

Nieuwigheden geneesmiddelen mei 2024**Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde**

- difelikefalin (Kapruvia®▼): pruritus geassocieerd aan nierziekte
- eravacycline (Xerava®): gecompliceerde abdominale infecties
- glycopyrronium crème (Axidroks®): axillaire hyperhidrose
- remimazolam (Byfavo®▼): procedurele sedatie
- thiopental (Thiopental Sodium Panpharma®) : algemene anesthesie, euthanasie (*off-label gebruik*)
- vericiguat (Verquvo®▼): chronisch hartfalen met gedaalde ejectiefractie

Nieuwigheden in de oncologie

- busulfan voor injectie (Busulfan Fresenius Kabi®): hematopoëtische stamceltransplantatie

Nieuwe vormen

- racecadotril orale suspensie (Tiorfix®)

Nieuwe indicaties

- abrocitinib (Cibinqo®▼) : atopische dermatitis ≥ 12 jaar

Terugbetalingen

- aciclovir siroop (Aciclovir GSK®)
- budesonide (Jorveza®)
- Sitagliptin Sandoz en Sitagliptin/Metformin Sandoz

Stopzettingen van commercialisatie

- Cetirizine oraal vloeibaar (Cetirizine® Sandoz siroop oplossing)
- fytomenadion druppels (Vitamon K®)
- triamcinolon nasaal (Allegra Nasal)

Onderbrekingen van commercialisatie

- clindamycine cutaan (Zindaclin®)
- tocoferol (Optovit E®)
- tosylchlooramide (Clonazone®)

▼: 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 26 april op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van juni.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 24 mei aangepast.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

difelikefalin (Kapruvia®▼)

Difelikefalin (Kapruvia®▼, hoofdstuk 15.3, voor gebruik in het ziekenhuis, intraveneus) is een specifieke kappa-opioïdreceptoragonist met beperkte passage naar het centrale zenuwstelsel. Het heeft als indicatie de behandeling van **matige tot ernstige pruritus geassocieerd aan chronische nierziekte** bij volwassen patiënten **die hemodialyse ondergaan** (synthese van de SKP).

Er werden twee RCT's uitgevoerd bij 851 volwassenen met ernstige pruritus geassocieerd aan chronische nierziekte, die sinds minstens 3 maanden hemodialyse ondergingen.

De resultaten na 12 weken tonen een lichte **verbetering van de pruritus** (51-54% met difelikefalin versus 27-42% met placebo, primair eindpunt), en ook een verbetering van de **levenskwaliiteit** en een klinisch relevante verbetering van de pruritus (verbetering van ten minste 4 punten, secundaire eindpunten).

Difelikefalin geeft een risico op de volgende ongewenste effecten: **somnolentie en paresthesie** (1-10%), gastro-intestinale last, duizeligheid, verwardheid.

Hoewel de passage naar het centrale zenuwstelsel in theorie beperkt is, lijken sommige ongewenste effecten erop te wijzen dat er toch passage mogelijk is. Op basis van de huidige gegevens is het niet mogelijk te weten of difelikefalin een risico geeft op de andere klassieke ongewenste effecten van opioïden (met inbegrip van afhankelijkheid).¹⁻⁴

Kostprijs: € 473 voor 12 flacons, niet terugbetaald op 1 mei 2024

eravacycline (Xerava®)

Eravacycline (Xerava®, hoofdstuk 11.1.3, intraveneus, voor gebruik in het ziekenhuis) is een **tetracycline**, vergelijkbaar met tigecycline, en heeft als indicatie de behandeling van **gecompliceerde intra-abdominale infecties** bij volwassenen (synthese van de SKP).

Eravacycline heeft een breed werkingsspectrum en is actief in vitro tegen bepaalde resistente pathogenen. Het was niet inferieur aan meropenem en ertapenem in twee studies met als eindpunt klinische genezing.

De ongewenste effecten zijn die van de **tetracyclines**, in de studies waren dat vooral gastro-intestinale last en reacties op de injectieplaats (3-8%).^{1,2}

Eravacycline is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inleiding.6.3).

