

## Folia Pharmacotherapeutica december 2020

## Recente informatie november 2020: glucagon nasaal, pivmecillinam, recombinant herpes zoster-vaccin, amlodipine + ramipril, seleniumsulfide, estradiol + norethisteron, fluspirileen, glipizide, iloprost, oleaat + polidocanol, testosteron, ulipristalacetaat, programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

### Nieuwigheden in de eerste lijn

- glucagon nasaal
- pivmecillinam
- recombinant herpes zoster-vaccin

### Terug op de markt

- amlodipine + ramipril
- seleniumsulfide

### Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (> 1 jaar)

- estradiol + norethisteron
- fluspirileen
- glipizide
- iloprost
- oleaat + polidocanol
- testosteron

### Andere wijzigingen

- ulipristalacetaat
- Programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

▼: 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).

De recente informatie van de maand november houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 23 oktober 2020. De nieuwigheden of schrappingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van december opgenomen.

### Nieuwigheden in de eerste lijn

#### glucagon nasaal (Baqsimi® ▼)

**Baqsimi®** ▼ (hoofdstuk 20.1.1.5.) is een vorm van **glucagon voor nasaal gebruik** geïndiceerd voor de behandeling van ernstige hypoglykemie bij patiënten van 4 jaar en ouder met diabetes mellitus (synthese van de SKP). Het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar met dat van injecteerbaar glucagon.

#### Commentaar van het BCFI:

Glucagon nasaal is een goede behandelingsoptie voor ernstige hypoglykemie bij patiënten met diabetes mellitus. Het is gemakkelijker te gebruiken dan de injecteerbare vorm en de medewerking van de patiënt is niet nodig. Het product moet niet in de koelkast bewaard worden. Het wordt echter niet terugbetaald (situatie op 1 november 2020) en is aanzienlijk duurder dan injecteerbaar glucagon.

#### Werkzaamheid

- De vergelijking van glucagon nasaal met injecteerbaar glucagon bij patiënten met diabetes type 1 en 2 en bij kinderen en jongeren met diabetes type 1 toont een vergelijkbare werkzaamheid aan.
- De toename van bloedglucose wordt gemiddeld binnen 10 tot 15 minuten na de toediening bereikt.
- Glucagon moet niet geïnhaleerd worden en kan door iemand anders worden toegediend als de patiënt bewusteloos is.

## Veiligheid

- Contra-indicaties: feochromocytoom
- Ongewenste effecten
  - De meest frequente ongewenste effecten ( $\geq 1/10$ ) zijn: verhoogde traanproductie, irritatie van de bovenste luchtwegen, braken en misselijkheid, hoofdpijn.
- Bijzondere voorzorgen
  - Als de persoon bewusteloos is, draai hem/haar dan op zijn/haar zijde (veiligheidshouding) na toediening van het poeder.
  - Voorzichtigheid is geboden in geval van insulinoom en situaties van onvoldoende glycogeenvoorraad in de lever (ondervoeding, bijnierinsufficiëntie, chronisch alcoholmisbruik of chronische hypoglykemie). In deze situaties is de toediening van glucose te verkiezen.
- Interacties
  - Met insuline of indometacine: verminderde werkzaamheid van glucagon.
  - Met  $\beta$ -blokkers: toename van polsslag en bloeddruk.
- Glucagon nasaal kan worden gebruikt tijdens de zwangerschap en de borstvoedingsperiode.
- Er is Risk Minimization Activities (RMA ▼)-materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.<sup>1</sup>

**Dosering:** één dosis in één neusgat.

**Kostprijs:** 100,30€ per dosis, niet terugbetaald op 1 november 2020.

## pivmecillinam (Selexid®)

**Pivmecillinam (Selexid®**, hoofdstuk 11.1.7.4.) is een antibioticum geïndiceerd voor de behandeling van acute ongecompliceerde cystitis bij volwassenen (synthese van de SKP). Het heeft een nauw werkingsspectrum en is actief tegen *E. coli*, de voornaamste verwekker bij cystitis. Het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar met dat van de andere  $\beta$ -lactams. Het gebruik ervan blijkt in weinig resistentie en kruisresistentie te resulteren.

### Commentaar van het BCFI:

Gezien zijn nauw werkingsspectrum tegen *E. coli* en zijn laag resistentiepercentage blijkt pivmecillinam een goede behandelingsoptie voor cystitis. In andere landen (Frankrijk, Scandinavische landen) wordt pivmecillinam als eerste of tweede keuze voorgesteld. De resistentie moet echter in de Belgische context worden beoordeeld en de exacte plaats ervan bij de behandeling van cystitis moet nog door BAPCOC bepaald worden (zie BAPCOC-richtlijnen 2019).<sup>2,3</sup> Het is aanzienlijk duurder dan nitrofurantoïne.

