

Folia Pharmacotherapeutica juni 2020

Recente informatie mei 2020

 **Nieuwigheden in de eerste lijn**

- chlooramfenicol
- drospirenon
- ertugliflozine
- ertugliflozine + metformine
- ertugliflozine + sitagliptine

 **Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)**

- algeldraat
- busereline
- meloxicam voor injectie
- tolcapon
- vaccin tegen Haemophilus influenzae type b

Andere wijzigingen

- denosumab

▼: 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).


 **Nieuwigheden in de eerste lijn****chlooramfenicol oogdruppels (Chloramphénicol® Théa)**

Plaatsbepaling en commentaar van het BCFI: Chlooramfenicol (Chloramphénicol® Théa, hoofdstuk 16.1.2.) oogdruppels zijn opnieuw op de Belgische markt. Ze zijn volgens de SKP geïndiceerd bij volwassenen en kinderen voor de behandeling van bacteriële oogaandoeningen die niet reageren op gewone antibiotica of wanneer de kiemen er resistent voor zijn.

Volgens BAPCOC kunnen antibiotica voor oftalmologisch gebruik overwogen worden in geval van ernstige klachten, bij dragers van contactlenzen of als na 3 tot 4 dagen spoelen met water geen verbetering optreedt. Wanneer een antibiotische behandeling noodzakelijk is, blijft chlooramfenicol een eerste keuze anti-infectieus geneesmiddel voor oftalmologisch gebruik. (zie hoofdstuk 11.5.7.1.).

drospirenon (Slinda®)

[tekst aangepast op 07/07/2020, erratum werd gepubliceerd op 07/07/2020]

Indicatie: drospirenon (Slinda® ), hoofdstuk 6.2.2.1) is nu beschikbaar als progestageen voor anticonceptie in monotherapie, volgens een continu schema 24 + 4.

Commentaar van het BCFI: Progestagenen in monotherapie kunnen een goede anticonceptiekeuze zijn, in het bijzonder bij borstvoeding of bij contra-indicaties of ongewenste effecten van oestrogenen. Drospirenon lijkt een anticonceptieve werking te hebben die vergelijkbaar is met desogestrel, maar is aanzienlijk duurder. Er zijn geen studies die drospirenon in monotherapie vergelijken met oestroprogestagene associaties of andere anticonceptiemethodes. Het veiligheidsprofiel is tot op heden geruststellend voor wat betreft het trombo-embolisch risico, maar er is nog maar een beperkte gebruikservaring.

- Drospirenon is een progestageen afgeleid van spiro lacton, dat al gecommercialiseerd is in combinatie

met ethinylestradiol als oestroprogestageen voor anticonceptie. Het wordt nu voorgesteld als progestageen voor anticonceptie in monopreparaat. Drospirenon wordt aangeboden volgens een 24 + 4-schema (24 actieve tabletten en 4 placebo's), in te nemen zonder onderbreking tussen de strips. Dit schema verschilt van het schema dat tot op heden is voorgesteld voor progestagenen die worden gebruikt als anticonceptie (ook gebruik zonder onderbreking, maar met 28 actieve tabletten).

Werkzaamheid

- Drospirenon is geëvalueerd in studies zonder controlegroep of in vergelijking met desogestrel en heeft daarin een Pearl-index behaald tussen 0,73 en 2,9. De Pearl-index komt overeen met het aantal zwangerschappen per 100 vrouwen die een jaar lang een anticonceptivum gebruiken. Hij bedraagt ongeveer 0,3 voor orale vormen (gegroepeerde gegevens voor oestroprogestagene associaties en progestagenen alleen uit systematische reviews).^{1,2}

