FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JULI 2020

Nieuwigheden geneesmiddelen

Recente informatie juni 2020

Nieuwigheden in de eerste lijn
- alverine + simeticon
- folcodine

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde
- dupilumab
- mercaptamine oogdruppels
- fenobarbital oplossing voor injectie
- natriumthiosulfaat
- urofollitropine

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)
- samengesteld preparaat tegen hoest
- butylhyoscine zetpil
- clindamycine siroop

Andere wijzigingen
- medische noodprogramma's en programma's voor gebruik in schrijnende gevallen

▼: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan hetBelgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (o.a. geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel, biologische geneesmiddelen).

Nieuwigheden in de eerste lijn

alverine + simeticon (Simalviane®)

Indicatie: De associatie **alverine + simeticon (Simalviane®,** hoofdstuk 3.2.**)** is beschikbaar op de Belgische markt. Alverine is een niet-atropineachtig spasmolyticum en simeticon wordt gebruikt bij een overmaat aan darmgassen. Deze associatie is volgens de SKP geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van het prikkelbaredarmsyndroom.
Plaatsbepaling en commentaar van het BCFI: In monotherapie worden simeticon en alverine zonder veel argumenten gebruikt.[1] De gegevens die de klinische werkzaamheid van de associatie ondersteunen, zijn zeer beperkt. Deze associatie heeft zeldzame, maar potentieel ernstige ongewenste effecten die verband houden met alverine: ernstige allergische reacties en cytolytische leverschade.[2]

Werkzaamheid
In een klinische studie bij 409 patiënten met ernstig prikkelbaredarmsyndroom, verbeterde de associatie alverine + simeticon de abdominale pijn en het ongemak na 4 weken licht, vergeleken met placebo.[3] De associatie is niet vergeleken met de twee componenten in monotherapie of met andere behandelingen zoals pepermunt of mebeverine.

Veiligheid

- Contra-indicaties (SKP): paralytische ileus, ernstige constipatie, allergie voor pinda's of soja, zwangerschap en borstvoeding.
- In de genoemde studie waren er niet meer ongewenste effecten dan bij placebo. Met alverine zijn zeer zeldzame gevallen

(< 1/10.000) van cytolytische leverschade en anafylactische reactie (< 1/10.000) gemeld.[4]

Dosering: 1 capsule 2 tot 3 keer per dag.

Kostprijs: 11,82 € voor 30 capsules terugbetaald in cx.

folcodine (Pholco-mereprine mono®)

Indicatie: Folcodine (Pholco-mereprine mono® ,hoofdstuk 4.2.1.) is een opioïdderivaat dat gebruikt wordt voor de symptomatische behandeling van droge en irriterende hoest. Sinds 2012 was er geen specialiteit meer op basis van folcodine in monopreparaat op de Belgische markt.
Plaatsbepaling en commentaar van het BCFI: De werkzaamheid van antitussiva is niet voldoende onderbouwd, zowel bij kinderen als bij volwassenen. Antitussiva zijn gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar en worden afgeraden bij kinderen van 6 tot 12 jaar [zie Folia maart 2013, en de aanbevelingen van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) van 25 april 2013 en 3 juni 2015]. Studies over de werkzaamheid van folcodine zijn oud en beperkt en het symptomatische hoeststillende effect moet afgewogen worden tegen de risico's van ongewenste effecten gelijkaardig aan deze van de opioïden.[5]

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

dupilumab (Dupixent®,▼)