Kostprijs: € 1325 voor 10 flacons van 100 mg, terugbetaald in b op 1 mei 2024.

glycopyrronium crème (Axxidroks®)

Glycopyrronium bestaat nu **in de vorm van een crème** (Axxidroks®, hoofdstuk 15.13) met als indicatie de topische behandeling van ernstige **primaire axillaire hyperhidrose** bij volwassenen (synthese van de SKP).

Dit anticholinergicum bestond reeds in een vorm voor inhalatie in mono- of bitherapie voor de behandeling van COPD (én in tritherapie voor de behandeling van astma), in orale vorm voor de behandeling van speekselvloed en in injecteerbare vorm in het kader van anesthesie of in de laatste levensfase om secreties te verminderen.

Volgens een studie die in de SKP wordt vermeld, heeft glycopyrronium crème bij volwassenen met ernstige axillaire hyperhidrose na 29 dagen een **grotere werkzaamheid dan placebo op bepaalde eindpunten**: vermindering van de zweetproductie (primair eindpunt) en verbetering van een score voor levenskwaliiteit (secundair eindpunt). Een open-label extensiestudie van 72 weken concludeerde dat het aantal responders (met een verbetering van minstens 2 punten op een score die de transpiratie meet) groter was met glycopyrronium dan met placebo (secundair eindpunt).

Hoewel glycopyrroniumcrème op de huid wordt aangebracht, zijn **anticholinerge ongewenste effecten** niet uitgesloten.¹

Dosering: 2 activeringen van de doseerpomp per oksel, 's avonds gedurende 4 weken. Daarna kan de dosis worden verminderd tot 2 keer per week.

Kostprijs: € 59,99 voor 50 g, niet terugbetaald op 1 mei 2024

remimazolam (Byfavo®▼)

Remimazolam (Byfavo®▼, hoofdstuk 18.1.5, intraveneus, voor gebruik in het ziekenhuis) heeft als indicatie **procedurele sedatie** bij volwassenen (synthese van de SKP).

Remimazolam werkt sneller, maar heeft een kortere werkingsduur dan midazolam, zodat het vaker opnieuw moet worden toegediend.

De vaakst voorkomende ongewenste effecten zijn: hypotensie, ademhalingsdepressie, hoofdpijn, duizeligheid, bradycardie, misselijkheid en braken.

Remimazolam **beïnvloedt de rijvaardigheid** en het vermogen om machines te bedienen. Daar moet rekening mee worden gehouden wanneer de patiënt na de procedure het ziekenhuis verlaat.^{1,2}

Kostprijs: € 220 voor 10 ampullen, niet terugbetaald op 1 mei 2024.

thiopental (Thiopental Sodium Panpharma®)

Thiopental (hoofdstuk 18.1.1, intraveneus) is **opnieuw beschikbaar op de Belgische markt** (Thiopental Sodium Panpharma®, het vroegere Pentothal®).

Het heeft als indicatie **algemene anesthesie, therapieresistente convulsieve stoornissen** en vermindering van de **intracraniele druk** (synthese van de SKP).¹

Thiopental wordt ook **off-label** gebruikt bij **euthanasie**. Dat gebruik is conform de richtlijnen rond euthanasie.

Thiopental B. Braun, dat met een derogatie geïmporteerd kon worden sinds Pentothal® van de markt was gehaald, kan de facto niet langer worden ingevoerd.

De prijs van deze nieuwe specialiteit is hoger dan die van de specialiteit die werd ingevoerd.

Kostprijs: € 335,20 voor 10 flacons, niet terugbetaald op 1 mei 2024

vericigat (Verquvo®▼)

Vericigat (Verquvo®▼, hoofdstuk 1.3.3, oraal) is een **vasodilator**, een inductor van oplosbaar guanylaatcyclase. Het heeft als indicatie de behandeling van **symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie** bij volwassen patiënten die gestabiliseerd zijn **na een recente episode van decompensatie** waarvoor een i.v.-behandeling nodig was (synthese van de SKP).

