5 keer per dag 0,5 cm zalf aanbrengen
- Adolescenten en kinderen vanaf 6 jaar: 3 keer per dag 0,5 cm zalf aanbrengen

Kostprijs: € 14,96 voor een tube van 5 g, niet terugbetaald op 1 november 2023.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

kaliumcitraat + kaliumwaterstofcarbonaat (Sibnaya®)

De associatie van **kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat met verlengde afgifte** (Sibnaya® , hoofdstuk 20.3, oraal) heeft als indicatie de **behandeling van distale renale tubulaire acidose** (een zeldzame, genetische of verworven aandoening van de niertubuli) bij volwassenen. Het gaat voornamelijk gepaard met een risico van hyperkaliëmie en moet met enige voorzichtigheid worden gebruikt in het geval van gastro-intestinale aandoeningen of nierfunctiestoornissen met een GFR tussen 45 en 59 ml/min/1,73m². Het middel is gecontra-indiceerd in geval van hyperkaliëmie of een GFR ≤ 44 ml/min/1,73m².¹

Kostprijs: € 156,48 (8 mEq) en € 449,05 (24 mEq) voor een behandeling van een maand, niet terugbetaald op 1 november 2023.

deucravacitinib (Sotyktu®▼)

Deucravacitinib (Sotyktu®▼, hoofdstuk 12.3.2.5.1, oraal) is een inhibitor van Januskinasen (TYK2) met als indicatie **matige tot ernstige plaque-psoriasis bij volwassenen** (synthese van de SKP). Volgens *NICE*¹ en een *Cochrane Review*² van 2023 lijkt de werkzaamheid van deucravacitinib beter dan die van sommige andere niet-biologische behandelingen met orale toediening (apremilast, dimethylfumaraat). Uit indirecte vergelijkingen blijkt een lagere of vergelijkbare werkzaamheid dan die van bepaalde biologische geneesmiddelen met intraveneuze of subcutane toediening (infliximab, anti-IL17 en anti-IL23). Deucravacitinib geeft vooral een **risico op infecties en huidaandoeningen en een mogelijk verhoogd risico op kanker (waaronder lymfomen en niet-melanome huidkanker)**.³

Veiligheid

- Contra-indicaties
 - Klinisch belangrijke, actieve infecties
- Ongewenste effecten
 - Het vaakst: rinofaryngitis (19%)
 - Vaak (1-10%): herpes-simplexinfectie, zweren in de mond, acneachtige uitslag en folliculitis, verhoogd CK in het bloed.
 - Een toename van het aantal kankergevallen, cardiovasculaire events en gevallen van trombo-embolie wordt beschreven met de JAK-inhibitoren. Wat deucravacitinib betreft, werden lymfomen en niet-melanome huidkankers en ook cardiovasculaire events gerapporteerd in de studies. Een evaluatie op langere termijn is aan de gang.⁴
- Zwangerschap en borstvoeding

- Bij gebrek aan gegevens wordt het gebruik tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding afgeraden.
- Bijzondere voorzorgen
 - Gebruik wordt afgeraden in geval van een ernstige leverfunctiestoornis.
 - Voordat de behandeling wordt gestart :
 - Tuberculose opsporen en zo nodig behandelen.
 - De vaccinaties controleren en indien nodig aanvullen.
 - De patiënten informeren over het risico op infecties en controleren op tekenen of symptomen die wijzen op infectie?

Dosering: 6 mg, 1 keer p.d.

Kostprijs: € 721,86 voor een maand, terugbetaald in b ! op 1 november 2023.

ravulizumab (Ultomiris®▼)

Ravulizumab (Ultomiris®▼ , hoofdstuk 12.3.2.6.1., intraveneus, voor gebruik in het ziekenhuis) is een monoklonaal antilichaam. Het remt de C5-activiteit van het complement en heeft de volgende indicaties: **paroxismale nachtelijke hemoglobininurie, atypisch hemolytisch-uremisch syndroom, gegeneraliseerde myasthenia gravis en neuromyelitis optica-spectrumstoornis** (synthese van de SKP).

Ravulizumab heeft hetzelfde werkingsmechanisme en dezelfde indicaties als eculizumab. De eliminatietijd is langer, zodat het om de 8 weken kan worden toegediend in plaats van om de 2 weken zoals eculizumab.⁴

Er deden zich **meningokokkeninfecties** voor tijdens de studies. RMA-materiaal (RMA) is beschikbaar voor zorgverleners.

Veiligheid

Contra-indicaties

- Meningokokkeninfectie; patiënten die niet gevaccineerd zijn tegen meningokokken.