Dupilumab (Dupixent®▼, hoofdstuk 4.1.10.) is een humaan monoklonaal antilichaam gericht tegen interleukine-4 receptor alfa, geïndiceerd bij sommige vormen van ernstig en aanhoudend astma en chronische rinosinusitis met neuspoliepen. Het is ook het eerste monoklonale antilichaam dat geïndiceerd is voor de behandeling van atopische dermatitis.
Plaatsbepaling en commentaar van het BCFI: Er is voor geen enkele indicatie een vergelijkende studie versus actieve comparatoren. Er zijn veel onzekerheden over het veiligheidsprofiel van dupilumab en de risico-batenverhouding zal na verloop van tijd opnieuw beoordeeld moeten worden vanwege een gebrek aan studies en gebruikservaring op lange termijn. Het is echter wel een nieuwe therapeutische optie die te overwegen is bij de behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis, na het falen van andere behandelingen.[6,7] Dupilumab is ook een behandelingsoptie voor ernstig astma en chronische rinosinusitis met neuspoliepen. De plaats ervan lijkt voor deze laatste twee indicaties beperkter. Er moet rekening gehouden worden met de hoge kostprijs, die vergelijkbaar is met die van andere monoklonale antilichamen die al bij de behandeling van astma gebruikt worden.[8]

Indicatie volgens de SKP:

- "Behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder die een systemische behandeling nodig hebben;
- aanvullende onderhoudsbehandeling van ernstig astma met type 2 inflammatie, gekenmerkt door verhoogde bloedeosinofielen en/of verhoogde FeNO (*fraction of exhaled nitric oxide*), bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder die onvoldoende onder controle zijn met hooggedoseerde inhalatiecorticosteroïden plus een andere onderhoudsbehandeling voor astma;
- aanvullende behandeling bovenop intranasale corticosteroïden bij volwassenen met ernstige chronische rinosinusitis met neuspoliepen voor wie behandeling met systemische corticosteroïden en/of chirurgie geen adequate ziektecontrole biedt."

Werkzaamheid

- Atopische dermatitis: dupilumab vermindert de klinische tekenen en symptomen van atopische dermatitis zoals jeuk. Het verbetert ook de symptomen van angst en depressie en de levenskwaliteit vergeleken met placebo. Dupilumab is niet vergeleken met andere immunomodulatoren die al worden gebruikt bij de behandeling van ernstige atopische dermatitis, maar, bij patiënten die onvoldoende onder controle waren met ciclosporine, intolerant zijn voor ciclosporine of

ciclosporine niet kunnen gebruiken, was er een significante toename van het aantal patiënten met ten minste 75% verbetering van de symptomen (EASI score) ten opzichte van placebo. Er zijn ook geen studies die gelijktijdig gebruik met immunomodulatoren die klassiek gebruikt worden bij deze indicatie, zoals ciclosporine, evalueren.
- Astma: dupilumab, toegevoegd aan een inhalatiecorticosteroïd en een tweede onderhoudsbehandeling, vermindert ernstige exacerbaties, verbetert de longfunctie en vermindert het gebruik van orale corticosteroïden bij patiënten ouder dan 12 jaar met matig tot ernstig astma, vooral met verhoogde bloedeosinofielen. Aangezien dupilumab niet direct vergeleken werd met andere monoklonale antilichamen die al gebruikt worden bij de behandeling van ernstig astma, blijft zijn exacte plaats onduidelijk.
- Chronische rinosinusitis met neuspoliepen: bij volwassen patiënten met ernstige chronische rinosinusitis met neuspoliepen en behandeld met intranasale corticosteroïden, verminderde dupilumab de omvang van de poliepen en de ernst van de symptomen van neusverstopping, wat een potentieel voordeel suggereert bij de behandeling van deze patiënten die tot nu toe weinig behandelingsopties hadden. De plaats van dupilumab binnen de conventionele behandelingsmodaliteiten zoals systemische of intranasale corticosteroïden en/of chirurgie moet onderzocht worden en zijn werkzaamheid moet vergeleken worden met andere behandelingsopties.

