

Folia Pharmacotherapeutica november 2022

Recente informatie oktober en november 2022: nieuwigheden, stopzettingen en onderbrekingen van commercialisatie, andere wijzigingen □

Nieuwigheden in de eerste lijn

- paracetamol + ibuprofen
- rimegepant
- aangepast mRNA-COVID-19-vaccin tegen Omicron BA.4-5

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- andexanet alfa

Stopzettingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)

- mesterolon
- folcodine
- temsirolimus
- *Vitex agnus-castus*

Andere wijzigingen

- 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 van maart 2015), zoals educatief materiaal of brochures.

De recente informatie van de maand oktober 2022 houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 30 september 2022. De wijzigingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van de maand november opgenomen.

Nieuwigheden in de eerste lijn

paracetamol + ibuprofen (Nuralgan®)

Een vaste associatie van paracetamol 500 mg + ibuprofen 200 mg (Nuralgan® , hoofdstuk 8.2.5.) is nu beschikbaar met als indicatie (synthese van de SKP) de **kortdurende symptomatische behandeling van milde tot matige pijn** bij volwassenen.

Commentaar van het BCFI:

De **geringe meerwaarde** van de vaste associatie vergeleken met monotherapie moet worden afgewogen tegen het **verhoogde risico van toxiciteit**, in het bijzonder bij oudere personen en/of risicopatiënten (zie hieronder), en de **bepaalde flexibiliteit in dosering**. Er is ook waakzaamheid geboden voor het risico van overdosering (met toename van ongewenste effecten en intoxicatie) bij toediening van een associatie, vooral wanneer de patiënt zich niet bewust is van de samenstelling ervan (ibuprofen en **ook paracetamol**) en bijkomende dosissen van één van de componenten inneemt.

Werkzaamheid

De hieronder gerapporteerde gegevens komen uit de studies die in de SKP worden vermeld.

- Acute postoperatieve tandpijn (n = 735):
 - Eén enkele dosis van 1 tablet van de associatie is doeltreffender dan placebo, paracetamol (500 mg of 1000 mg) of ibuprofen (200 mg).
 - Eén enkele dosis van 2 tabletten is doeltreffender dan placebo, paracetamol (1000 mg) of ibuprofen (400 mg).

- Eén tablet van de associatie verschilt niet significant van 2 tabletten van de associatie.
- Op basis van de gerapporteerde gegevens is het niet mogelijk om de klinische relevantie van deze verschillen te beoordelen.
- Chronische kniepijn (n = 892): de behandeling van chronische pijn is **niet opgenomen in de indicatie** van deze associatie. Deze is niet bedoeld voor een behandeling die langer dan drie dagen duurt (volgens de SKP).
 - Na 10 dagen behandeling met drie innames per dag, zijn twee tabletten (maar niet 1 tablet) van de associatie werkzaam dan paracetamol (1000 mg) (-5,3 volgens de WOMAC-subschaal, van 0 tot 100 mm).
 - Er is geen significant verschil met 1 of 2 tabletten van de associatie, vergeleken met ibuprofen (400 mg).
 - Na 13 weken behandeling met 3 innames per dag, werd met de associatie (1 of 2 tabletten per inname) een statistisch significant verschil gerapporteerd ten opzichte van paracetamol (1000 mg) voor wat betreft de tevredenheid van de patiënten (respectievelijk -0,28 en -0,43, op een 5-puntenschaal van Likert).
 - Hoewel deze verschillen statistisch significant zijn, zijn ze gering in absolute waarde en hun klinische relevantie is niet duidelijk.

Veiligheid

- De contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties en voorzorgen bij gebruik zijn vergelijkbaar met die van paracetamol (zie hoofdstuk 8.2.1.) en van de NSAID's (zie hoofdstuk 9.1.) afzonderlijk.
- Zoals voor alle geneesmiddelen die NSAID's bevatten, mag deze associatie niet langer dan enkele dagen gebruikt worden. Ze is dus niet geïndiceerd voor de behandeling van chronische pijn (zie ook 8.1. Medicamenteuze koorts- en pijnbestrijding).
- Zoals alle NSAID's moet ibuprofen voorzichtig gebruikt worden bij oudere patiënten omdat de ongewenste effecten frequenter optreden en ernstiger zijn.
- De dosis paracetamol moet worden verlaagd (500 mg om de 6 uur) in geval van matige tot ernstige nierinsufficiëntie en bij patiënten met leverinsufficiëntie. Het gebruik van NSAID's kan leiden tot verslechtering van de nierfunctie bij patiënten met nier-, hart- of leverinsufficiëntie, bij patiënten behandeld met diuretica of ACE-inhibitoren en bij oudere personen. Bij deze patiënten moet de dosis zo laag mogelijk blijven en moet de nierfunctie gecontroleerd worden.¹

Dosis: 1 tot 2 tabletten per inname, maximum 6 tabletten per dag, niet langer dan drie dagen gebruiken

Kostprijs: 8,45€ voor 18 tabletten, niet terugbetaald op 1 oktober 2022

rimegepant (Vydura®▼)

Rimegepant (Vydura®, hoofdstuk 10.9.1.) toegediend als oraal lyofilisaat (op of onder de tong) behoort tot de klasse van de *calcitonin gene-related peptide* (CGRP)-receptorantagonisten. Net als monoklonale antilichamen bij migraine (zie hoofdstuk 10.9.2.2), kunnen zij worden beschouwd als CGRP-remmers. Het heeft als indicatie de behandeling van migraineaanvallen met of zonder aura bij volwassenen en de preventieve behandeling van episodische migraine bij volwassenen die ten minste 4 migraineaanvallen per maand hebben (volgens de SKP).