Veiligheid

- De contra-indicaties van drospirenon zijn: actieve veneuze trombo-embolie, leverinsufficiëntie, acute of ernstige nierinsufficiëntie 🚫, maligniteiten gevoelig aan geslachtshormonen, onverklaarde vaginale bloedingen.
- De meest voorkomende ongewenste effecten (1-10%) zijn: verandering van libido, stemmingsschommelingen, hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, acne, gevoelige borsten, menometrorragie en menstruatiestoornissen, dysmenorroe, gewichtstoename.
- Het risico op spotting en doorbraakbloedingen bij progestageen-monotherapie is bekend, vooral tijdens de eerste maanden van de behandeling, en zou ongeveer 25% van de vrouwen ertoe aanzetten de behandeling te stoppen.
- Een studie vergeleek de bloedingen tijdens behandeling met drospirenon versus desogestrel. Drospirenon werd toegediend volgens het schema 24 + 4, desogestrel werd continu toegediend, beide gedurende 9 cycli. Het aantal vrouwen met doorbraakbloedingen (primair eindpunt) was lager met drospirenon dan met desogestrel in de eerste 6 cycli. Het verschil was na de zesde cyclus niet meer statistisch significant.⁵
- Het trombo-embolisch risico bij oestroprogestagenen is bekend en is het grootst bij progestagenen van de derde generatie (desogestrel en gestodeen), evenals bij drospirenon en cyproteron (zie ook Folia januari 2013). Dit risico lijkt niet aanwezig te zijn voor progestagenen die alleen worden gebruikt. De onderzoeksgegevens over het trombo-embolisch risico voor drospirenon in monotherapie zijn geruststellend.
- De werkzaamheid van drospirenon kan verminderen bij gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inductoren. Een niet-hormonale methode moet voorgesteld worden tot 28 dagen na stopzetting van de behandeling met een CYP3A4-inductor. Gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inhibitoren kan het risico op hyperkaliëmie verhogen (zie Tabel Ic. in Inl.6.3).
- Drospirenon moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de kaliumspiegel kunnen verhogen.^{4,3,6}

Dosering 1 tablet per dag volgens een schema van 24 + 4 (24 actieve tabletten en 4 placebo's).

Kostprijs 33,94 € voor 3 maanden, niet terugbetaald op 1 mei 2020.

ertugliflozine (Steglatro®), ertugliflozine + metformine (Segluromet®), ertugliflozine + sitagliptine (Steglujan®)

Ertugliflozine is een nieuw gliflozine (inhibitor van cotransporter SGLT2), gebruikt voor de behandeling van type 2-diabetes. Het wordt op de markt gebracht in monotherapie (**Steglatro®**, hoofdstuk 5.1.8.) en **in combinatie met metformine (Segluromet®**, hoofdstuk 5.1.10.) of **met sitagliptine (Steglujan®**, hoofdstuk 5.1.10.).

Commentaar van het BCFI: Ertugliflozine lijkt qua werkzaamheid en veiligheid vergelijkbaar met de

andere SGLT2-inhibitoren, maar directe vergelijkingen ontbreken. De effecten van ertugliflozine op cardiovasculaire eindpunten zijn niet bekend. De klinische voordelen en veiligheid op lange termijn zijn onduidelijk.^{7,8} Er is geen bewijs dat de vaste associatie van ertugliflozine met metformine of sitagliptine doeltreffender is dan aparte toediening van beide componenten. Het mogelijke voordeel wat betreft therapietrouw moet worden afgewogen tegen de beperkte mogelijkheden van dosisaanpassing.

De combinatie ertugliflozine + sitagliptine is de eerste specialiteit die een SGLT2-inhibitor combineert met een inhibitor van het dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), die verantwoordelijk is voor de inactivatie van de incretinehormonen.

Indicatie volgens de SKP

Ertugliflozine is geïndiceerd bij volwassenen met type 2-diabetes, als aanvulling op een dieet en lichaamsbeweging, ter verbetering van de glykemische controle:

- als monopreparaat: in monotherapie als het gebruik van metformine ongeschikt wordt geacht, of als aanvulling op andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes
- vaste associatie met metformine: bij patiënten die onvoldoende onder controle zijn met metformine, alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen, voor de behandeling van diabetes
- vaste associatie met sitagliptine: als metformine en/of een hypoglykemiërende sulfamide en één van de afzonderlijke bestanddelen van Steglujan® onvoldoende glykemiecontrole geven


