FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA FEBRUARI 2022

Nieuwigheden geneesmiddelen

# Recente informatie januari 2022: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen

**Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde**
- glycopyrronium siroop

**Nieuwigheden in de oncologie**
- belantamab mafodotin

**Nieuwe indicaties**
- baricitinib en upadacitinib
- Pfizer-vaccin tegen COVID-19 vergund voor gebruik bij kinderen van 5 tot 11 jaar

**Nieuwe vorm**
- vedolizumab s.c.

**Schrappingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)**
- chlooramfenicol
- ergotamine + coffeïne zetpillen
- framycetine
- insuline aspart + insuline aspart protamine 70 + 30
- piracetam i.v. infusie
- saquinavir
- ticagrelor 60 mg
- 10-valent geconjugeerd pneumokokkenvaccin

**Andere wijzigingen**
- DHPC
- 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).

De recente informatie van de maand januari 2022 houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 23 december 2021. De wijzigingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van februari opgenomen.

## Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

### glycopyrronium siroop (Sialanar® )

**Glycopyrronium siroop** (Sialanar® , hoofdstuk 17.4.4.) heeft als indicatie de symptomatische behandeling van ernstige sialorroe bij kinderen vanaf de leeftijd van 3 jaar en adolescenten met chronische neurologische aandoeningen (synthese van de SKP). Dit anticholinergicum bestond al als poeder en oplossing voor inhalatie (zie 4.1), en als injecteerbare oplossing in de anesthesie (zie 18.1.6). Bij neurologische stoornissen die tot overvloedige speekselvloed leiden door slikmoeilijkheden, worden soms andere behandelingen off-label gebruikt (bijvoorbeeld botulinetoxine, andere anticholinergica). Glycopyrronium werd niet met deze behandelingen vergeleken. Anticholinerge ongewenste effecten treden heel frequent op, zodat het middel alleen aangewezen is voor kortdurend, intermitterend gebruik in ernstige situaties.

**Veiligheid**

- Het veiligheidsprofiel is over het algemeen dit van de anticholinergica: zie Inleiding 6.2.3.
- Contra-indicatie: ook ernstige nierinsufficiëntie.
- Ongewenste effecten: deze van de anticholinergica, in het bijzonder (> 15%): droge mond, constipatie, diarree en braken, urineretentie, flushing en neusverstopping.
- Interacties
  - Risico van laesies in het bovenste deel van het maag-darmkanaal in combinatie met formuleringen die kaliumchloride bevatten.
  - Verhoogd risico van anticholinerge ongewenste effecten met andere geneesmiddelen met anticholinerg effect, o.a. bepaalde antidepressiva, $H_1$-antihistaminica en antipsychotica [zie Inl. 6.2.3].
  - Versterking van de effecten van oligohydrose en hyperthermie ten gevolge van topiramaat-gebruik.
  - Risico van ernstige constipatie of onderdrukking van het centrale zenuwstelsel in geval van associatie met opiaten.
  - Antagonisme met antispasmodica.
- Bijzondere voorzorgen
  - Er moet rekening worden gehouden met het risico van verslikking in geval van slikstoornissen.
  - Verdikking van bronchiaal secreet kan het risico van luchtweginfectie en longontsteking vergroten.
  - Risico van gedragsstoornissen, in het bijzonder bij kinderen met beschadigde bloed-hersenbarrière.
  - De dosis moet met 30% verlaagd worden bij lichte tot matige nierinsufficiëntie[3,4]

In verband met de anticholinerge ongewenste effecten is Risk Minimization Activities (RMA ) materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.

**Dosis**: titratie volgens het gewicht (zie de SKP), in 3 innames per dag op afstand van de maaltijden.

**Kostprijs**: 413,86€, niet terugbetaald op 1 januari 2022.

## Nieuwigheden in de oncologie

### belantamab mafodotin (Blenrep®▼ )

**Belantamab mafodotin** (Blenrep®▼ , hoofdstuk 13.2.1, weesgeneesmiddel, hospitaalgebruik) is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam geconjugeerd met een inhibitor van de microtubuli, met als indicatie de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom met ziekteprogressie ondanks ten minste vier eerdere behandelingen en bij wie de ziekte refractair is voor een aantal andere behandelingen (synthese van de SKP). Het heeft een voorwaardelijke vergunning gekregen. Belantamab mafodotin houdt vooral een risico in van zeer frequente oculaire ongewenste effecten.

