

Folia Pharmacotherapeutica maart 2025

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Fezolinetant: opvliegers behandelen ten koste van zeldzame maar ernstige leverschade ?

Met fezolinetant (Veoza®▼), dat wordt gebruikt ter behandeling van vasomotorische symptomen geassocieerd met de menopauze, is ernstige leverschade gerapporteerd. Het Europees Geneesmiddelenagentschap EMA heeft aanbevelingen geformuleerd om het risico te beperken.

- De leverfunctie controleren vóór starten van de behandeling bij alle patiënten.
- De behandeling stoppen als de leverenzymwaarden en de bilirubinespiegels bepaalde grenzen overschrijden (zie hieronder), of als er symptomen optreden die wijzen op leverschade.
- De patiënten informeren over de noodzaak om direct medische hulp te zoeken in geval van tekenen of symptomen die wijzen op leverschade.

Fezolinetant (Veoza®▼, hoofdstuk 6.3.6.) is een niet-hormonaal middel met als indicatie in de SKP de behandeling van matige tot ernstige vasomotorische symptomen geassocieerd met de menopauze. Bij de commercialisering van fezolinetant in juni 2024, vermeldden we gestegen leverenzymen bij de frequente ongewenste effecten, en vermeldden we dat volgens de SKP de leverfunctie moet worden gecontroleerd bij patiënten met leverziekte.

Nieuwe gegevens bevestigen dit risico en bevestigen ook de noodzaak om zorgverleners en patiënten te informeren over de striktere voorzorgsmaatregelen.

Signalen van ernstige leverschade na commercialisering

De Amerikaanse FDA (*Food and Drug Administration*) en het Europees geneesmiddelenagentschap EMA (*European Medicines Agency*) hebben de beschikbare studiegegevens en post-marketing case reports van zeldzame maar ernstige leverschade geanalyseerd:

- Stijgingen van de leverenzymen (> 10 maal de bovengrens van de normaalwaarde (*upper limit of normal* of ULN)), van bilirubine en van alkalisch fosfatase.
- In sommige gevallen symptomen die wijzen op leverschade, zoals vermoeidheid, pruritus, geelzucht, donkere urine, verminderde eetlust en buikpijn.

De verhoogde leverfunctietesten en/of symptomen waren over het algemeen reversibel na het stoppen van de behandeling.

“Geneesmiddel-geïnduceerd leverletsel” werd als ongewenst effecten toegevoegd aan de SKP, met als frequentie categorie “niet bekend”.¹⁻⁵

Risicobeperkende maatregelen

Na een beslissing van het EMA en het FAGG (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten) heeft het verantwoordelijke bedrijf een DHPC (*Direct Healthcare Professional Communication*) naar de gezondheidszorgbeoefenaars gestuurd. De DHPC vermeldt volgende **risicobeperkende maatregelen die van toepassing zijn voor alle patiënten:**

- De behandeling niet starten als de leverenzymen of bilirubine ≥ 2 maal de bovengrens van de normaalwaarde zijn.
- De eerste 3 maanden van de behandeling maandelijks de leverfunctie testen en daarna op basis van een klinisch oordeel.
- De leverfunctie testen als symptomen optreden die wijzen op leverschade, zoals vermoeidheid, pruritus, geelzucht, donkere urine, bleke ontlasting, misselijkheid, braken, verminderde eetlust, buikpijn.

- De behandeling stoppen indien
 - de transaminasen ≥ 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde zijn, met: totaal bilirubine > 2 maal de bovengrens van de normaalwaarde of symptomen die wijzen op leverschade;
 - de transaminasen > 5 maal de bovengrens van de normaalwaarde zijn.
- De leverfunctietesten monitoren tot ze normaal zijn.
- Vrouwen informeren over de noodzaak om direct medische hulp te zoeken in geval van tekenen of symptomen die wijzen op leverschade.

Commentaar van het BCFI

- Met deze nieuwe signalen van leverschade, die ernstig kan zijn en waarvan de frequentie onbekend is, moet rekening worden gehouden bij het beoordelen van de risico-batenverhouding van fezolinetant, een louter symptomatische behandeling.
- Op dit moment is de werkzaamheid van fezolinetant niet vergeleken met die van hormonale behandelingen. Het is niet bekend of fezolinetant een veiliger alternatief is bij vrouwen bij wie hormonale behandelingen gecontra-indiceerd zijn.
- Opvliegers hebben bij sommige vrouwen een impact op de levenskwaliteit. Een medicamenteuze behandeling is soms noodzakelijk, maar de vrouw moet correct worden geïnformeerd over de risico's.
 - Voor meer informatie over de werkzaamheid en veiligheid van fezolinetant, zie Nieuwigheden geneesmiddelen juni 2024 en Folia juni 2024 “Is fezolinetant een alternatief voor hormonale therapie tijdens de menopauze?”.
 - Voor meer informatie over hormoontherapie tijdens de (peri)menopauze, zie Folia januari 2025: “Hormoontherapie tijdens de (peri)menopauze: voor- en nadelen”.
- Het BCFI onderstreept het belang om vermoede ongewenste effecten te melden, zeker voor nieuwe geneesmiddelen.

Bronnen

1 <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/fda-adds-warning-about-rare-occurrence-serious-liver-injury-use-veozah-fezolinetant-hot-flashes-due>

2 <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-25-28-november-2024>

3 <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/nieuws/veoza-fezolinetant-kan-leverproblemen-geven>

4 Med Lett Drugs Ther. 2024 Oct 14;66(1713):168 (doi:10.58347/tmL.2024.1713e)

5 FDA Issues Warning About Rare But Serious Liver Injury With The Use Of Fezolinetant (Veoza) For Hot Flashes Due To Menopause. Worts Pills, Best Pills. September 16, 2024

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
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.