Pivmecillinam is de prodrug van mecillinam, een  $\beta$ -lactam met nauw spectrum, dat actief is tegen gramnegatieve bacteriën (*E. coli* en andere enterobacteriën).

## Werkzaamheid

- Pivmecillinam wordt in de Scandinavische landen al geruime tijd gebruikt als eerste of tweede keuze. Het is momenteel niet mogelijk om zich uit te spreken over de werkzaamheid van pivmecillinam in België. Er is geen recente studie die de werkzaamheid ervan met de andere behandelingen van cystitis vergelijkt.<sup>4</sup> De bestaande studies zijn ouder en werden uitgevoerd in verschillende landen met sterk uiteenlopende resistentiepercentages voor de ter vergelijking gebruikte antibiotica. Sommige publicaties vermelden een vergelijkbare werkzaamheid, andere een iets minder goede werkzaamheid dan de andere gebruikte antibiotica bij cystitis.<sup>2,5</sup>
- Het verschillende werkingsmechanisme van pivmecillinam ten opzichte van de andere  $\beta$ -lactams resulteert in weinig kruisresistentie met deze  $\beta$ -lactams.
- In de Scandinavische landen waar pivmecillinam al tientallen jaren wordt gebruikt is het resistentiepercentage zeer laag. Gezien de verschillen in context tussen verschillende landen, zal de evolutie van de resistentie in België echter aandachtig gevolgd moeten worden.

## Veiligheid

- Contra-indicaties
  - IgE-gemedieerde overgevoeligheid voor penicillines.
  - Slokdarmafwijkingen.
- Ongewenste effecten
  - De meest frequente ongewenste effecten ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ) zijn: maagdarfstoornissen, vulvovaginale schimmelinfecties.
  - Slokdarmletsels.
  - Allergie en risico van anafylactische reactie.
  - Pseudomembraneuze colitis.
- Bijzondere voorzorgen
  - Pivmecillinam moet met ten minste een half glas vloeistof worden ingenomen om het risico van slokdarmulceratie te verminderen.
- Zwangerschap en borstvoeding
  - De beschikbare gegevens en de gebruikservaring wijzen niet op een verhoogd risico van congenitale afwijkingen bij gebruik tijdens de zwangerschap.
  - Risico van vals-positieve resultaten voor isovaleriaanacidemie tijdens de neonatale screening<sup>6</sup>

**Dosering:** 400 mg 3 x daags gedurende 3 dagen.

**Kostprijs:** 15,54€ voor 10 tabletten, niet terugbetaald op 1 november 2020.

## Recombinant vaccin tegen herpes zoster (Shingrix<sup>®</sup>▼)

**Shingrix<sup>®</sup>** (▼, hoofdstuk 12.1.1.9.) is een **recombinant vaccin tegen zona en postherpetische neuralgie** geïndiceerd bij volwassenen van 50 jaar of ouder, en bij volwassenen ouder dan 18 jaar met verhoogd risico van herpes zoster (synthese van de SKP). Het vaccinatieschema bestaat uit 2 injecties, met een interval van 2 tot 6 maanden (0 - 2 tot 6 maanden); bij personen met (voorzien) immuundepressie kan de 2de injectie 1 à 2 maand na de eerste worden gegeven. Er bestaat al een levend vaccin (Zostavax<sup>®</sup>). Indirecte vergelijkingen suggereren dat de bescherming tegen herpes zoster groter is voor Shingrix<sup>®</sup> dan voor Zostavax<sup>®</sup> (ten koste van meer ongewenste effecten). Enkel direct vergelijkend onderzoek kan daarover een finale uitspraak doen. Of Shingrix<sup>®</sup> meer bescherming biedt tegen postherpetische neuralgie dan Zostavax<sup>®</sup>, en of het werkzamer is bij 70-plussers, zoals is gesuggereerd, vereist nog verder onderzoek. Met Shingrix<sup>®</sup> blijkt de bescherming hoog te blijven in de eerste vier jaar na vaccinatie, maar langere follow-up is noodzakelijk. Het recombinant vaccin is, in tegenstelling tot het levend vaccin, niet gecontra-indiceerd bij patiënten met immuundepressie, maar de ervaring bij deze patiënten is nog beperkt en, zoals voor elk niet-levend vaccin, kan de werkzaamheid in deze populatie verminderd zijn.<sup>7</sup>

### Commentaar van het BCFI:

Het BCFI ziet geen argumenten om de systematische vaccinatie van volwassenen tegen herpes zoster aan te bevelen. Shingrix<sup>®</sup> vertoont voordelen ten opzichte van Zostavax<sup>®</sup>, maar is aanzienlijk duurder.