**Veiligheid**

- De meest frequente ongewenste effecten (≥ 10%): keratopathie (71%), trombocytopenie (38%), pneumonie en infecties van de bovenste luchtwegen, anemie, lymfopenie (minder frequent bloedingen), leukopenie, neutropenie, wazig zien, droge ogen, gastro-intestinale stoornissen, koorts, infusiereacties, verhoging van leverenzymen en creatinekinase.
- Zwangerschap en borstvoeding
  - Vrouwen moeten doeltreffende anticonceptie gebruiken tot 4 maanden na stopzetting van de behandeling, mannen tot 6 maanden.
  - Gezien het mogelijke risico van verminderde vruchtbaarheid wordt aanbevolen om mannen en vrouwen op vruchtbare leeftijd het advies te geven gameten in te vriezen.
- Bijzondere voorzorgen
  - Volgende onderzoeken moeten vóór en tijdens de behandeling worden uitgevoerd: oogonderzoek, compleet bloedbeeld.
  - Gezien het risico van cornea-aantasting moeten de patiënten kunsttranen gebruiken en het gebruik van contactlenzen vermijden. Voor de corneale ongewenste effecten is du matériel Risk Minimization Activities (RMA ) materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.
  - Dosisaanpassing of stopzetting van de behandeling kunnen geïndiceerd zijn bij het optreden van corneale ongewenste effecten, trombocytopenie of infusiereacties.[5,6]

**Dosis**: 2,5 mg/kg IV om de drie weken.

**Kostprijs**: 7.393€, terugbetaald in a !

## Nieuwe indicaties

### baricitinib (Olumiant® ) en upadacitinib (Rinvoq®▼ )

**Baricitinib** (**Olumiant®** **,** hoofdstuk 12.3.2.5.) en **upadacitinib** (**Rinvoq®▼** , hoofdstuk 12.3.2.5.), twee proteïnekinase-inhibitoren uit de familie van de Januskinasen (JAK), oorspronkelijk geïndiceerd voor de behandeling van reumatoïde artritis, zijn nu ook goedgekeurd voor de behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij volwassenen (synthese van de SKP)[7,8]. Volgens de auteurs van een publicatie in *The Lancet*[9] zouden JAK-inhibitoren een optie kunnen zijn bij patiënten met een acute opstoot, waarbij snelle controle nodig is. Er zijn geen direct vergelijkende gegevens met andere immunosuppressiva gebruikt bij atopische dermatitis. Het voordeel van de JAK-inhibitoren is hun orale toediening, maar zij houden wel een risico in van frequente en/of potentieel ernstige ongewenste effecten (onder meer ernstige infecties, niet-melanoom huidkanker, trombo-embolie). De klinische onderzoeken bij atopische dermatitis hebben geen nieuwe elementen over hun veiligheidsprofiel aangebracht (zie hoofdstuk 12.3.2.5.).[10]

### Pfizer-vaccin (Comirnaty®▼) tegen COVID-19 vergund voor gebruik bij kinderen van 5 – 11 jaar

Het Pfizer-vaccin (Comirnaty®▼, hoofdstuk 12.1.1.15.) tegen COVID-19 is vergund voor gebruik bij kinderen van 5 - 11 jaar (EMA, 26/11/21; EPAR Comirnaty). De hoeveelheid mRNA in het vaccin voor 5-11-jarigen (10 µg) is lager dan de hoeveelheid in het vaccin bij personen van 12 jaar en ouder (30 µg).

- Voor details, zie Folia januari 2022.
- **Vaccinatieschema**: 2 injecties, met een interval van 3 weken. Bij personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kan volgens de SKP ten minste 28 dagen na de 2$^{de}$ dosis een 3$^{de}$ dosis worden gegeven.
- **Fase 2/3-studie bij 5-11-jarigen** (uitgevoerd in juni 2021, NEJM[11]): het vaccin induceerde een goede immuunrespons en gaf een bescherming van 90,7% tegen symptomatische COVID-19. Er waren in de studie geen ernstige gevallen van COVID-19. Lokale reacties (vooral pijn ter hoogte van de injectieplaats) en systemische reacties (vooral vermoeidheid en hoofdpijn) waren meestal mild tot matig en duurden 1 tot 2 dagen. De studie laat niet toe zeldzame ongewenste effecten te detecteren.
- **Belgische aanbevelingen over vaccinatie van 5-11-jarigen**: zowel de Hoge Gezondheidsraad als het Raadgevend Comité voor bio-ethiek **bevelen de vaccinatie van 5- tot 11-jarigen met onderliggende aandoeningen sterk aan**. De HGR beveelt vaccinatie ook aan bij kinderen die nauwe contacten hebben met hoogrisicopersonen. Bij de 5- tot 11-jarigen zonder co-

morbiditeit stelt de HGR dat de vaccinatie kan worden “aangeboden”, en moet gebeuren “op individuele en vrijwillige basis door het kind, de ouders of de vertegenwoordiger van het kind”.