Commentaar van het BCFI:

Voor wat betreft de acute behandeling van een migraineaanval, zou een bewezen activiteit in geval van onvoldoende respons of contra-indicatie voor triptanen een meerwaarde zijn. Er zijn echter geen specifieke gegevens over de werkzaamheid bij patiënten die onvoldoende reageren op triptanen en er is onvoldoende bewijs bij patiënten bij wie triptanen gecontra-indiceerd zijn. Het gebrek aan gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid van de acute behandeling bij patiënten die het product ook profylactisch nemen, valt te betreuren, alsook het gebrek aan vergelijkend onderzoek met andere antimigrainemiddelen.

Wat betreft profylaxe is de indicatie beperkt tot episodische migraine, en de preventieve werkzaamheid op lange termijn is nog niet volledig vastgesteld. Het product is zeer duur en wordt

niet terugbetaald (situatie op 1 oktober 2022).

Meer informatie volgt binnenkort in de Folia. In “+ meer info” hieronder rapporteren we enkele gegevens over de werkzaamheid uit het EPAR (*European Public Assessment Report*) van het Europees Geneesmiddelenagentschap.



Werkzaamheid

- Acute behandeling :
 - Drie RCT's, uitgevoerd bij ongeveer 3.500 patiënten met 2 tot 8 matige tot ernstige migraineaanvallen per maand, tonen aan dat rimegepant werkzaam was dan placebo om de hoofdpijn bij een migraineaanval te verlichten. In de drie RCT's had gemiddeld 20% van de patiënten die een dosis rimegepant kregen na twee uur geen hoofdpijn meer, versus 12% met placebo.
 - Rimegepant was beperkt werkzaam op migrainegeassocieerde symptomen (i.e. fotofobie, fonofobie of misselijkheid): verdwijnen van de symptomen na twee uur bij gemiddeld 36% van de patiënten versus 27% met placebo. Verdwijnen van het voor de patiënt meest hinderlijke symptoom was voldoende om de respons als gunstig te beschouwen.
 - De patiënten met een niet-gecontroleerde, onstabiele of recent gediagnosticeerde of ernstige cardiovasculaire aandoening, evenals deze met een diagnose van majeure depressie of psychiatrische stoornissen, waren uitgesloten.
 - Er was **geen beoordeling** bij patiënten met meer dan **8 migraineaanvallen** per maand, noch bij patiënten bij wie de migraineaanvallen **resistent zijn tegen triptanen of bij wie triptanen gecontra-indiceerd zijn**.
 - Er zijn momenteel ook geen gegevens versus een actieve comparator.
 - De werkzaamheid van rimegepant voor de behandeling van acute migraineaanvallen werd **niet aangetoond** in placebogecontroleerde omstandigheden **bij profylactisch behandelde patiënten**.
- Profylaxe :
 - Een RCT versus placebo, uitgevoerd bij 747 patiënten, met 4 tot 18 migraineaanvallen per maand, en die ten minste 6 migrainedagen hadden doorgemaakt tijdens de 28 dagen vóór de behandeling, toont aan dat rimegepant, 1 dag op 2 toegediend gedurende **12 weken**, werkzaam was in het verminderen van het aantal migrainedagen. De patiënten hadden gemiddeld 4,3 versus 3,5 migrainedagen minder tijdens de weken 9 tot 12 vergeleken met de observatieperiode van 28 dagen.
 - Hoewel statistisch significant, is het klinisch voordeel beperkt aangezien het verschil tussen rimegepant en placebo **-0,8 migrainedagen** bedroeg, wat overeenstemt met minder dan 10% van het aantal migrainedagen tijdens de observatieperiode van 28 dagen (gemiddeld 10,2 dagen met migraineaanvallen).
 - De selectiecriteria maakten de inclusie mogelijk van patiënten met episodische en met chronische migraine. De subgroep patiënten met chronische migraine was echter te klein en daardoor was het niet mogelijk om een conclusie te trekken over de werking van de behandeling in deze subgroep. De indicatie in de SKP voor de profylaxe is dus beperkt tot **episodische migraine**.²

Veiligheid

- In tegenstelling tot de triptanen is rimegepant niet gecontra-indiceerd bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening en tot op heden zijn er geen meldingen van cardiovasculaire ongewenste effecten. Toch werden de meeste patiënten met een cardiovasculaire contra-indicatie voor triptanen uit de studies over acute werkzaamheid uitgesloten.³
- Misselijkheid is een frequent ongewenst effect.
- Overgevoelighedsreacties, onder meer dyspneu en ernstige rash, kunnen bij 1 op 100 patiënten voorkomen en tot dagen na de toediening optreden. Er werden ernstige vertraagde overgevoelighedsreacties gerapporteerd.

- Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van rimegepant bij zwangere vrouwen. Het gebruik
- ervan tijdens de zwangerschap wordt uit voorzorg afgeraden.
 - Interacties: rimegepant is een substraat van CYP3A4 en van P-gp. De gelijktijdige toediening met krachtige CYP3A4-inhibitoren of met (matig) krachtige CYP3A4-inductoren wordt niet aangeraden. In geval van gelijktijdig gebruik van matig krachtige CYP3A4-inhibitoren of van krachtige P-gp-inhibitoren moet de inname van een tweede dosis rimegepant binnen de 48 uur vermeden worden (zie Tabel Ic en Tabel Id in Inleiding 6.3).
 - Bijzondere voorzorgen: rimegepant is niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie?

Dosis

- acute aanval: 1 dosis indien nodig, op of onder de tong, maximaal 1x/dag.
- profylaxe: 1 dosis, op of onder de tong, om de twee dagen, maximaal 1 dosis per dag bij gebruik voor een aanval bovenop de profylactische behandeling.

Kostprijs: 28,75€ per tablet, niet terugbetaald op 1 oktober 2022

aangepast mRNA-COVID-19-vaccin tegen Omicron BA.4-5 (Comirnaty Original/Omicron BA.4-5[®]▼)

Een nieuw **aangepast COVID-19-vaccin (Comirnaty Original/Omicron BA.4-5[®]▼**, hoofdstuk 12.1.1.15.) werd op 12 september door het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA) goedgekeurd. Zie Goed om te weten van 12 oktober 2022 voor meer informatie.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

andexanet alfa (Ondexxya[®]▼)

Andexanet alfa (Ondexxya[®]▼, hoofdstuk 20.1.1.5., geneesmiddel voor hospitalgebruik, intraveneuze toediening) is een **recombinante en geïnactiveerde Xa-stollingsfactor** die zich bindt op de factor Xa-remmers en hun antistollingseffect verhindert. Het heeft als indicatie de **behandeling van ongecontroleerde of levensbedreigende bloedingen bij patiënten behandeld met een directe factor Xa-remmer (apixaban of rivaroxaban, synthese van de SKP)**. Hoewel het in theorie de effecten van andere factor Xa-remmers zoals edoxaban, heparines met laag-moleculair gewicht of fondaparinux zou kunnen tegengaan, werd het bij gebrek aan gegevens niet als antidotum voor deze geneesmiddelen goedgekeurd.

Andexanet alfa werd klinisch beoordeeld in een **studie zonder controlegroep⁴**, waardoor **het niet mogelijk is om de werkzaamheid ervan te bevestigen noch de plaats ervan te bepalen ten opzichte van de gebruikelijke behandeling of andere interventies**, zowel op vlak van werkzaamheid als van veiligheid (onder meer voor wat betreft het trombo-embolische risico).⁵⁻⁸ De behandeling is **zeer duur** en niet terugbetaald (situatie op 1 oktober 2022).



Veiligheid

- Contra-indicaties: allergie voor hamstereiwitten
- Ongewenste effecten
 - De meest frequente tijdens de klinische studie (1-10%): diepe veneuze trombose en longembolie, koorts.
 - Bij gezonde vrijwilligers waren de meest frequente ongewenste effecten infusiegerelateerde reacties zoals overmatig blozen, hoest, dyspneu. Een verhoging van de D-dimeren en F1+2 fragmenten van protrombine werd eveneens vastgesteld, zonder optreden van trombotische voorvallen. De eventuele klinische gevolgen hiervan zijn momenteel niet bekend.
- Zwangerschap en borstvoeding
 - Het is niet mogelijk om zich uit te spreken over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap en de borstvoeding (onvoldoende gegevens).
- Interacties
 - Andexanet alfa remt het effect van heparine.
- Bijzondere voorzorgen
 - Er werden trombo-embolische voorvallen gemeld tijdens de dagen volgend op de toediening van andexanet alfa gedurende de klinische studie. De antistollingstherapie moet zo snel mogelijk hervat worden. Monitoren op klachten en symptomen van trombose wordt sterk aanbevolen.⁵

Kostprijs: 13 568€ voor 4 flacons van 200 mg (een volledige behandeling vereist 5 tot 9 flacons: 16 960€ à 30 528€), niet terugbetaald op 1 oktober 2022

Stopzettingen 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.

mesterolon (Proviron®)

Mesterolon (Proviron®), een oraal toegediend androgeen gebruikt bij hypogonadisme, wordt niet meer gecommmercialiseerd sinds oktober 2022.