Vericigat is de tweede molecule van deze klasse na riocigat, maar riocigat heeft een andere indicatie (pulmonale hypertensie).

Een RCT, uitgevoerd bij 5050 volwassenen met hartfalen met verminderde ejectiefractie die de voorbije 6 maanden een decompensatie doormaakten, toonde dat vericigat, toegevoegd aan de standaardbehandeling, leidde tot **een lichte vermindering van het primaire samengestelde eindpunt "cardiovasculair overlijden of ziekenhuisopname wegens hartfalen" versus placebo** na 11 maanden (36% versus 39%). Dit verschil is vooral te danken aan het lagere aantal ziekenhuisopnames.

De resultaten **toonden geen verschil voor de globale mortaliteit of voor de cardiovasculaire mortaliteit** (secundaire eindpunten).

Vericigat werd niet vergeleken met de andere behandelingen voor hartfalen, ook niet met de recent goedgekeurde behandelingen: het complex sacubitril-valsartan of gliflozinen.

Het veiligheidsprofiel van vericigat is vergelijkbaar met dat van riocigat: anemie, hypotensie, duizeligheid, gastro-intestinale last, oedemen (zie ook 1.3.3).¹⁻⁶

Dosering

- Startdosering 2,5 mg 1x/d

- De dosis moet elke 2 weken worden verdubbeld tot 10 mg 1x/d, afhankelijk van de tolerantie van de patiënt.

Kostprijs: € 407,02 voor 98 tabletten, niet terugbetaald op 1 mei 2024

Nieuwigheden in de oncologie

busulfan voor injectie (Busulfan Fresenius Kabi®)

Busulfan voor injectie (hoofdstuk 13.1.1.1, intraveneus, voor gebruik in het ziekenhuis) heeft als indicatie, in associatie, de **voorbereidende behandeling voor een hematopoëtische stamceltransplantatie**. Er bestond reeds een orale vorm voor de behandeling van chronische myeloïde leukemie en bepaalde andere myeloproliferatieve ziekten.¹ Voor het veiligheidsprofiel, zie 13.1.1. Alkylerende middelen en 13. Antitumorale middelen.

Kostprijs: € 206 voor 1 flacon, niet terugbetaald op 1 mei 2024.

Nieuwe vormen

racecadotril orale suspensie (Tiorfix®)

Racecadotril (Tiorfix®, hoofdstuk 3.6.4) bestaat nu in de vorm van **siroop voor zuigelingen vanaf 3 maanden en jonge kinderen**. Het bestond reeds als "granulaat voor suspensie" voor die leeftijd.

Racecadotril heeft een zeer beperkte plaats in de behandeling van acute diarree, zeker bij zuigelingen. De behandeling van acute diarree bestaat uit orale rehydratie. Racecadotril kan worden gebruikt als aanvulling wanneer diëtetische maatregelen en orale rehydratie niet volstaan.

Het geeft een risico op angio-oedeem.¹

Dosering: 1,5 mg/kg/inname, maximaal 3 keer p.d.

Kostprijs: € 16,49, niet terugbetaald op 1 mei 2024

Nieuwe indicaties

abrocitinib (Cibinqo®▼)

Abrocitinib (Cibinqo®▼ , hoofdstuk 12.3.2.5.1.1, oraal) heeft een **uitbreiding van de indicatie** gekregen voor de behandeling van **matige tot ernstige atopische dermatitis bij adolescenten vanaf 12 jaar** (synthese van de SKP). Het had deze indicatie al voor volwassenen. Andere JAK-inhibitoren hebben deze indicatie reeds bij adolescenten (upadacitinib) en bij kinderen vanaf 2 jaar (baricitinib).

Werkzaamheid

Abrocitinib heeft een **grotere werkzaamheid dan placebo** op matige tot ernstige atopische dermatitis.

Het werd **bij adolescenten niet vergeleken met andere systemische behandelingen**.

