


Folia Pharmacotherapeutica juni 2022


Recente informatie mei 2022: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen

 **Nieuwigheden in de eerste lijn**

- diosmine
- nirmatrelvir + ritonavir

 **Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde**

- levodopa + carbidopa + entacapon gel
- paliperidon zesmaandelijks injectie

 **Schrappingen en onderbrekingen van commercialisatie (> 1 jaar)**

- acebutolol + hydrochloorthiazide
- ethylmorphine siroop
- aluminiumhydroxide + magnesiumcarbonaat + lidocaïne + magnesiumhydroxide + trisilicaat

Andere wijzigingen

- Terugbetalingen: anticonceptie, sublinguaal allergeenextract van huisstofmijten, gosereline, inclisiran, feneticilline capsules
- Medische noodprogramma's en programma's voor gebruik in schrijnende gevallen

▼: 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).

▼: geneesmiddelen waarvoor bijkomende "risicobeperkende activiteiten" (*Risk Minimization Activities*: RMA) werden opgelegd door de overheid die de vergunning voor het in de handel brengen toekent (zie Folia maart 2015), zoals educatief materiaal of brochures.

De recente informatie van de maand mei 2022 houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 2 mei. De wijzigingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van de maand juni opgenomen.

Naast de algemene bronnen die het BCFI systematisch raadpleegt (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), voor de redactie van de Goed om te weten "Recente Informatie", worden volgende bronnen geraadpleegd: SKP en evaluatiedossier van het EMA (EPAR) van het product, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

 **Nieuwigheden in de eerste lijn****diosmine (Diosmin EG®)**


Diosmine, beschikbaar als associatie met flavonoïden, is nu opnieuw beschikbaar in monopreparaat (**Diosmin EG®**, hoofdstuk 1.11). Het heeft als indicatie de tekenen en symptomen van **chronische veneuze insufficiëntie van de onderste ledematen** en van acute **hemorroïdale ziekte** (synthese van de SKP).

Commentaar van het BCFI:

Diosmine is mogelijk werkzaam op bepaalde symptomen van veneuze insufficiëntie van de onderste ledematen (enkelontrek, trofische stoornissen, krampen), maar de werkzaamheid ervan op de evolutie van veneuze insufficiëntie, ulcera of hemorroïdale symptomen is niet bewezen. Het middel houdt bovendien een risico in van frequente gastro-intestinale ongewenste effecten. Bij gebrek aan gegevens wordt het bij zwangere vrouwen afgeraden.¹⁻³

Kostprijs: ongeveer 15€ voor één maand behandeling, niet terugbetaald op 1 mei 2022.

nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®)

Paxlovid® (hoofdstuk 11.4.7) is een **associatie van nirmatrelvir**, een protease-inhibitor van SARS-CoV-2, en van **ritonavir** (eveneens een protease-inhibitor, maar niet actief tegen SARS-CoV-2; wanneer het in lage dosis met nirmatrelvir wordt gecombineerd, vertraagt het de metabolisatie ervan). Het heeft als indicatie de **behandeling van COVID-19** bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben maar **een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19** (synthese van de SKP). Het kreeg een **voorwaardelijke vergunning**. Het houdt een hoog risico in van geneesmiddeleninteracties.

In België geeft de **Task Force COVID Therapeutics** in zijn « Leidraad voor het medicatie management van niet-ernstige SARS-COV-2 infectie bij ambulante patiënten » (versie 29/04/2022) een « zwak positief advies » voor het gebruik van nirmatrelvir + ritonavir in de ambulante setting, enkel voor ambulante ernstig immuungecompromitteerde patiënten met een hoog risico van hospitalisatie.

De WGO (Therapeutics and COVID-19 : living guidance, versie 22/04/22) geeft een « sterke » aanbeveling voor het gebruik van nirmatrelvir + ritonavir bij geselecteerde patiënten met een niet-ernstige vorm van COVID-19 maar een hoog risico van hospitalisatie, en vindt deze optie interessanter dan de alternatieven (molnupiravir, remdesivir of monoklonale antilichamen). Hoewel nirmatrelvir + ritonavir via de officina apotheek wordt afgeleverd, komt het uit een federaal beheerde stock. De prijs ervan werd niet meegedeeld.