folcodine

De geneesmiddelen die folcodine bevatten zijn sinds 1 oktober 2022 geschorst. Folcodine is het voorwerp van een evaluatieprocedure door het EMA wegens bezorgdheid over een risico van kruisovergevoeligheid met neuromusculaire blokkers (zie Folia augustus 2022). Uit voorzorg vraagt het FAGG de aflevering te schorsen van de specialiteiten die folcodine bevatten (Pholco-Méréprine Mono®), maar ook van de magistrale en officinale bereidingen (zie mededeling van het FAGG, 30/09/22). In geval van niet-productieve hoest is de werkzaamheid van antitussiva nauwelijks onderbouwd, en hun toediening is gecontra-indiceerd bij kinderen onder de 6 jaar. Er is een risico van misbruik en van overmatig gebruik (zie 4.2.1. Antitussiva).

temsirolimus (Torisel®)

Temsirolimus (Torisel®), een proteïne-kinase-inhibitor gebruikt bij bepaalde gevorderde niercarcinomen en bepaalde mantelcellymfomen, is niet meer beschikbaar op de Belgische markt sinds oktober 2022.

***vitex agnus-castus* (Donnafyta Premens®)**

Het droog extract van *Vitex agnus-castus* (Donnafyta Premens®), dat zonder veel argumenten wordt voorgesteld bij de behandeling van het premenstrueel syndroom, is sinds 1 september 2022 niet meer beschikbaar.

Andere wijzigingen

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

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

- Durvalumab (Imfinzi®▼), odevixibat (Bylvay®, nog niet gecommmercialiseerd) en darolutamide (Nubeqa®) werden door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) goedgekeurd in het kader van het medisch noodprogramma (*medical need*). Het medisch noodprogramma voor de associatie elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor (Kaftrio®▼) werd gewijzigd.
- Enfortumab vedotin (Padcev®), avacopan, durvalumab (Imfinzi®) en tremelimumab (Durvalumab® 50 mg/ml en Tremelimumab® 20 mg/ml), nog niet gecommmercialiseerd (behalve Imfinzi®), werden 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: durvalumab, odevixibat, darolutamide, elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor, enfortumab vedotin, avacopan, durvalumab + tremelimumab.

Bronnen

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, de Bulletins d'Information de Pharmacologie.

Specifieke bronnen

- 1 Nuralgan®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 2 EMA EPAR-Assessment Report Vydura® :https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vydura-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 3 Nieuw geneesmiddel: rimegepant bij migraineaanvallen. Geneesmiddelen Bulletin 2022. 8 (56) : 65-68 doi: 10.35351/gebu.nl.2022.8.15
- 4 Connolly SJ. et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. N Engl J Med 2019; 380:1326-1335. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1814051>
- 5 Ondexxya®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 6 Andexanet alfa for reversing anticoagulation from apixaban and rivaroxaban. Technology appraisal guidance, NICE 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta697>
- 7 Rev Presc avril 2020. 40(438): 250-253.
- 8 Med Lett Drugs Ther. 2018 Jun 18;60(1549):99-101

Nieuwigheden in de eerste lijn (november 2022)

- ivermectine per os
- COVID-19-vaccin met verlaagde dosis voor kinderen van 6 maanden tot 4 jaar

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde (november 2022)

- cenobamaat
- odevixibat
- somatrogon

Nieuwigheden in de oncologie (november 2022)

- zanubrutinib

Nieuwe formuleringen (november 2022)

- beclomethason + formoterol + glycopyrronium 172/5/9 µg

Stopzettingen en onderbrekingen van het in de handel brengen (>1 jaar) (november 2022)

- chloorhexidine + retinol
- ertugliflozine
- flumetason
- fosamprenavir
- salbutamol per os

Andere wijzigingen (november 2022)

- Medische-noodprogramma's en programma's voor schrijnende gevallen

▼: geneesmiddelen onderworpen aan aanvullende monitoring en waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking aangemoedigd wordt (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.

De nieuwe geneesmiddelen zullen in het Repertorium geïntroduceerd worden met de update van 20 november.

Het nieuws van november 2022 houdt rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 17 oktober op de hoogte gebracht werden. De veranderingen die na die datum gemeld worden, zullen opgenomen worden in de Weekly Folia van december.

Nieuwigheden in de eerste lijn

ivermectine per os (Ivermectin Substipharm®)

Ivermectine is nu beschikbaar voor **orale** toediening (Ivermectin Substipharm®, hoofdstuk 11.3.1) met als indicatie de **behandeling van schurft** en bepaalde tropische parasitosen (microfilaremie, strongyloïdose) (samenvatting van de SKP). Het wordt niet aanbevolen voor kinderen die minder dan 15 kg wegen.

Ivermectine was al beschikbaar als crème voor de behandeling van rosacea, en werd off-label gebruikt voor de behandeling van schurft). In andere landen was de orale formulering al lang beschikbaar.

Opmerking van het BCFI

Volgens de BAPCOC (zie 11.5.3.8.), is permectrine-crème de eerstelijnsbehandeling bij schurft.