Shingrix<sup>®</sup> is een vaccin op basis van biogenetisch verkregen varicellazostervirus-glycoproteïne E-antigeen.

## Werkzaamheid

- Na 3 jaar was de incidentie van herpes zoster lager in de Shingrix<sup>®</sup>-groep dan in de placebogroep (NNT = 33, wat betekent dat 33 personen moesten worden gevaccineerd om na 3 jaar, ten opzichte van placebo, één geval van herpes zoster te voorkómen). Indirecte vergelijkingen suggereren dat de werkzaamheid groter is dan voor Zostavax<sup>®</sup> (NNT = 50).<sup>8</sup>
- De beschermingsduur en de eventuele behoefte aan een boosterdosering met Shingrix<sup>®</sup> zijn niet bekend (momenteel bewijzen over 4 jaar). Na 4 jaar blijkt 85% van de 70-plussers nog beschermd, en

immunologische gegevens suggereren dat deze bescherming ten minste 9 jaar na de vaccinatie zou aanhouden. Verder onderzoek is nodig om daarover een uitspraak te doen.

- Met Zostavax® vermindert de bescherming snel. Shingrix® blijkt op basis van indirect onderzoek langer werkzaam, vooral bij 70-plussers, de grootste risicogroep voor herpes zoster.<sup>9</sup> Directe vergelijkingen en langduriger follow-up zijn vereist.
- Hoofddoel van de vaccinatie tegen herpes zoster is de vermindering van postherpetische neuralgie. Er is gesuggereerd dat Shingrix® beter beschermt tegen deze pijn dan Zostavax®, maar meer onderzoek is noodzakelijk.<sup>7,10</sup>

### Veiligheid

- Ongewenste effecten
  - De meest frequente milde tot matige ongewenste effecten ( $\geq 1/10$ ) zijn: pijn op de injectieplaats, spierpijn, vermoeidheid, hoofdpijn, maagdarfstoornissen, rillingen, koorts.
  - In de placebogecontroleerde studies is het uitvalspercentage (personen die geen tweede dosis kregen) hoger voor Shingrix® (50/1000 versus 40/1000).
  - Hoewel er geen directe vergelijkingen zijn, blijken er meer ongewenste effecten op te treden dan met Zostavax® (NNH 3 versus 4,3).<sup>8,9</sup>
- Shingrix® mag samen worden gegeven met een influenza- of pneumokokkenvaccin, op verschillende injectieplaatsen.
- Het mag aan personen met immuundeficiëntie worden toegediend, maar de ervaring bij deze patiënten is beperkt. Zoals voor alle niet-levende vaccins, kan de werkzaamheid bij deze patiënten verminderd zijn.<sup>11</sup>

**Dosering** 2 doses met een interval van 2 à 6 maanden (schema 0 – 2 à 6 maanden), of met een interval van 1 à 2 maanden bij personen met (voorzien) immunodeficiëntie, intramusculair.

**Kostprijs** 170,26 € per dosis, niet terugbetaald op 1 november 2020.

### Terug op de markt

#### amlodipine + ramipril (Ramipril/Amlodipine Apotex®)

De associatie **amlodipine + ramipril (Ramipril/Amlodipine Apotex®**, hoofdstuk 1.1.4., vroeger Coramlo®) is terug op de markt. Ze is geïndiceerd bij volwassenen met hypertensie (synthese van de SKP). Zie recente informatie november 2018 voor uitvoering advies.

#### seleniumsulfide (Selsun®)

**Seleniumsulfide als shampoo (Selsun®**, hoofdstuk 15.1.3.) is terug op de markt. Het is geïndiceerd voor de lokale behandeling van pityriasis versicolor en seborroe van de behaarde hoofdhuid.

### Schrapingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

#### estradiol + norethisteron (Estalis®)

De associatie **estradiol + norethisteron (Estalis®**, hoofdstuk 6.3.2.2.) is uit de markt genomen. Als hormonale substitutietherapie in de menopauze (HST) bestaan er geen oestroprogestagene associaties meer onder de vorm van een pleister, maar uitsluitend orale vormen. Voor de positionering van de verschillende HST's zie Repertorium 6.3. Menopauze en hormonale substitutie.