Werkzaamheid

- De werkzaamheid van ertugliflozine is onderzocht in 7 studies versus placebo of een actieve comparator bij in totaal 4863 patiënten met type 2-diabetes, en met als belangrijkste eindpunt de variaties in HbA1c-gehalte na een behandeling van 6 maanden of 1 jaar.
- Deze studies tonen een daling van het HbA1c-gehalte met verschillen variërend van -0,7% tot -1,2% tussen ertugliflozine (alleen of in combinatie) en placebo, een daling van de systolische bloeddruk met gemiddelde verschillen tussen ertugliflozine en vergelijkingsgroepen (placebo of glimepiride) variërend van -1,7 mmHg tot -4,5 mmHg, en een statistisch significante gewichtsvermindering van -1,6 kg tot -2,2 kg voor ertugliflozine (alleen of in combinatie) versus placebo. (Zie "meer info" voor de details van die studies).
- Tot op heden is niet aangetoond dat ertugliflozine voordelen heeft op klinische eindpunten op langere termijn, zoals vermindering van cardiovasculaire events, in tegenstelling tot wat is gemeld voor bepaalde andere gliflozinen (zie Folia november 2015, februari 2017, augustus 2017 en oktober 2017).⁹ De cardiovasculaire werkzaamheid en veiligheid van ertugliflozine bij patiënten met type 2-diabetes worden momenteel geëvalueerd in de VERTIS-CV studie.¹⁰ De plaatsbepaling van gliflozinen bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico is onlangs herzien in de nieuwe aanbevelingen voor diabetesbehandeling (zie Folia mei 2019).
- De werkzaamheid van ertugliflozine is lager bij patiënten met matige nierinsufficiëntie en is waarschijnlijk afwezig bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie: het gebruik ervan wordt niet aanbevolen bij deze patiënten. Er zijn argumenten dat bepaalde gliflozinen een nefroprotectief effect hebben (zie Folia oktober 2019).¹¹ Tot op heden zijn er geen klinische studies met ertugliflozine gepubliceerd met renale eindpunten.
- Een netwerk-meta-analyse toonde een vergelijkbare werkzaamheid op HbA1c voor ertugliflozine, canagliflozine, dapagliflozine en empagliflozine. Directe vergelijkende studies ontbreken.

Veiligheid

- De ongewenste effecten, contra-indicaties, voorzorgen bij gebruik en interacties van ertugliflozine zijn die van gliflozinen (hoofdstuk 5.1.8). (Zie ook die voor metformine (hoofdstuk 5.1.10) en sitagliptine (hoofdstuk 5.1.10) voor de respectievelijke combinaties.)
- De meest voorkomende ongewenste effecten ($\geq 1/10$) met ertugliflozine zijn genitale schimmelinfecties. Uitscheiding van glucose via de urine kan gepaard gaan met een verhoogd risico

op urineweginfecties. De incidentie van urineweginfecties is niet significant hoger met ertugliflozine dan met placebo.

- Zoals met andere glicoziden, zijn zeldzame gevallen (1/1000) van levensbedreigende diabetische ketoacidose gemeld met ertugliflozine, soms met een atypisch klinisch beeld. Voor de start van een behandeling moeten patiënten moeten beoordeeld worden op risicofactoren (lage bèta-celfunctiereserve, voorgeschiedenis van pancreatitis, koolhydraatarm dieet, uitdroging, verlaagde insulinedoses of verhoogde insulinebehoefte als gevolg van een acute medische aandoening, een medische ingreep of overmatig alcoholgebruik).
- In een lopende klinische studie waarin ertugliflozine werd toegevoegd aan de bestaande behandeling bij patiënten met type 2-diabetes met een voorgeschiedenis van vastgestelde hart- en vaatziekte, werd een ongeveer 1,2 tot 1,6-voudige stijging waargenomen van het aantal gevallen van amputatie van de onderste ledematen bij patiënten die behandeld werden met ertugliflozine. Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft veiligheidsvoorschriften gepubliceerd over het mogelijke verhoogde risico op amputatie bij patiënten behandeld met ertugliflozine.¹² Gevallen van amputatie van de onderste ledematen zijn ook waargenomen in langdurige klinische studies met canagliflozine.¹³ Het is niet bekend of dit een klasse-effect is.
- Beoordeling van de nierfunctie wordt aanbevolen vóór het starten van de behandeling en daarna op regelmatige tijdstippen. Starten met dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie . De behandeling met ertugliflozine dient te worden stopgezet wanneer de eGFR aanhoudend minder is dan 45 mL/min/1,73 m² of de CrCL aanhoudend minder is dan 45 mL/min.
- Ertugliflozine mag niet gebruikt worden bij patiënten met type 1-diabetes, zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.¹⁴⁻¹⁶

Dosering

Ertugliflozine: aanbevolen startdosering: 1 tablet van 5 mg eenmaal per dag, kan verhoogd worden naar 1 tablet van 15 mg eenmaal per dag.