Ongewenste effecten

- Ernstige meningokokkeninfecties, gonokokkeninfecties en anafylactische reacties werden beschreven (0,1-1%).
- Zeer vaak (>10%): hoofdpijn, infecties van de bovenste luchtwegen, koorts, gastro-intestinale aandoeningen, artralgie, rugpijn.
- Vaak (1-10%): urineweginfecties, overgevoeligheidsreacties, duizeligheid, huidreacties, spierpijn, infusiegerelateerde reacties.

Zwangerschap en borstvoeding

- Vrouwen moeten effectieve anticonceptie gebruiken of stoppen met borstvoeding geven tot 8 maanden na het einde van de behandeling.

Interacties

- Ravulizumab kan het effect van rituximab verminderen.

Bijzondere voorzorgen

- Voorafgaand aan de start van de behandeling :
 - Minstens 2 weken vooraf vaccineren tegen meningokokken (indien mogelijk tegen de stammen A, C, Y, W135 en B).
 - Nagaan of het vaccinatieschema up-to-date is.
 - Patiënten jonger dan 18 jaar: vaccineren tegen *Haemophilus influenzae* en pneumokokken.
- De patiënten informeren
 - over de tekenen en symptomen van meningokokkeninfectie. Vaccinatie neemt het risico op infectie niet weg.
 - over het risico op een tijdelijke verslechtering van de symptomen van hun ziekte door de vaccinatie.
- Bij het staken van de behandeling moeten voorzorgen worden genomen, afhankelijk van de pathologie (zie SKP)?

Kostprijs: € 4545 tot € 16 666 voor een flacon, afhankelijk van de dosering, terugbetaald in a ! op 1 november 2023.

Nieuwigheden in de oncologie

relugolix (Orgovyx®▼)

Relugolix (Orgovyx®▼, hoofdstuk 5.3.7, oraal, aflevering in het ziekenhuis) is een gonadoreline-antagonist met als indicatie de behandeling van **gevorderde, hormoongevoelige prostaatkanker** (synthese van de SKP).

Degarelix (als subcutane injectie), een andere gonadoreline-antagonist, was reeds op de markt met dezelfde indicatie. Relugolix bestaat ook als associatie met estradiol en norethisteron voor de behandeling van baarmoederfibromen (Ryeqo®▼).

Relugolix (1 orale toediening per dag) werd geëvalueerd in een open-labelstudie versus leuproreline (een driemaandelijke subcutane injectie) bij mannen met gevorderde prostaatkanker. Relugolix had **een betere werkzaamheid dan leuproreline om chemische castratie te bekomen** tot 48 weken. Er was **geen evaluatie op basis van klinische eindpunten**. In deze studie hadden de patiënten onder behandeling met relugolix **minder ernstige ongewenste cardiovasculaire effecten** dan de patiënten onder behandeling met leuproreline (2,9% tegenover 6,2%, HR 0,46; 95% BI, 0,24 tot 0,88).^{1,2} Relugolix werd niet vergeleken met degarelix.

Veiligheid

- Ongewenste effecten
 - Zeer vaak (>12%): opvliegers, musculoskeletale pijn, vermoeidheid, gastro-intestinale aandoeningen.
 - Vaak (1-10%): anemie, gynaecomastie, insomnia, depressie, duizeligheid, hoofdpijn, hypertensie, hyperhidrose, huiduitslag, verminderd libido, gewichtstoename, stijging van de glykemie-, triglyceride- en cholesterolwaarden.
 - Er werden myocardinfarcten gemeld.
- Zwangerschap en borstvoeding
 - Er moet effectieve anticonceptie worden gebruikt tot 2 weken na het stoppen van de behandeling.
- Interacties
 - Relugolix is een P-gp-substraat en een zwakke CYP3A4-inductor.
 - Toediening van relugolix met P-gp-inhibitoren moet worden vermeden (zie Tabel Id. in Inleiding.6.3). Is dat niet mogelijk, dan moet relugolix 6u voor de inhibitor worden genomen.
 - Gelijktijdige toediening met P-gp-inductoren en krachtige CYP3A4-inductoren moet worden vermeden (zie Tabel Ic. en Tabel Id. in Inleiding.6.3). Is dat niet mogelijk, dan moet de dosis relugolix worden verhoogd.
- Bijzondere voorzorgen
 - Voorzichtigheid is geboden in geval van een ernstige nierfunctiestoornis.
 - Controle van de leverfunctie tijdens de behandeling bij vermoeden van een leverfunctiestoornis.
 - Voorzichtigheid is geboden bij cardiovasculaire risicofactoren of risicofactoren voor osteoporose³

Kostprijs: € 169,89 voor een maand, terugbetaald in a ! op 1 november 2023.

tafasitamab (Minjuvi®▼)

Tafasitamab (Minjuvi®▼, hoofdstuk 13.2.1, intraveneus, voor gebruik in het ziekenhuis, weesgeneesmiddel) is een monoklonaal antilichaam dat zich richt op het CD19-antigeen. Het heeft als indicatie de behandeling van bepaalde **diffuus grootcellige B-cellymfomen** (synthese van de SKP).