#### fluspirileen (Imap®)

**Fluspirileen (Imap®**, hoofdstuk 10.2.2.2.) is langdurig onbeschikbaar. Het werd gebruikt bij de behandeling van schizofrenie, episoden van acute verwardheid en bij gedragsstoornissen bij dementie (voor hun aanpak, zie Repertorium 10.2. Antipsychotica). Andere injecteerbare antipsychotica zijn beschikbaar, in het bijzonder droperidol en haloperidol, farmacologisch verwant, maar met een verschillende werkingsduur.

### glipizide (Minidiab®)

**Glipizide (Minidiab®**, hoofdstuk 5.1.3.) is uit de markt genomen. Er zijn andere hypoglykemiërende sulfamiden beschikbaar voor de behandeling van diabetes type 2, onder meer gliquidon, dat ook een korte halfwaardetijd heeft en via de lever wordt gemetaboliseerd.

### iloprost (Ventavis®)

**Iloprost (Ventavis®**, hoofdstuk 1.13.), een geneesmiddel gebruikt bij pulmonale hypertensie, is uit de markt genomen. Er bestaat geen geneesmiddel voor inhalatie meer in deze indicatie.

### oleaat + polidocanol (Cose-Anal®)

De associatie **oleaat + polidocanol (Cose-Anal®**, hoofdstuk 3.8.1.) is uit de markt genomen. Er bestaat geen specialiteit zonder corticosteroïden meer voor de lokale behandeling van hemorroïden. Er kunnen magistrale bereidingen op basis van zinkoxide of collargol worden voorgeschreven (zie Therapeutisch Magistraal Formularium).

### testosteron (Testocaps®)

**Testosteron voor oraal gebruik (Testocaps®**, hoofdstuk 5.3.4.) is uit de markt genomen. Er bestaat geen testosteron voor oraal gebruik meer. Er zijn transdermale of injecteerbare vormen beschikbaar (zie Repertorium 5.3.4. Androgenen en anabole steroïden).

## Andere wijzigingen

### ulipristalacetaat (Esmya®)

Het Europese Geneesmiddelenbewakingscomité (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) heeft de **definitieve terugtrekking van Esmya® (ulipristalacetaat)** aanbevolen, na een nieuwe evaluatie van de risico-batenverhouding. Het was sinds maart 2020 uit de markt genomen naar aanleiding van gevallen van ernstig leverlijden met nood voor transplantatie. Deze aanbeveling geldt niet voor ulipristalacetaat gebruikt als noodanticonceptie (EllaOne®). Het EMA moet dit advies nog valideren.

## Programma's voor gebruik in schrijvende gevallen en medische noodprogramma's

- Voor meer informatie over deze programma's, zie Folia december 2019.
- Teriflunomide (Aubagio® ▼), baricitinib (Olumiant® ▼ ▼ 🔴), darolutamide (Nubeqa®, nog niet gecommmercialiseerd) en pembrolizumab (Keytruda® ▼) zijn goedgekeurd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) in het kader van het medische noodprogramma (*medical need*).
- Informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming zijn te vinden op de website van het FAGG: Aubagio®, Olumiant®, Nubeqa®, Keytruda®.

## Algemene bronnen

British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, laatst geraadpleegd op 30 oktober 2020

Martindale The Complete Drug Reference <https://www.micromedexsolutions.com/> laatst geraadpleegd op 30 oktober 2020

## Specifieke bronnen

1 Baqsimi®-Samenvatting van de productkenmerken

2 Graninger W. Pivmecillinam-therapy of choice for lower urinary tract infection, International Journal of Antimicrobial Agents 22 (2003) S73/S78.

3 Cystite aiguë simple-Premiers choix Prescrire, La Revue Prescrire, actualisation septembre 2019.

4 Cystites aiguës simples : quelle place pour le pivmécillinam. La Revue Prescrire 2016 ; 36 (387) : 76-7.

5 Urinary tract infection, Gupta K. et al, Annals Of Internal medicine, Oct 2017.

6 Selexid®-Samenvatting van de productkenmerken

7 Which shingles vaccine for older adults? BMJ 2018;363:k4203doi: 10.1136/bmj.k4203

8 Gagliardi\_AMZ, Andriolo\_BNG, Turloni\_MR, Soares\_BGO, de Oliveira Gomes\_J, Andriolo\_RB, Canteiro Cruz\_E. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 11. Art. No.: CD008858.

DOI:10.1002/14651858.CD008858.pub4.

9 Shingrix®-An Adjuvant, Recombinant Herpes Zoster Vaccine, Med Lett Drugs Ther 2017; 59(1535), 195-6.

10 Tricco A. et al. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: systematic review and network meta-analysis, BMJ 2018;363:k4029 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k4029>

11 Shingrix®-Samenvatting van de productkenmerken

### 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.