Ertugliflozine + metformine: tabletten van ertugliflozine 2.5 mg /metformine 1 g en van ertugliflozine 7.5 mg /metformine 1 g zijn verkrijgbaar. De aanbevolen dosering is tweemaal 1 tablet per dag, zodat de aanbevolen maximumdosis van 3 g metformine per dag niet overschreden wordt.

Ertugliflozine + sitagliptine: startdosering van 1 tablet per dag van ertugliflozine 5 mg/sitagliptine 100 mg, kan verhoogd worden naar 1 tablet per dag van ertugliflozine 15 mg /sitagliptine 100 mg.

Kostprijs

Ertugliflozine en ertugliflozine + metformine: 46 € per maand, terugbetaald in a !, vergelijkbaar met dapagliflozine en empagliflozine.

Ertugliflozine + sitagliptine: 78 € per maand, terugbetaald in a !

Schrapingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

algeldraat (Maglid®)

De specialiteit op basis van **algeldraat (Maglid®)**, hoofdstuk 3.1.2.), gebruikt als antacidum, is niet meer beschikbaar. Er zijn geen specialiteiten meer op basis van algeldraat, maar andere antacida zijn beschikbaar (zie hoofdstuk 3.1.2.).

busereline (Suprefact®)

Busereline (Suprefact®), hoofdstuk 5.3.6.) een gonadoreline-analoog voor nasale toediening, is uit de markt genomen. Er bestaat geen specialiteit meer op basis van busereline, noch een specialiteit in de vorm van een neusspray voor deze klasse geneesmiddelen. Andere gonadoreline-analogen in

injecteerbare vorm of s.c. implantaat zijn op de Belgische markt verkrijgbaar voor dezelfde indicaties: ovariële stimulatie ter voorbereiding op IVF en endometriose en baarmoederfibromen.

meloxicam voor injectie (Mobic® sol. inj. i.m.)

Meloxicam voor injectie (**Mobic**® sol. inj. i.m. 15 mg/1.5ml, hoofdstuk 9.1.1.4.) is uit de markt genomen. Er bestaat geen specialiteit meer op basis van meloxicam in ampullen. Andere niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) zijn nog steeds beschikbaar voor injectie. Parenterale toediening van NSAID's heeft slechts een beperkte plaats (bijvoorbeeld bij postoperatieve pijnbestrijding en nierkoliek). Met deze toedieningsweg worden de ernstige gastro-intestinale ongewenste effecten niet vermeden.

tolcapon (Tasmar®)

Sinds april is er op de Belgische markt geen specialiteit meer op basis van **tolcapon (Tasmar**®, hoofdstuk 10.6.3.), een inhibitor van het catechol-O-methyltransferase (COMT), die het metabolisme van levodopa vertraagt. Wanneer een COMT-inhibitor geïndiceerd is bij de ziekte van Parkinson, blijft entacapon beschikbaar. Tolcapon was geen eerstekeuzemiddel, maar was voorbehouden voor patiënten bij wie entacapon niet doeltreffend is of niet wordt verdragen, zonder dat het superioriteit heeft aangetoond vergeleken met entacapon (Folia juni 2006).

vaccin tegen Haemophilus influenzae type b (Act Hib®)

Het monovalente vaccin met een capsulair polysacharide van **Haemophilus influenzae type b (Hib) (Act Hib**®, hoofdstuk 12.1.2.4.) is niet meer beschikbaar. Er bestaat geen monovalent vaccin meer, wel een gecombineerd vaccin met Hib (zie hoofdstuk 12.1.3.7. hexavalent vaccin), wat problematisch is als er contra-indicaties zijn voor andere componenten van het hexavalente vaccin.