Tafasitamab geeft een risico van infusiegerelateerde reacties, myelosuppressie, infecties en tumorlysisyndroom (hyperkaliëmie en hyperuricemie met als gevolg misselijkheid en braken, afgenomen urineproductie, spierkrampen, hartritmestoornissen).¹

Kostprijs: € 741 voor een flacon van 200 mg, terugbetaald in a ! op 1 november 2023.

tebentafusp (Kimmtrak®▼)

Tebentafusp (Kimmtrak®▼ , hoofdstuk 13.3.3, intraveneus, voor gebruik in het ziekenhuis, weesgeneesmiddel) is een bispecifiek fusie-eiwit dat de T-cellen laat binden aan de tumorcellen van het uveamelanoom. Het is geïndiceerd voor de behandeling van bepaalde **uveamelanomen** (synthese van de SKP).

Tebentafusp geeft een risico van cytokine release syndroom (koorts, hypotensie, hypoxie, koude rillingen, misselijkheid

en braken, vermoeidheid, hoofdpijn), acute huidreacties en hartritmestoornissen.
Er is RMA-materiaal (RMA) beschikbaar voor zorgverleners.¹

Kostprijs: € 11 754 voor een flacon van 0,5 ml (100 µg), terugbetaald in a ! op 1 november 2023.

Terug op de markt

erythromycine + benzoylperoxyde gel (Benzadermine®)

Het combinatiepreparaat van erythromycine en benzoylperoxyde als gel (Benzadermine®), is terug op de markt. Het heeft als indicatie de **behandeling van acné** (synthese van de SKP).¹ Is behandeling met antibiotica aangewezen, dan is de **eerste keuze** voor de **aanpak van acné** volgens BAPCOC **clindamycine 1%**. Erythromycine (2%) magistraal is een alternatief. Associaties **verhogen het risico van ongewenste effecten** en **de mogelijkheden van dosisaanpassing zijn beperkter**.

Terugbetalingen

nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®▼)

Het antivirale geneesmiddel **nirmatrelvir+ritonavir** (Paxlovid®▼, hoofdstuk 11.4.7.) wordt sinds 01/11/2023 terugbetaald in categorie **bij bepaalde volwassenen met COVID-19 in de ambulante zorg**. Het gaat om volwassenen die een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 (zie verder onder “rechthebbenden”) en voldoen aan de volgende criteria: (1) er zijn symptomen die kunnen wijzen op een COVID-19-infectie, en dit sinds minder dan 5 dagen, (2) de diagnose van COVID-19 (PCR-test of antigeentest) is bevestigd, (3) er is geen zuurstofnood **én** (4) de persoon wordt niet behandeld met geneesmiddelen waarvan volgens de SKP gelijktijdige behandeling met Paxlovid® is gecontra-indiceerd (het gaat om een aantal CYP3A4-substraten waaronder amiodaron, carbamazepine, oxycodon, rivaroxaban,... en CYP3A4-inductoren waaronder carbamazepine, rifampicine, Sint-Jans-kruid,... zie SKP > rubriek “Contra-indicaties”).

* De “rechthebbenden” zijn: (1) personen \geq 65 jaar met minstens 1 van de gespecificeerde co-morbiditeiten, (2) personen met ernstige immuunstoornissen en (3) personen met COPD of hartfalen. Voor details: zie de terugbetalingsvoorwaarden: klik op symbool ter hoogte van de specialiteit Paxlovid® in het Repertorium.

Paxlovid® mag worden voorgeschreven door alle artsen en is beschikbaar via de officina-apotheken.

Binnenkort publiceren we een uitgebreider artikel waarin we dieper ingaan op de huidige evidentie met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid van nirmatrelvir+ritonavir.

