

Folia Pharmacotherapeutica november 2022

Recente informatie november 2022: nieuwigheden, stopzettingen en onderbrekingen van het in de handel brengen, andere wijzigingen

Nieuwigheden in de eerste lijn

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

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- cenobamaat
- odevixibat
- somatrogon

Nieuwigheden in de oncologie

- zanubrutinib

Nieuwe formuleringen

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

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

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

Andere wijzigingen

- Medische-noodprogramma's en programma's voor schrijvende 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 permethrine-crème de eerstelijnsbehandeling bij schurft.

Ivermectine in de vorm van een crème of per os vormt een **alternatieve behandeling**, net als benzylnbenzoaat. 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^{4,3-7} positioneren ivermectine per os als een alternatief voor een topische behandeling met permethrine, 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 permethrine.
 - Borstvoeding: aangezien er slechts een beperkte hoeveelheid in de moedermelk terechtkomt, 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.^{7,6}

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 startdosisen 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 bijwerkingen.
- 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.