Veiligheid

- De meest voorkomende ongewenste effecten van dupilumab zijn: reacties op de injectieplaats (≥ 1/10) en vaak (1/10 tot 1/100) conjunctivitis, blefaritis, orale herpes, hoofdpijn en een over het algemeen voorbijgaande hypereosinofilie.
- Zeer zeldzame gevallen (< 1/10.000) van serumziekte en anafylactische reactie zijn gemeld.
- Het risico op interacties tussen geneesmiddelen lijkt beperkt.
- Veiligheid na meer dan 18 maanden behandeling en langetermijneffecten op immuniteit en neoplasie zijn niet geëvalueerd.[10]

Kostprijs 3.790,88 € voor 6 injecties van 300 mg, terugbetaald in b! (ernstige atopische dermatitis).

mercaptamine oogdruppels (Cystadrops®)

Indicatie en commentaar van het BCFI: Mercaptamine oogdruppels (**Cystadrops®**, hoofdstuk 20.3.) is een nieuw weesgeneesmiddel geïndiceerd voor gebruik bij patiënten vanaf 2 jaar met cystinose voor de behandeling van afzettingen van cystinekristallen in het hoornvlies. Na 3 maanden, wat een zeer korte follow-up is voor een chronische ziekte, verminderen de mercaptamine oogdruppels de afzettingen van cystinekristallen en lijken ze een gunstig effect te hebben op de gezichtsscherpte en fotofobie. De meest voorkomende ongewenste effecten zijn oogpijn, oculaire hyperemie, oogpruritus, verhoogde traanproductie, wazig zien en oogirritatie. Benzalkoniumchloride, aanwezig in mercaptamine oogdruppels, kan overgevoeligheidsreacties veroorzaken die kunnen leiden tot keratopathia punctata en/of toxische ulceratieve keratopathie. Op lange termijn zijn de veiligheidsgegevens beperkt.[11]

Kostprijs 1.090,89 € voor 5 ml, terugbetaald in a!

urofollitropine (Fostimon®)

Indicatie en commentaar van het BCFI: Urofollitropine of gezuiverd follikelstimulerend hormoon (FSH) (**Fostimon®**, hoofdstuk 6.5.2.) is opnieuw beschikbaar in België voor de behandeling van verminderde vruchtbaarheid ten gevolge van anovulatie, bij vrouwen die niet reageerden op clomifeencitraat, en voor gecontroleerde ovariële hyperstimulatie in het kader van medisch geassisteerde voortplantingstechnieken. De werkzaamheid en veiligheid van urofollitropine lijken vergelijkbaar met die van het duurdere recombinante FSH.[12]

fenobarbital oplossing voor injectie (Phenobarbital sodium® Sterop)

Indicatie en commentaar van het BCFI: Fenobarbital is nu ook beschikbaar als **oplossing voor injectie** (voor i.m. toediening en bij uitzondering traag i.v.) in geval van spoedbehandeling van een epileptische aanval wanneer benzodiazepines en/of fenytoïne niet het verwachte effect geven (**Phenobarbital sodium® Sterop** , hoofdstuk 10.7.2.4).

natriumthiosulfaat (Thiosulfate de sodium® Sterop)

Indicatie en commentaar van het BCFI: Natriumthiosulfaat als oplossing voor injectie (**Thiosulfate de sodium® Sterop**, hoofdstuk 20.1.2.2.) is nu beschikbaar voor de behandeling van cyanide-intoxicatie en intoxicatie met natriumnitroprussiaat. Het is ook aangewezen bij de preventie van de toxische effecten van cisplatine voor de nieren.[16]

Kostprijs 50 € (10 x 1 g / 5 ml).

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

Samengesteld preparaat tegen hoest (Pholco-Mereprine®)

Het samengestelde preparaat tegen hoest Pholco-Mereprine® (hoofdstuk 4.2.3.) is uit de Belgische handel genomen, net zoals de andere samengestelde preparaten voor deze indicatie (reeds geschrapt sinds januari 2020, zie het persbericht van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten. Er is niet langer een samengesteld preparaat tegen hoest beschikbaar dat een mucolyticum en een expectorans bevat.

butylhyoscine zetpil (buscopan® supp.)