- Abrocitinib 100 en 200 mg werden geëvalueerd ten opzichte van placebo bij adolescenten met matige tot ernstige atopische dermatitis, patiënten die reeds andere topische of systemische behandelingen hadden gekregen inbegrepen. De primaire eindpunten in de studies waren het aantal responders, gedefinieerd als een IGA-score van 0 of 1 op een schaal van 0 tot 5, met een vermindering van minstens 2 punten, of een verbetering van minstens 75% op de EASI-score.
- Het registratiedossier vermeldt de 3 studies (MONO-1, MONO-2 en REGIMEN) die werden gebruikt om de registratie van deze indicatie te verkrijgen bij volwassenen.
- De resultaten van gepoolde subgroepen voor de adolescenten (MONO-1 en MONO-2) stemmen overeen met de resultaten voor de volledige populatie.
 - Resultaten na 12 weken voor abrocitinib 200 mg, 100 mg en placebo, respectievelijk:
 - Responders IGA-score: 31, 22 en 8,7%
 - Responders EASI-75: 56, 44 en 8,7%
 - De patiënten die na 12 weken een respons bereikten in die 3 studies, werden geïncubeerd in een extensiestudie en behielden in het algemeen hun resultaat op 48 weken (74 en 81% voor abrocitinib 100 en 200 mg, EXTEND-studie).
- Abrocitinib werd beoordeeld in associatie met een topische behandeling in een RCT (TEEN), gedurende 12 weken specifiek uitgevoerd bij 287 adolescenten met matige tot ernstige atopische dermatitis (inclusief degenen die al een andere systemische behandeling hadden gekregen). In die studie waren abrocitinib 200 en 100 mg effectiever dan placebo in het bekomen van responders (primaire eindpunten) :
 - IGA-score van 0 of 1 op een schaal van 0 tot 5, met een afname van minstens 2 punten: respectievelijk 46, 42 en 24%
 - Verbetering van minstens 75% op de EASI-score: 72, 68 en 41,5%^{1,2}

Veiligheid

- Het veiligheidsprofiel van adolescenten lijkt vergelijkbaar met dat van volwassenen¹⁻³
- Op MRI-scans van de knie werd geen effect van abrocitinib op de beendergroei gezien³. De veiligheidsgegevens tonen echter **meer fracturen bij adolescenten van minder dan 59 kg met abrocitinib 200 mg**. Hoewel die resultaten niet statistisch significant zijn, is de initiële aanbevolen dosis 100 mg voor adolescenten onder de 59 kg.²
- Januskinase-inhibitoren kunnen **ernstige ongewenste effecten veroorzaken** en mogen slechts onder **strikte voorwaarden** worden voorgeschreven bij inflammatoire aandoeningen (zie Folia december 2022).

Dosering :

- ≤ 59 kg: 100 mg 1x/d, te verhogen indien onvoldoende respons
- > 59 kg: 100 of 200 mg 1x/d

Kostprijs: € 3848,27 voor een behandeling van 3 maanden, niet terugbetaald bij adolescenten op 1 mei 2024.

Terugbetalingen

Aciclovir sirop (Aciclovir GSK®)

Aciclovir in de vorm van siroop (Aciclovir GSK®) wordt nu **zonder voorwaarden terugbetaald in b**. Sommige specialiteiten van aciclovir 200 en 800 mg hadden de voorbije maanden reeds die verandering van terugbetalingscategorie gekregen (zie Aciclovir). Volgens BAPCOC is aciclovir geïndiceerd bij **herpes genitalis**.

budesonide (Jorveza®)

Budesonide in orodispergeerbare vorm voor de behandeling van **eosinofiele oesofagitis** (Jorveza®) wordt nu **terugbetaald in** in deze indicatie bij volwassenen met histologische en symptomatische letsels ondanks een behandeling met een protonpompinhibitor (zie volledige voorwaarden en formulieren).

Sitagliptin Sandoz en Sitagliptin/Metformin Sandoz

Voor de **terugbetaling van de specialiteiten Sitagliptin Sandoz en Sitagliptin/Metformin Sandoz** is niet langer het voorafgaand akkoord van de adviserend arts nodig. Beide geneesmiddelen worden nu **zonder voorwaarden terugbetaald in a**. Voor de andere specialiteiten op basis van sitagliptine of een ander gliptine is nog steeds het akkoord van de adviserend arts nodig (situatie op 1 mei 2024). In tegenstelling tot andere behandelingen van diabetes type 2 hebben gliptinen geen bewezen werkzaamheid op de complicaties van diabetes. Ze kunnen een optie zijn voor personen bij wie hypoglykemie een belangrijk risico vormt (zie ook Gliptinen).