Ivermectine in de vorm van een crème of per os vormt een **alternatieve behandeling**, net als benzylozoaat. De beschikbaarheid van een **orale vorm** van ivermectine kan een **praktischer** alternatief zijn voor de crème, maar beide behandelingen zijn **duur en worden niet terugbetaald**.

Voor meer informatie over de topische behandelingen voor schurft, zie 15.1.6.

Werkzaamheid en aanbevelingen

- De studies naar orale toediening van ivermectine voor schurft zijn oud en hebben betrekking op een klein aantal patiënten. De conclusie ervan luidde dat ivermectine per os werkzaam is ten opzichte van een placebo. De resultaten versus topische behandelingen spreken elkaar tegen.¹

- Men beschouwt de genezing als volledig 4 weken na de behandeling, maar de jeuk kan langer aanhouden.²
- De verschillende geraadpleegde bronnen en richtlijnen^{1,3-7} positioneren ivermectine per os als een alternatief voor een topische behandeling met permetrine, vooral om de therapietrouw te verbeteren of als een groot aantal mensen behandeld moet worden (instellingen).

Veiligheid


- Ongewenste effecten
 - Bij patiënten met schurft kan de jeuk tijdelijk verergeren.
 - Onbekende frequentie: voorbijgaande hypereosinofilie, leveraantasting, hematurie; zeldzamer toxische epidermale necrolyse of Stevens-Johnsonsyndroom.
 - De patiënten die met ivermectine per os behandeld worden voor andere parasitaire aandoeningen dan schurft kunnen ernstigere ongewenste effecten vertonen, vooral in het geval van massale infestatie of infestatie met meerdere parasieten (zie SKP).²
- Zwangerschap en borstvoeding:
 - Zwangerschap: beperkte klinische gegevens tonen geen teratogeen risico aan. Eén enkele inname is mogelijk op elk moment tijdens de zwangerschap, maar de voorkeur moet worden gegeven aan een topische behandeling met permetrine.
 - Borstvoeding: aangezien er slechts een beperkte hoeveelheid in de moedermelk terecht komt, is het gebruik tijdens de borstvoeding mogelijk indien noodzakelijk.^{2,8-10}

Dosering voor schurft

- Eenmalige dosis van 200 µg per kg (volwassenen 51–65 kg: 12 mg; 66–79 kg: 15 mg en ≥ 80 kg: 18 mg).
- Voor kinderen jonger dan 6 jaar moeten de tabletten geplet worden.
- Vermijd de inname van voedsel 2 uur voor en na de toediening.
- Volgens de SKP is een tweede dosis binnen twee weken na de aanvangsdosis alleen nodig als er nieuwe letsels verschijnen of als het parasitologisch onderzoek op dat moment positief is.
- In geval van ernstige infectie kan een tweede dosis toegediend worden na 7 tot 14 dagen.⁶

Kostprijs: € 28 voor 4 tabletten van 3 mg, niet terugbetaald op 1 november 2022

COVID-19-vaccin met verlaagde dosis voor kinderen van 6 maanden tot 4 jaar (Comirnaty 3 µg /dose)

Er is een COVID-19-vaccin tegen de oorspronkelijke stam van het SARS-CoV-2-virus beschikbaar in een lagere dosis (Comirnaty® 3 µg /dosis , hoofdstuk 12.1.1.15) met als indicatie de preventie van COVID-19 bij kinderen tussen 6 maanden en 4 jaar oud (samenvatting van de SKP).

Volgens het advies van het EMA van 19 oktober 2022 tonen de studiegegevens dat de **immuunreactie en veiligheid** van drie dosissen van de dosering met 3 µg per dosis bij kinderen van 6 maanden tot 4 jaar **vergelijkbaar zijn** met deze van twee dosissen van de hogere dosering (30 µg /dosis) bij adolescenten en jonge volwassenen.^{11,12} De werkzaamheid op de preventie van ernstige vormen van COVID-19 is niet geëvalueerd in klinische studies.



Het rapport van het EMA vermeldt ook dat er binnenkort een verlaagde dosering van het vaccin Spikevax® beschikbaar zal zijn voor de vaccinatie van kinderen tussen 6 maanden en 5 jaar. Dat vaccin is nog niet beschikbaar in België (situatie op 28/10/22).

In België zal de Hoge Gezondheidsraad binnenkort wellicht een advies verstrekken over de vaccinatie van kinderen tussen 6 maanden en 5 jaar, waarover we zullen berichten in een van onze Folia's.

Dosering: primovaccinatie: twee injecties met een interval van drie weken, gevolgd door een derde dosis minimaal acht weken na de tweede.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

cenobamaat (Ontozry®)

Cenobamaat (Ontozry®  ) hoofdstuk 10.7.2.8., orale toediening) is geïndiceerd voor de **combinatiebehandeling van focale epilepsie** met of zonder generalisatie bij **volwassenen** die niet gereageerd hebben op minstens twee andere geneesmiddelen (samenvatting van de SKP). Volgens gegevens op korte termijn lijkt toevoegen van cenobamaat aan de bestaande behandeling **werkzaam om de frequentie van de epilepsieaanvallen te verlagen** bij patiënten die voordien onvoldoende onder controle waren met andere behandelingen. Het is **niet met andere behandelingen vergeleken en niet onderzocht voor behandelingen van meer dan 12 weken**. Het veiligheidsprofiel lijkt vergelijkbaar met dat van de andere anti-epileptica. Het wordt volledig terugbetaald maar is **duurder** dan de meeste andere behandelingen die beschikbaar zijn.^{13,15}



Cenobamaat grijpt in op de natriumkanalen en het GABA-kanaal, maar het exacte mechanisme van de anti-epileptische werking is onbekend.