Het zal mogelijk zijn om Act Hib® vanuit het buitenland te importeren (zie Folia september 2013, Voorschrijven en afleveren van geneesmiddelen die in België niet beschikbaar zijn), maar in dat geval zal het voor de patiënt veel duurder zijn en is er geen terugbetaling voorzien. Vaccinatie tegen Haemophilus influenzae type b maakt deel uit van het basisvaccinatieschema bij zuigelingen (met hexavalent vaccin, zie Tabel 12a.) en wordt aanbevolen voor de preventie van invasieve infecties door Haemophilus influenzae type b, vooral meningitis en epiglottitis. Na de leeftijd van 2 jaar wordt vaccinatie tegen Hib alleen aanbevolen bij immuundeficiëntie, vooral bij kinderen en volwassenen met asplenie (anatomisch of functioneel). Een rappel met het monovalente Hib vaccin wordt aanbevolen als ze niet eerder zijn gevaccineerd.

Andere wijzigingen

denosumab (Prolia®)

Sinds april 2020 wordt de specialiteit **Prolia**® (hoofdstuk 9.5.5.) terugbetaald (categorie b, hoofdstuk IV, b!) voor mannelijke patiënten met osteoporose en hoog fractuurrisico.

Denosumab is een humaan monoklonaal antilichaam gebruikt voor de behandeling van osteoporose. Studies bij 242 mannen met osteoporose hebben aangetoond dat denosumab de botmineraaldichtheid (BMD) verhoogt. De behandeling werd geassocieerd met minstens 1000 mg calcium en minstens 800 IE vitamine D per dag. De werkzaamheid voor wat betreft fractuurrisico, de belangrijke klinische parameter, werd niet geëvalueerd. De baten-risicoverhouding van denosumab is onduidelijk. De ongewenste effecten kunnen ernstig zijn (zie Folia januari 2017).

Bronnen

1 Slinda®, SKP.

2 <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-anticonceptie>

- 3 Palacios S, Regidor PA, Colli E, et al. Oestrogen-free oral contraception with a 4 mg drospirenone-only pill : new data and a revue of the literature, *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2020 Apr 21;1-7. doi: 10.1080/13625187.2020.1743828.
- 4 A 1-year prospective, open-label, single-arm, multicenter, phase 3 trial of the contraceptive efficacy and safety of the oral progestin-only pill drospirenone 4 mg using a 24/4-day regimen, Kimble et al. *Contraception: X*, Volume 2, 2020, 100020 <https://doi.org/10.1016/j.conx.2020.100020>
- 5 Palacios, S., Colli, E. & Regidor, P. A multicenter, double-blind, randomized trial on the bleeding profile of a drospirenone-only pill 4 mg over nine cycles in comparison with desogestrel 0.075 mg. *Arch Gynecol Obstet* 300, 1805–1812 (2019). doi: 10.1007/s00404-019-05340-4
- 6 Drospirenone (Stynd) - A New Progestin-Only Oral Contraceptive, *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, (2020 Feb 10) 62 (1591):18-9.
- 7 Ertugliflozine (steglatro® et autres) et diabète de type 2, *La revue prescrire* (2019 Dec 1) 39 (434) : 896.
- 8 Ertugliflozine dans le traitement du diabète de type 2, *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics* (2018 Mai 21) 42 (1545) : 21-24.
- 9 Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials, *Circulation* 2019;139(17):2022-2031. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868.
- 10 Cannon CP, McGuire DK, Pratley R, et al. Design and baseline characteristics of the eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety Cardiovascular outcomes trial (VERTIS-CV). *Am Heart J.* (2018 Dec) 206: 11-23. doi: 10.1016/j.ahj.2018.08.016.
- 11 Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380:2295-2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.
- 12 EMA, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)-Minutes of meeting on 14-17 Jan 2019, PSUSA/00010682/201806.
- 13 B. Neal, V. Perkovic, K.W. Mahaffey et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New Engl J Med* June 12,2017 (doi : 10.1056/NEJMoa1611925).
- 14 Steglatro®, SKP.
- 15 Segluromet®, SKP.
- 16 Steglujan®, SKP.

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.