Butylhyoscinebromide is niet langer verkrijgbaar als zetpil (**Buscopan® supp.**, hoofdstuk 3.2.). De orale toedieningsvorm blijft beschikbaar. Er zijn geen andere spasmolytica beschikbaar als zetpil. De plaats van spasmolytica is onduidelijk en anticholinergische ongewenste effecten komen vaak voor.

clindamycine siroop (Dalacin C® sirop susp.)

Clindamycine siroop (**Dalacin C ® sirop susp**, hoofdstuk 11.1.4.) is uit de handel genomen in België. Voor orale toediening blijven de capsules van 150 mg en 300 mg beschikbaar. Het verdwijnen van de siroop kan problemen stellen wanneer clindamycine noodzakelijk is bij een kind. BAPCOC stelt clindamycine (in associatie met co-trimoxazol) bijvoorbeeld voor in geval van bijtwonden door katten, honden of mensen bij kinderen met IgE-gemedieerde penicilline-allergie indien antibiotica aangewezen zijn (zie BAPCOC en Repertorium 11.1.4.). In dat geval kan clindamycine magistraal worden voorgeschreven:

R/ Clindamycinehydrochloride gelules TMF xxx mg
DT/ xxx gel
S/ 3x/dag 1 gelule (gelules openen en poeder innemen) gedurende xxx dagen
(bij een dosering van 25mg/kg/dag in 3 giften komt dit voor een kind van 12 kg overeen met 100 mg/gelule)

Andere wijzigingen

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

- Voor meer informatie over deze programma's, zie Folia december 2019.
- Het gebruik van niraparib (Zejula®), nog niet gecommercialiseerd, en ramucirumab (Cyramza®,hoofdstuk 13.2.1.) is goedgekeurd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) in het kader van het medische noodprogramma (*medical need*).
- Het gebruik van de associatie elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor (VX-445/TEZ/IVA) en van risdiplam (Risdiplam®), nog niet gecommercialiseerd, is 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: (Zejula®, Cyramza®, VX-445/TEZ/IVA, Risdiplam®).

Bronnen

1 Brayfield A. Martindale: the complete drug reference (39th ed.). 2017.

2 Alvérine + siméticone: atteinte hépatique et hypersensibilités, La revue prescrire 2017 (Sept 1); 37 (407): 662.

3 Wittmann T, Paradowski L, Ducrotté P, et al., Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simeticone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome - a randomized, double-blind, placebo-controlled study, Aliment Pharmacol Ther 2010 (Mar); 31 (6): 615-24. (doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04216.x.)

4 Simalviane®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product.

5 Pholco-mereprine mono®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product.

6 Dupilumab (Dupixent°) et eczéma atopique chez les adultes. À envisager en cas de gêne importante et après échec de la ciclosporine, La revue prescrire 2019 (Fév 1); 39 (424): 93-4

7 National Institute for Health and Care Excellence (UK), Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis (2018 Aug 1), NICE Technology appraisal guidance [TA534]

8 National Institute for Health and Care Excellence (UK), Dupilumab for treating severe asthma with type 2 inflammation (2020 Mar 1), NICE Appraisal consultation document.

9 EL Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al., Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. N Engl J Med 2016 (Dec 15); 375 (24): 2335-48. (doi:10.1056/NEJMoa1610020)

10 Dupixent®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product.

11 Cystadrops®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product.

12 Commission de la transparence, République Française, Avis de la commission, 20 février 2002.

13 Fostimon®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product.

14 National Institute for Health and Care Excellence (UK), Epilepsies: diagnosis and management (2012 Jan 11-updated: 2020 Feb 11), Clinical guideline [CG 137].

15 Phenobarbital sodium® Sterop, Samenvatting van de Kenmerken van het Product.

16 Thiosulfate de sodium® Sterop, Samenvatting van de Kenmerken van het Product.

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
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.