Gebbruiksvoorwaarden in België

- Nirmatrelvir + ritonavir moet binnen de 5 dagen na de eerste symptomen van bevestigde COVID-19 worden voorgeschreven, aan ambulante ernstig immuungecompromitteerde patiënten met een hoog risico van hospitalisatie. In geval van positieve COVID-19-test bij een ernstig immuungecompromitteerde patiënt overlegt de huisarts met de specialist die betrokken is bij de opvolging van de immuungecompromitteerde patiënt om te controleren op eventuele contra-indicaties voor de behandeling. Het risico van interacties moet steeds worden geëvalueerd. Het voorschrift moet door de arts-specialist worden opgesteld en het geneesmiddel wordt in de officina apotheek afgeleverd (Zie KCE voor de details van de procedure).

Werkzaamheid

- De associatie nirmatrelvir + ritonavir werd versus placebo geëvalueerd bij 2246 **niet-gevaccineerde** patiënten (mediane leeftijd: 46 jaar); de helft had antilichamen tegen SARS-CoV-2. De patiënten hadden een beginnende (maximum 5 dagen) en niet-ernstige vorm van bevestigde COVID-19. Zij vertoonden ten minste één risicofactor van progressie naar een ernstige vorm (voornamelijk obesitas) (studie EPIC-HR).⁴
- De resultaten voor het primaire eindpunt (hospitalisaties en overlijden binnen de maand) wijzen op een statistisch significant voordeel van de associatie versus placebo: 0,8% versus 6,3% ($p < 0,0001$; NNT = 18). In de behandelde groep overleed geen enkele patiënt ten opzichte van 12 in de placebogroep, en in de behandelde groep werden 9 patiënten gehospitaliseerd ten opzichte van 67 in de placebogroep.
- In deze studie ging het voornamelijk om de delta-variant. Laboratoriumgegevens lijken te wijzen op werkzaamheid tegen andere varianten, ook omikron.
- In de « Leidraad voor het medicatie management van niet-ernstige SARS-COV-2 infectie bij ambulante patiënten » (versie 29/04/2022) wordt opgemerkt dat er onzekerheden blijven bestaan over de reële doeltreffendheid, bijvoorbeeld bij gevaccineerde patiënten.^{5,6}

Veiligheid

- Ongewenste effecten
 - De meest frequente (1 - 10%) zijn: dysgeusie, gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn.
- Zwangerschap en borstvoeding: nirmatrelvir + ritonavir wordt niet aanbevolen. Het is momenteel niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van nirmatrelvir + ritonavir tijdens de

zwangerschap en de periode van borstvoeding (geen informatie beschikbaar).

- Interacties
 - Er is een risico van interacties met talrijke geneesmiddelen. We verwijzen ook naar <https://www.covid19-druginteractions.org/>.
 - Ritonavir is een substraat van CYP3A4 en P-gp, een krachtige inhibitor van CYP2D6, CYP3A4 en P-gp, en een inductor van CYP2B6 en CYP2C9 (zie Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3).
 - Nirmatrelvir is een substraat van CYP3A4.
 - Het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die sterk gemetaboliseerd worden door CYP3A4, of van krachtige inductoren van CYP3A4 is volgens de SKP gecontra-indiceerd.
 - Elk geneesmiddel dat een inductor of inhibitor is van CYP3A4 kan de werkzaamheid van nirmatrelvir + ritonavir verstoren of het risico van ongewenste effecten verhogen.
- Bijzondere voorzorgen
 - De dosering moet verlaagd worden in geval van matige nierinsufficiëntie. Nirmatrelvir + ritonavir niet gebruiken bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.^{7,8}

Dosering: 2 tabletten van 150 mg nirmatrelvir en 1 tablet van 100 mg ritonavir om de 12 uur gedurende 5 dagen


Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

levodopa + carbidopa + entacapon gel (Lecigimon® ▼)

De associatie levodopa + carbidopa + entacapon is nu beschikbaar als **gel voor toediening via een duodenale sonde (Lecigimon® ▼**, hoofdstuk 10.6.6, hospitaalgebruik) voor de behandeling van gevorderde ziekte van Parkinson met ernstige motorische fluctuaties en hyperkinesie of dyskinesie wanneer andere beschikbare orale combinaties van geneesmiddelen tegen de ziekte van Parkinson geen bevredigend resultaat hebben gegeven (synthese van de SKP). De toediening gebeurt via een implanteerbare pomp (een andere pomp dan voor Duodopa® gel).⁹ Er is Risk Minimization Activities (RMA ▼) materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.

Kostprijs: 738€ voor 7 patronen, terugbetaald in a !

paliperidon zesmaandelijke injectie (Byanli®)

Paliperidon bestaat nu als **zesmaandelijke intramusculaire injectie (Byanli® )**, hoofdstuk 10.2.4). Het middel was al beschikbaar voor éénmaandelijke of driemaandelijke injectie (zie Folia januari 2017). Het heeft als indicatie de onderhoudsbehandeling van schizofrenie bij volwassen patiënten die klinisch stabiel zijn op de éénmaandelijke of driemaandelijke injectie.¹⁰

Kostprijs: ongeveer 1400€ om de 6 maanden naargelang van de dosis, terugbetaald in b !

Schrappingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)


Worden in deze rubriek vermeld

- de stopzettingen van commercialisatie
- de onderbrekingen van commercialisatie (verwachte duur langer dan één jaar)

De tijdelijke onderbrekingen worden hier niet opgenomen, zij worden in het repertorium met dit teken aangeduid : ■

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


acebutolol + hydrochloorthiazide (Sectrazide®)

De associatie **acebutolol + hydrochloorthiazide (Sectrazide® )**, hoofdstuk 1.1.4) is uit de markt genomen. Er bestaat geen associatie meer van een diureticum + acebutolol, maar er zijn associaties met andere β -blokkers beschikbaar (zie hoofdstuk 1.1.4), of monopreparaten met acebutolol en hydrochloorthiazide.

ethylmorphine siroop (Tussethyl®)

Ethylmorphinesiroop gebruikt als **antitussivum (Tussethyl®)**, hoofdstuk 4.2.1) is uit de markt genomen. De tabletten blijven beschikbaar. Codeïne en derivaten werden als antitussiva beperkt onderzocht en kunnen aanleiding geven tot misbruik (zie ook Antitussiva).

aluminiumhydroxide + magnesiumcarbonaat + lidocaïne + magnesiumhydroxide + trisilicaat (Syngel®)

De associatie **aluminiumhydroxide + magnesiumcarbonaat + lidocaïne + magnesiumhydroxide + trisilicaat (Syngel® )**, hoofdstuk 3.1.2) is langdurig onbeschikbaar. De toevoeging van lidocaïne had geen bewezen meerwaarde op gastroduodenale of refluxpijn. Er zijn andere antacida beschikbaar.

Andere wijzigingen

Terugbetalingen

Anticonceptie

Sinds 25 april 2022 wordt de **bijkomende terugbetaling van anticonceptie** (voor personen jonger dan 25 jaar die in aanmerking komen voor verhoogde tegemoetkoming, gevisualiseerd door de symbolen a! en J ter hoogte van de betrokken specialiteiten in het Repertorium) **aan alle mensen toegekend, ongeacht hun gender**.


Allergeenextract van huisstofmijten voor sublinguaal gebruik (Acarizax®)

Het sublinguaal allergeenextract van huisstofmijten (Acarizax®), hoofdstuk 12.4.2) wordt nu **terugbetaald in c!** onder bepaalde voorwaarden. De voornaamste zijn: allergisch astma in combinatie met gedocumenteerde allergische rinitis door huisstofmijt, met exacerbatie meer dan tweemaal per week en/of nachtelijk ontwaken door astma ondanks behandeling met ICS + LABA, ESW \geq 70% en follow-up door een pneumoloog. Voor de evaluatie van de werkzaamheid van deze behandeling, zie Folia oktober 2020.