Werkzaamheid

In twee korte klinische studies (6 en 12 weken) bij 650 patiënten die onvoldoende onder controle waren (acht aanvallen op een periode van 28 dagen) met één tot drie anti-epileptica, verlaagde toevoeging van cenobamaat de frequentie van de aanvallen tot de helft (versus een verlaging van 20% met de placebo). Er waren ook meer patiënten die helemaal geen aanvallen meer vertoonden (10 tot 20% meer patiënten in vergelijking met placebo).^{13,14}

Veiligheid

Contra-indicaties

- Congenitaal kort-QT-syndroom

Ongewenste effecten

- Zeer vaak ($\geq 10\%$): slaperigheid, coördinatie- en gangstoornissen, hoofdpijn.
- Vaak (1-10%): verwardheid, prikkelbaarheid, dysartrie, nystagmus, afasie, geheugenstoornis, diplopie, wazig zicht, maag-darmstoornissen, huiduitslag, verhoging van de leverenzymen.
- DRESS-syndroom (koorts, huiduitslag, lymfadenopathie, eosinofilie, leverstoornissen) bij te hoge startdosissen of te snelle dosisverhoging.

Zwangerschap en borstvoeding

- Gezien het bekende risico op teratogeniteit met anti-epileptica, moeten vrouwen van vruchtbare leeftijd die met cenobamaat behandeld worden een niet-hormonaal anticonceptiemiddel gebruiken tijdens de behandeling en tot vier weken na stopzetting ervan.
- Borstvoeding wordt afgeraden.

Interacties

- Gelijktijdige toediening van andere stoffen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken (met inbegrip van alcohol) verhoogt het risico op neurologische ongewenste effecten.
- Cenobamaat is een inductor van CYP2B6 en van CYP3A4 en een remmer van CYP2C19 (zie Tabel Ic. in Intro.6.3.).

Bijzondere voorzorgsmaatregelen

- Om het bekende risico op zelfmoordgedrag met anti-epileptica te beperken, wordt aanbevolen waakzaam te zijn voor het optreden van zelfmoordgedachten.
- In het geval van een lichte tot matige leverinsufficiëntie mag de dagelijkse dosis van cenobamaat niet hoger zijn dan 200 mg.¹³

Dosering: 12,5 mg per dag, geleidelijk te verhogen tot 200 mg per dag in één enkele inname (maximaal 400 mg)

Kostprijs: € 111,38 voor 28 tabletten, terugbetaald in a!

odevixibat (Bylvay®▼)

Odevixibat (Bylvay®▼ hoofdstuk 20.3., weesgeneesmiddel, aflevering in het ziekenhuis, orale toediening) is een reversibele remmer van de galzuurtransporter in het ileum die de plasmaconcentratie van galzuren verlaagt. Het is geïndiceerd voor de **behandeling van progressieve familiale intrahepatische cholestase** vanaf de leeftijd van 6 maanden (samenvatting van de SKP).

Uit **beperkte gegevens** blijkt dat odevixibat **werkzamer** is dan placebo **op de afname van de jeuk en de concentratie van galzuren**. Het is niet vergeleken met andere behandelingen (zoals ursodeoxycholzuur, colestyramine). De werkzaamheid op langere termijn op de ziekte-evolutie is niet bekend. Het veroorzaakt vooral gastro-intestinale ongewenste effecten, en minder frequent

leverstoornissen en tekorten aan vetoplosbare vitamines.^{16,17}



Veiligheid

- Ongewenste effecten
 - De vaakst voorkomende (1-10%): maag-darmstoornissen (zelden diarree, met dehydratie), hepatomegalie.
- Zwangerschap en borstvoeding: er kunnen geen uitspraken gedaan worden over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap en de borstvoeding (onvoldoende gegevens).
- Interacties
 - Een interactie (gewijzigde resorptie) met lipofiele geneesmiddelen (met inbegrip van hormonale anticonceptiva) is niet uitgesloten.
 - Odevixibat is een substraat van P-gp (zie Tabel Id. in Intro.6.3.).
- Bijzondere voorzorgsmaatregelen
 - De leverfunctie moet gecontroleerd worden voor het begin van de behandeling en tijdens de behandeling in het geval van bestaande afwijkingen of ernstige leverinsufficiëntie.
 - De concentratie van vetoplosbare vitamines en de INR moeten bepaald worden voor de start van de behandeling.
 - Aandoeningen, geneesmiddelen of chirurgische ingrepen die de maag-darmmotiliteit of de enterohepatische circulatie van galzouten wijzigen kunnen de werkzaamheid van odevixibat verlagen.¹⁷

Kostprijs: € 3.925 tot 23.552 afhankelijk van de dosis, terugbetaald in a!

somatrogon (Ngenla®▼)

Somatrogon (Ngenla®▼, hoofdstuk 5.5.3, weesgeneesmiddel, wekelijkse subcutane toediening) is een **somatropine-analoog met een lange werkingsduur** dat geïndiceerd is voor de **behandeling van groeistoornissen** bij kinderen en adolescenten van drie jaar en ouder met een groeihormoondeficiëntie (samenvatting van de SKP).