## Nieuwe vorm

### vedolizumab s.c. (Entyvio® )

**Vedolizumab** (**Entyvio® ,** hoofdstuk 12.3.2.6.6.) is een monoklonaal antilichaam gericht tegen integrine dat gebruikt wordt bij bepaalde vormen van de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. Het is nu ook beschikbaar voor gebruik buiten het ziekenhuis als oplossing voor **subcutane injectie** (voorgevulde spuit of pen). Voordien was het enkel voor hospitaalgebruik beschikbaar, als oplossing voor intraveneuze infusie. De spuiten en pennen zijn geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling bij patiënten die al twee intraveneuze infusies met vedolizumab hebben gekregen. Zij zijn praktischer voor de patiënt en kunnen door de patiënt zelf buiten het ziekenhuis worden toegediend.
Het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar met dat vastgesteld bij patiënten die vedolizumab via intraveneuze weg kregen, behalve dat reacties op de injectieplaats frequenter optraden bij subcutane toediening (ongeveer 5% van de patiënten). De meest frequente ongewenste effecten (≥ 10%) zijn: rinofaryngitis, hoofdpijn en artralgie. Andere frequente ongewenste effecten (≥ 1%) zijn: infecties, paresthesie, hypertensie, hemorroïden, anaal abces, anusfissuur, gastro-intestinale stoornissen, huiduitslag, nachtelijk zweten, musculoskeletale aandoeningen en pyrexie.
Tekenen van infectie moeten vóór, tijdens en na de behandeling met vedolizumab opgevolgd worden.
De aanbevolen dosering is een injectie om de twee weken.[12]

Kostprijs: ongeveer 460 €/ injectie, terugbetaald in

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

Worden in deze rubriek vermeld
- de stopzettingen van commercialisatie
- de onderbrekingen van commercialisatie (verwachte duur langer dan één jaar)
De tijdelijke onderbrekingen worden hier niet opgenomen, zij worden in het repertorium met dit teken aangeduid:
De lijst van de onbeschikbare geneesmiddelen kan worden geraadpleegd op de website van het FAGG-FarmaStatus.

### chlooramfenicol (Chloramphenicol Thea®)

**Chlooramfenicol oogdruppels** (**Chloramphenicol Thea®**, hoofdstuk 16.1.2.) zijn uit de markt genomen. Volgens BAPCOC was chlooramfenicol een eerste keuze oftalmologisch anti-infectieus middel voor de behandeling van conjunctivitis, wanneer antibiotica nodig zijn. Fusidinezuur ooggel wordt als eerste keuze alternatief voor chlooramfenicol geadviseerd (zie hoofdstuk 11.5.7.1.2.).

### ergotamine + coffeïne zetpillen (Cafergot® )

De combinatie van **ergotamine** en **coffeïne** in **zetpillen** (**Cafergot®** , hoofdstuk 10.9.1.2.) is uit de markt genomen. Alleen de tabletten zijn nog beschikbaar. Deze combinatie is af te raden. Ergotderivaten hebben een negatieve risico-batenverhouding gezien het gebrek aan degelijke studies, hun onvoorspelbaar effect en hun ongewenste effecten. Bij een ernstige acute migraineaanval die gepaard gaat met aanzienlijke misselijkheid zijn triptanen beschikbaar in orodispergeerbare, subcutane en nasale vorm.

### framycetine (Soframycine®)

**Framycetine** (**Soframycine®**, hoofdstuk 17.3.2.4.), een antibioticum voor nasaal gebruik, is uit de markt genomen. Het nut van nasale antibiotica voor rinitis wordt sterk betwijfeld. Bovendien wordt het gebruik van framycetine afgeraden, gezien het risico van anafylactische reacties.

### insuline aspart + insuline aspart protamine 70 + 30 (NovoMix 70® )

De combinatie **insuline aspart + insuline aspart protamine 70 + 30** (**NovoMix 70®** , hoofdstuk 5.1.1.5.2.), een ultrasnelwerkend insuline-analoog en hetzelfde analoog, gefixeerd op protamine om de werkingsduur te verlengen, wordt niet langer gecommercialiseerd. De combinatiepreparaten met een verhouding 30 + 70 (NovoMix 30® ) en 50 + 50 (NovoMix 50® ) blijven beschikbaar. Voor meer informatie over de insuline-analogen, zie Folia juli 2019.

### piracetam i.v. infusie (Nootropil® )

**Piracetam i.v. infusie** (**Nootropil®** , hoofdstuk 1.10.) is uit de markt genomen, maar de vormen voor i.v. injectie en de orale vormen blijven beschikbaar. Er is geen bewijs dat piracetam een klinisch relevant effect heeft.

### saquinavir (Invirase®)

**Saquinavir** (**Invirase®**, hoofdstuk 11.4.3.2.), een hiv-protease-inhibitor, is niet meer beschikbaar sinds januari 2022. Er bestaan op de Belgische markt talrijke andere hiv-protease-inhibitoren, in monotherapie of in associatie.