Gosereline (Zoladex®)

Gosereline (Zoladex®), hoofdstuk 5.3.6), wordt niet meer in categorie b terugbetaald en wordt nu **terugbetaald in a zonder toelating van de adviserend arts**. Het middel wordt gebruikt bij verschillende aandoeningen zoals de palliatieve behandeling van prostaatkanker, de behandeling van gevorderde hormoonafhankelijke borstkanker, ovariële suppressie bij vrouwen met hoog risico van recidief van borstkanker, de behandeling van endometriose en van uteriene fibromen.

Inclisiran (Leqvio®)

Inclisiran (Leqvio® ), hoofdstuk 1.12.8) wordt sinds 1 mei 2022 **onder bepaalde voorwaarden terugbetaald in a!** voor volwassenen met familiale hypercholesterolemie **en in b!** voor de patiënten met atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen. In beide gevallen is terugbetaling slechts voorzien

voor patiënten wiens LDL-C \geq 100 mg/dl blijft, ondanks een behandeling van minstens 6 weken met statine + ezetimibe (aan maximaal verdraagbare dosis, behoudens intolerantie of contra-indicatie). Voor een evaluatie van dit geneesmiddel, zie Folia oktober 2021.

Feneticilline capsules (Broxil®)

Feneticilline capsules (Broxil®, hoofdstuk 11.1.1.1.1) worden sinds 1 mei 2022 **terugbetaald in c**. De siroop wordt momenteel niet terugbetaald. Feneticilline is een eerste keuze voor de behandeling van streptokokkenangina. Feneticilline werd in maart 2022 gecommmercialiseerd (zie in Folia van april 2022).

Medische noodprogramma's en programma's voor gebruik in schrijnende gevallen

Voor meer informatie over deze programma's, zie Folia december 2019.

- Pembrolizumab (Keytruda® ▼, hoofdstuk 13.3.1), dapagliflozine (Forxiga® ▼ 🚫), hoofdstuk 5.1.8), atezolizumab (Tecentriq® ▼ ▼, hoofdstuk 13.3.1), sotorasib en pegcetacoplan (nog niet gecommmercialiseerd), werden door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) goedgekeurd in het kader van het medisch noodprogramma (*medical need*).
- Finerenon, nog niet gecommmercialiseerd, werd goedgekeurd in het kader van het programma voor gebruik in schrijnende gevallen (*compassionate use*).
- Informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming zijn te vinden op de website van het FAGG: pembrolizumab (borstkanker en baarmoederhalskanker), dapagliflozine, atezolizumab, sotorasib, pegcetacoplan, finerenone.

Algemene bronnen

Laatst geraadpleegd op 4/5/2022

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>
- Martindale: The Complete Drug Reference.
- Farmacotherapeutisch Kompas, consulté la dernière fois le 2 mars 2022 <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>
- LAREB Pregnancy. <https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/>
- Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e uitgave, elektronische versie).

Specifieke bronnen

- 1 Phlebotonics for venous insufficiency. Martinez-Zapata et al. Cochrane Database of Systematic Review Nov 2020.
- 2 Hémorroïdes. Premiers Choix Prescrire. Actualisation sept 2020.
- 3 Diosmin EG®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 4 Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. NEJM 2022 ;386 :1397-1408
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2118542>
- 5 KCE. Balises pour le traitement médicamenteux du COVID-19-Usage ambulatoire-Résumé à l'attention des médecins généraliste du 29/04/2022. <https://kce.fgov.be/sites/default/files/2022-04/BalisesCOVIDGPs-FR.pdf>
- 6 Covid-19 : nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®) chez certains patients à risque de forme grave. Rev Presc. Février 2022.
- 7 Paxlovid®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 8 Paxlovid®-EPAR Public Assessment Report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/paxlovid-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 9 Lecigimon®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 10 Byanli®- Résumé des Caractéristiques du Produit

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.