Volgens een non-inferioriteitsstudie is somatrogon niet minder werkzaam dan somatotropine. Het heeft een vergelijkbaar veiligheidsprofiel, hoewel reacties en pijn op de injectieplaats vaker voorkomen. De wekelijkse toediening, in plaats van dagelijks met somatotropine, kan een voordeel zijn.^{18,19}

Dosering: een subcutane injectie per week, afhankelijk van het gewicht.

Kostprijs: 188 tot 455€ voor een voorgevulde pen, afhankelijk van de dosis, terugbetaald in a!

Nieuwigheden in de oncologie

zanubrutinib (Brukinsa®▼)

Zanubrutinib (Brukinsa®▼, hoofdstuk 13.2.2.4., toegediend in het ziekenhuis) is een inhibitor van het tyrosinekinase van Bruton (BTK) die geïndiceerd is voor de **behandeling van macroglobulinemie van Waldenström** bij volwassenen die minstens één voorafgaande behandeling gekregen hebben of die niet in aanmerking komen voor chemo-immunotherapie (samenvatting van de SKP). De voornaamste en vaakst voorkomende ongewenste effecten houden verband met neutropenie en trombocytopenie, waaronder fatale infecties en bloedingen.



Veiligheid

Over het algemeen komt het veiligheidsprofiel overeen met dat van de proteïnekinase-inhibitoren.

Ongewenste effecten

De vaakst voorkomende ongewenste effecten ($\geq 20\%$) houden vooral verband met trombo-neutropenie: respiratoire infecties, hematomen en bloedingen; huiduitslag, musculoskeletale pijn, maag-darmstoornissen.

Zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen van vruchtbare leeftijd moeten een dubbele anticonceptie (hormonaal en barrière) gebruiken tot een maand na stopzetting van de behandeling.

Interacties

- Toename van het bloedingsrisico in het geval van gelijktijdig gebruik van een anticoagulans of een plaatjesremmer
- Zanubrutinib is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Intro.6.3.).

Bijzondere voorzorgsmaatregelen

De volgende ongewenste effecten zijn beschreven met zanubrutinib en vereisen speciale aandacht: ernstige en fatale infecties en bloedingen, maligne tumoren (vooral huidcarcinomen), atriumfibrilleren en -flutter.^{20,22}

Dosering: 320 mg (vier capsules van 80 mg) per dag in een of twee innamen.

Kostprijs: € 6.085 voor een behandeling van een maand (120 capsules), terugbetaald in a!



Nieuwe formuleringen

beclomethason + formoterol + glycopyrronium 172/5/9 µg (Trimbow®)

De associatie **beclomethason + formoterol + glycopyrronium** (Trimbow®, hoofdstuk 4.1.6) bestaat nu met een **hogere dosis van het inhalatiecorticosteroid** (ICS): 172/5/9 µg in een oplossing voor inhalatie. Het bestond al in de dosering van 87/5/9 µg. De nieuwe dosering van deze combinatiebehandeling is alleen geïndiceerd voor de **behandeling van astma bij volwassenen** die onvoldoende onder controle is met een hoge dosis inhalatiecorticosteroiden en een langwerkend β_2 -mimeticum. Deze dosering is geëvalueerd in de TRIGGER-studie, die besproken werd in de Folia van september 2020 en waarin geen statistisch significant verschil werd aangetoond voor het risico van exacerbatie ten opzichte van de combinatie beclomethason 200 µg + formoterol. Ongeacht de ernst van het astma wordt het grootste deel van het therapeutisch nut behaald met lage dosissen van het ICS.²³



Stopzettingen en onderbrekingen van het in de handel brengen (>1 jaar)

Worden vermeld in deze rubriek

- stopzettingen van het in de handel brengen
- onderbrekingen van het in de handel brengen (voorziene duur van meer dan een jaar)

Tijdelijke onderbrekingen worden hier niet vermeld maar worden in het repertorium aangeduid met het volgende teken : ■

De lijst van niet-beschikbare geneesmiddelen kan geraadpleegd worden op de website van het FAGG: FarmaStatus.

chlorhexidine + retinol (Neo-Cutigenol®)

De combinatie chloorhexidine + retinol voor cutaan gebruik (Neo-Cutigenol®, hoofdstuk 15.10) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Ze werd gebruikt om de huid te beschermen tegen irritaties. Er zijn andere specialiteiten beschikbaar met andere bestanddelen (zie Beschermende preparaten). Het nut van

dergelijke producten is niet duidelijk.