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.

cetirizine oraal vloeibaar (Cetirizine® Sandoz siroop oploss.)

Cetirizine in vloeibare vorm voor orale toediening is niet meer beschikbaar. Wanneer een H₁-antihistaminicum geïndiceerd is voor (jonge) kinderen die nog geen tabletten kunnen innemen (bijvoorbeeld bij allergische rinoconjunctivitis of urticaria, zie H₁-antihistaminica-Plaatsbepaling), zijn desloratadine, levocetirizine en rupatadine beschikbaar in een vloeibare vorm.

fytomenadion druppels (Vitamon K®)

Fytomenadion druppels zijn niet meer beschikbaar. Voor vitamine K-supplementatie bij borstgevoede zuigelingen (zie Vitamine K-Plaatsbepaling), bestaat het nog onder de vorm van injecteerbare/drinkbare oplossing (Konakion® Paediatric 2 mg/0,2 ml, wekelijkse toediening).

triamcinolon nasaal (Allegra Nasal®)

Triamcinolon voor nasale toediening is niet meer beschikbaar. Wanneer een nasaal corticosteroïde geïndiceerd is (bij allergische rhinitis, sinusitis, chronische rinosinusitis, zie Nasale middelen bij allergische rinitis-Plaatsbepaling), zijn er andere nasale corticosteroïden 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.

clindamycine cutaan (Zindaclin®)

Clindamycine voor cutaan gebruik is niet meer beschikbaar. Volgens BAPCOC is het de eerstekeuzebehandeling wanneer een lokaal antibioticum geïndiceerd is bij papulopustuleuze acne. Erythromycine 2% (magistrale bereiding) is een alternatief.

tocoferol (Optovit E®)

Tocoferol (vitamine E) in monopreparaat voor orale toediening is niet meer beschikbaar als geregistreerd geneesmiddel. Het is wel nog beschikbaar onder de vorm van voedingssupplement. Supplementatie is slechts zelden noodzakelijk, maar kan geïndiceerd zijn in geval van cholestase, vetmalabsorptie of mucoviscidose. Vitamine E heeft geen aangetoonde werkzaamheid als antioxidant (zie ook Folia februari 2023).

tosylchloramide (Clonazone®)

Tosylchloramide is niet meer beschikbaar. Andere antiseptica 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.

Specifieke bronnen

difelikefaline

1. Kapruvia®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kapruvia>
3. Rev Prescrire 2023 ;**43** (474) : 247-248
4. Med Lett Drugs Ther. 2022 Feb 7;64(1643):18-9

eravacycline

1. Xerava®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product
2. Med Lett Drugs Ther. 2019 Apr 22;61(1570):61-3

glycopyrronium crème

1. Axhidroks®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

remimazolam

1. Byfavo®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product
2. Med Lett Drugs Ther. 2022 Feb 21;64(1644):26-8

thiopental

1. Thiopental Sodium Panpharma®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

vericiguat

1. N Engl J Med 2020;382:1883-1893. DOI: 10.1056/NEJMoa1915928
2. Ann Intern Med. 2020 Sep 15;173(6):JC30. doi: 10.7326/ACPJ202009150-030.
3. Rev Prescrire 2022 ; 42 (470) : 888-890
4. Aust Prescr 2023;46:98-9 <https://doi.org/10.18773/austprescr.2023.031>
5. Med Lett Drugs Ther. 2021 Mar 8;63(1619):36-7
6. Verquvo®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

racecadotril

1. Tiorfix®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

abrocitinib

1. Cibinqo®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
2. EPAR variation Cibinqo EMA/104236/2024
3. EPAR Variation Cibinqo EMA/233/2024

busulfan injectie

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
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.