Kostprijs: € 974,73 voor 30 tabletten (dit komt overeen met een behandeling voor 5 dagen), terugbetaald in categorie op 01/11/2023 (remgeld: € 12,10 voor de gewoon verzekerden, € 8 voor de verzekerden met verhoogde tegemoetkoming).

vaccin tegen zona (Shingrix®)

Het **recombinant vaccin tegen zona** (Shingrix®) wordt sinds 1 november 2023 **terugbetaald** in categorie voor de preventie van zona en postherpetische neuralgie bij volwassenen in één van de volgende situaties:

- patiënten met een hematologische maligniteit of een andere maligne tumor die een actieve behandeling ondergaan hebben in de loop van de 5 jaar voorafgaand aan de toediening van het vaccin;
- patiënten die besmet zijn met het hiv-virus;
- patiënten die een hematopoëtische stamceltransplantatie of een orgaantransplantatie hebben ondergaan of in aanmerking komen voor een transplantatie.

De 2 doses van het vaccin dienen met een interval van 2 tot 6 maanden te worden toegediend.

Voor meer informatie over de plaats van vaccinatie tegen zona, zie Folia november 2022.

Kostprijs : € 162,34 per dosis. Remgeld: € 12,10 voor de gewoon verzekerden, € 8 voor de verzekerden met verhoogde

tegemoetkoming.

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 worden geraadpleegd op de website van het FAGG-FarmaStatus.

boorzuur (Boorzuurvaseline®)

Het als dermatologisch geneesmiddel geregistreerde boorzuur (Boorzuurvaseline®) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Het bestaat nog als grondstof. Boorzuur wordt gebruikt als antisepticum en als fungicide. Bij die indicaties verdient het gebruik van antiseptica de voorkeur.

baloxavir (Xofluza®)

Baloxavir (Xofluza®), dat werd gebruikt als antiviraal middel tegen influenza, wordt niet meer gecommmercialiseerd. Oseltamivir is nog beschikbaar, maar net als baloxavir heeft het een zeer beperkte plaats in de behandeling van influenza en vormt het geen vervanging voor de jaarlijkse vaccinatie bij risicopatiënten.

efavirenz (Stocrin®)

Efavirenz, dat werd gebruikt als hiv-behandeling, is niet langer beschikbaar. De specialiteit Stocrin® wordt niet meer gecommmercialiseerd en er is een onderbreking van de commercialisatie van de specialiteit Efavirenz Mylan®. Wanneer het terug op de markt zal komen, is niet bekend. Andere non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers zijn beschikbaar. Zie ook 11.4.3. Middelen tegen retrovirussen (HIV).

hydrocortison inj. 500 mg (Solu-Cortef® 500 mg)

Hydrocortison 500 mg voor injectie (Solu-Cortef®) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Het bestaat nog als 100 en 250 mg voor injectie. Voor de verschillende indicaties en het veiligheidsprofiel van de corticosteroiden, zie 5.4. Corticosteroiden.

Klean-Prep®

Klean-Prep®, een associatie op basis van macrogol die werd gebruikt voor darmreiniging, wordt niet meer gecommmercialiseerd. Andere associaties op basis van macrogol zijn beschikbaar.

mizolastine (Mizollen®)

Mizolastine (Mizollen®), een weinig sederend antihistaminicum, wordt niet meer gecommmercialiseerd. Andere weinig sederende antihistaminica zijn beschikbaar.

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.

Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, laatst geraadpleegd op 6 november 2023.
- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, laatst geraadpleegd op 6 november 2023.
- Martindale, The Complete Drug Reference, laatst geraadpleegd op 6 november 2023.

Specifieke bronnen

bibrocathol pommade ophtalmique

1 Bibrocathol-POS®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

erythromycine + benzoyle peroxyde gel

1 Benzadermine®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

kaliumcitraat + kaliumwaterstofcarbonaat

1 Sibnaya®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

deucravacitinib

1 Deucravacitinib for treating moderate to severe plaque psoriasis. Technology appraisal guidance [TA907]. NICE June 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta907>

2 Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Sbidian E. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2023 Jul 12;7(7):CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub6.

3 Med Lett Drugs Ther. 2023 Feb 20;65(1670):29-31 doi:10.58347/tmL.2023.1670b

4 Sotyktu-Assessment Report- 26 January 2023 EMA/68815/2023 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

5 Sotyktu®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

ravulizumab

1 Ravulizumab for Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. Jaime Toro MD, reviewing Pittock SJ et al. Ann Neurol 2023 Mar 3. NEJM Journal Watch April 18, 2023.

2 Ultomiris®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

relugolix

1 HERO Study. N Engl J Med 2020; 382:2187-2196. DOI: 10.1056/NEJMoa2004325

2 Med Lett Drugs Ther. 2023 Jul 24;65(1681):e121-2 doi:10.58347/tmL.2023.1681e

3 Orgovyx®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

tafasitamab

1 Minjuvi®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

tebentafusp

1 Kimmtrak®- 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
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.