ertugliflozine ▼ (Steglatro[®], Segluromet[®], Steglujan[®])

De specialiteiten op basis van ertugliflozine worden niet meer gecommmercialiseerd. Het gaat om Steglatro[®] (hoofdstuk 5.1.8), de combinatie van ertugliflozine + sitagliptine en de combinatie ertugliflozine + metformine (respectievelijk Steglujan[®] en Segluromet[®], hoofdstuk 5.1.10). Er zijn andere gliflozines beschikbaar, in monotherapie of in combinatie met metformine.

flumetason (Locacortène[®])

Flumetason (Locacortène[®], hoofdstuk 15.2.3) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Er zijn andere matig werkzame corticosteroiden voor cutaan gebruik beschikbaar.

fosamprenavir (Telzir[®])

Fosamprenavir (Telzir[®], hoofdstuk 11.4.3.2) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Er zijn andere proteaseremmers beschikbaar voor de behandeling van patiënten die drager zijn van HIV.

salbutamol per os (Ventolin[®] comprimés)

Salbutamol voor orale toediening (Ventolin[®] tabletten, hoofdstuk 4.1.1.1) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Het gebruik ervan was obsoleet geworden nadat er formuleringen voor inhalatie beschikbaar werden, waarmee snel resultaten behaald werden met lagere dosissen en veel minder ongewenste effecten.

Andere wijzigingen

Programma's voor schrijnende gevallen en medische-noodprogramma's

Meer informatie over die programma's is te vinden in de Folia van december 2019.

- Dupilumab (Dupixent[®] ▼) en pitolisant (Ozawade[®]) en difelifekalin (Kapruvia[®]), nog niet gecommmercialiseerd, zijn door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) goedgekeurd in het kader van een medische-noodprogramma (*medical need*).
- Documenten voor patiënteninformatie en een geïnformeerde toestemming zijn beschikbaar op de website van het FAGG: pitolisant, dupilumab, difelifekalin.

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 het Goed om te weten-bericht 'Recente informatie': SKP en evaluatiedossier van het EMA (EPAR) van het product, The Medical Letter, NEJM Journal Watch, les Bulletins d'Information de Pharmacologie.

Algemene bronnen (voor het laatst geraadpleegd op 24 oktober 2022)

- Bijwerkingencentrum Lareb (Nederland). <https://www.lareb.nl/mvm-kennis>
- Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e édition, version électronique).
- CRAT. <https://www.lecrat.fr/>

Specifieke bronnen

- 1 Difficult-to-treat scabies: oral ivermectin. Evidence summary NICE March 2014 www.nice.org.uk/guidance/esuom29
- 2 Ivermectin Substipharm®-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 3 Ivermectin (Stromectol®) for typical and crusted scabies. Austr Presc 2014. <https://www.nps.org.au/radar/articles/ivermectin-stromectol-for-typical-and-crusted-scabies>
- 4 Traitement de la gale. Perméthrine en crème à 5 % ou ivermectine orale. Rev Prescrire 2019 ; 39 (425) : 213-214
- 5 Lapeere H, Mertens F, Meersschaut F, De Sutter A. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Scabiës. Huisarts Nu 2007;36:537-51.
- 6 NHG-Behandelrichtlijn Scabiës. April 2020. https://richtlijnen.nhg.org/files/pdf/212_Scabi%C3%ABs_april-2020.pdf
- 7 Ivermectine (Stromectol®), geregistreerd. Ge-Bu 2004. 10 (38) : 80.
- 8 Ivermectine : utile dans la gale et facile d'emploi. Rev Prescrire 2018 ; 38 (412) : 106-107
- 9 Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. <https://www.lareb.nl/mvm-kennis>
- 10 CRAT. <https://www.lecrat.fr/>
- 11 <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-comirnaty-spikevax-covid-19-vaccines-children-6-months-age>
- 12 Comirnaty® 3 µg /dose-Résumé des Caractéristiques du Produit https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf
- 13 Ontozry®-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 14 Med Lett Drugs Ther. 2020 Aug 24;62(1605):134-6
- 15 Cenobamate for treating focal onset seizures in epilepsy. NICE Technology appraisal guidance, 15 December 2021 www.nice.org.uk/guidance/ta753
- 16 Med Lett Drugs Ther. 2022 Feb 21;64(1644):28
- 17 Bylvay®-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 18 Ngenla®-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 19 Somatrogon for growth hormone deficiency. Aust Prescr 2022;45:181. DOI: 10.18773/austprescr.2022.06
- 20 Brukinsa®-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 21 Zanubrutinib for mantle cell lymphoma, Waldenström's macroglobulinaemia. Aust Prescr 2022;45:34-5. DOI: 10.18773/austprescr.2021.066
- 22 Zanubrutinib for treating Waldenström's macroglobulinaemia. NICE Technology appraisal guidance October 2022 www.nice.org.uk/guidance/ta833
- 23 Trimbow®- 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.