### ticagrelor (Brilique®) 60 mg

**Ticagrelor** tabletten van **60 mg** (**Brilique® 60 mg**, hoofdstuk 2.1.1.2.2.) zijn niet langer beschikbaar. Ticagrelor in de dosering van 60 mg, tweemaal daags, in combinatie met acetylsalicylzuur had als indicatie de preventie van arteriële trombo-embolische events bij patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct ten minste één jaar geleden en een hoog trombo-embolisch risico. Er is geen farmaceutische vorm meer voor deze indicatie. Gezien het hoge bloedingsrisico vermeld in bepaalde studies, moet voor patiënten die momenteel ticagrelor 60 mg nemen in de eerste plaats de noodzaak van een duale antiplaatjestherapie (DAPT) herzien worden, in overleg met de specialist. Als bovenop acetylsalicylzuur een bijkomende antitrombotische behandeling behouden moet blijven, kunnen clopidogrel of rivaroxaban in lage dosis (zie Folia mei 2020) alternatieven zijn.
Bij een acuut coronair syndroom wordt ticagrelor 90 mg toegediend, tweemaal daags gedurende 12 maanden, in combinatie met acetylsalicylzuur. Ticagrelor tabletten van 90 mg blijven beschikbaar.

### 10-valent geconjugeerd pneumokokkenvaccin (Synflorix®)

Het **10-valent geconjugeerd pneumokokkenvaccin** (PCV10) (**Synflorix®**, hoofdstuk 12.1.2.6.), wordt vanaf 31 december 2021 niet langer gecommercialiseerd. PCV10 was enkel vergund voor gebruik bij zuigelingen en kinderen. Bij zuigelingen en kinderen wordt op dit ogenblik het 13-valent geconjugeerd pneumokokkenvaccin (PCV13) gebruikt (hoofdstuk 12.1.2.6.). Zie ook het advies 9519 van de HGR.

## Andere wijzigingen

### Direct Healthcare Professional Communications

De *Direct Healthcare Professional Communications* (DHPC), dikwijls « *Dear Doctor Letter* » genoemd, zijn rechtstreekse mededelingen van de farmaceutische bedrijven aan de gezondheidszorgbeoefenaars over risico's en maatregelen om deze risico's te beperken, doorgaans op vraag van het EMA of het FAGG.

De DHPC's zijn te raadplegen via de website van het FAGG.

- **Gecombineerde hormonale contraceptiva**: Risico op trombo-embolie: herziening (update december 2021)
- **Dienobel®**, **Serisima® Continu** en **Oedien®** (dienogest/ethinylestradiol): Wees u bewust van het licht verhoogd risico op veneuze trombo-embolie (VTE) bij vrouwen, die gecombineerde hormonale contraceptiva (CHC's) gebruiken die dienogest/ethinylestradiol bevatten, in vergelijking met CHC's die levonorgestrel/ethinylestradiol bevatten, waarbij het risico lager.

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

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

- Apremilast (Otezla® , hoofdstuk 12.3.2.6.2.) werd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) goedgekeurd in het kader van het medisch noodprogramma (*medical need*).
- Tecartus® (autologous anti-CD19 CD3+ cells (CAR+ viable T cells)), nog niet gecommercialiseerd, werd goedgekeurd in het kader van het programma voor gebruik in schrijnende gevallen (*compassionate use*).
- Informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming zijn te vinden op de website van het FAGG: apremilast, Tecartus®.

## Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF),https://www.medicinescomplete.com, laatst geraadpleegd op 7 januari 2022
- Farmacotherapeutisch Kompas, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/, laatst geraadpleegd op 13 januari 2022
- Martindale, laatst geraadpleegd op 7 januari 2022

## Specifieke bronnen

1 Sialanar®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 Glycopyrronium (Sialanar®) et sialorrhée due à des troubles neurologiques. La Revue Prescrire. Août 2019. 39(430) :573-2.

3 Blenrep®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

4 Bélantamab mafodotine (Blenrep®) et myélome multiple après échec de plusieurs chimiothérapies. La Revue Prescrire juillet 2021. 41(453) : 497-8

5 Olumiant®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product

6 Rinvoq® Samenvatting van de Kenmerken van het Product

7 Thyssen JP and Thomsen SF, Treatment of atopic dermatitis with biologics and Janus kinase inhibitors, The Lancet June 2021, 397(10290): 2126-2128, DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00717-0

8 Baricitinib (Olumiant®) et eczéma atopique chez les adultes, La Revue Prescrire, décembre 2021, 41(458) :892-3

9 Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. N Engl J Med 2022; 386:35-46, DOI: 10.1056/NEJMoa2116298

10 Entyvio®, 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.