

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA OKTOBER 2023

Nieuwigheden geneesmiddelen

### Nieuwigheden geneesmiddelen oktober 2023

#### Nieuwigheden in de eerste lijn

- itopride (Itoprom®): functionele dyspepsie
- paracetamol 500 mg + ibuprofen 150 mg (Combophen® ): pijn

#### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- Papaver somniferum (Dropizole® ): ernstige diarree

#### Nieuwigheden in de oncologie

- tucatinib (Tukysa®▼): borstkanker

#### Homeopathische nieuwigheden

- Grifeel® : griepachtige symptomen

#### Nieuwe indicaties

- baricitinib (Olumiant® ): juveniele idiopathische artritis

#### Terugbetalingen

- brolocizumab (Beovu®▼ ): LMD (leeftijdsgebonden maculadegeneratie) en diabetisch macula-oedeem
- remdesivir (Veklury®▼ ): COVID-19

#### Stopzettingen van commercialisatie

- dextromethorfan 20mg/10ml (Tussimono®)
- estramustine (Estracyt®) en fotemustine (Muphoran)
- ipratropium nasaal (Rhinospray Loopneus®)
- ofloxacin oraal (Ofloxacin EG)

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

contra-indicatie of dosisverlaging in het geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 en 15 ml/min).

contra-indicatie of dosisverlaging reeds bij matige nierinsufficiëntie (dus vanaf creatinineklaring van 60 ml/min of lager), of bij nierinsufficiëntie zonder verdere vermelding van de ernst.

Voor de nieuwigheden geneesmiddelen van deze maand houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 29 september 2023 op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van november.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 20 oktober aangepast.

### Nieuwigheden in de eerste lijn

#### itopride (Itoprom®) (update 19 januari 2024)

**Itopride (Itoprom®**, hoofdstuk 3.4.1) is een **gastroprokineticum dat verwant is met metoclopramide**. Het heeft een cholinerge (inhibitie van acetylcholinesterase) en dopamine-antagonistische werking (antagonist van de dopamine D2-receptoren).



ongewenste effecten voordoen.<sup>1</sup>

**Dosering:** 1 tablet 3 keer p.d. voor de maaltijd gedurende maximaal 8 weken

**Kostprijs:** € 10,43 voor 20 tabletten, € 34,99 voor 100 tabletten, niet terugbetaald op 1 september 2023

### paracetamol 500 mg + ibuprofen 150 mg (Combophen® )

**Een vast combinatiepreparaat van paracetamol 500 mg + ibuprofen 150 mg (Combophen® , hoofdstuk 8.2.4)** is nu op de markt met als indicatie de **kortdurende** symptomatische **behandeling** van **milde tot matige pijn** (synthese van de SKP).<sup>1</sup>

#### Commentaar van het BCFI

Of de voordelen van een vast combinatiepreparaat een meerwaarde bieden, is **twijfelachtig** en moet worden afgewogen tegen de **bepaalde flexibiliteit in het aanpassen van de dosis**. Wat de veiligheid betreft, dient de voorkeur steeds uit te gaan naar preparaten met één enkel actief bestanddeel. Dit combinatiepreparaat geeft risico's op **ongewenste effecten van paracetamol en van NSAID's**. Bijzondere waakzaamheid is ook geboden met het oog op het intoxicatierisico bij toediening van een combinatiepreparaat met paracetamol, als de patiënt zich van die aanwezigheid van paracetamol niet bewust is en het combineert met andere dosissen paracetamol. Hetzelfde geldt voor het afzonderlijke gebruik van ibuprofen ( zie Folia juni 2023).

#### Werkzaamheid

- Een kleine studie (n = 135) heeft aangetoond dat de combinatie paracetamol + ibuprofen (1000 mg + 300 mg), toegediend om de 6 uur, tot 48 uur na het trekken van de wijsheidstanden efficiëntere pijnbestrijding bood dan een gelijkaardige, individueel genomen dosis paracetamol of ibuprofen. Het betreft hier een gunstig effect, aangetoond voor tandextractie, een bijzonder model van acute nociceptieve pijn, dat niet van toepassing is op alle soorten pijn.<sup>2</sup>

#### Veiligheid

- De contra-indicaties, ongewenste effecten, voorzorgen en interacties zijn vergelijkbaar met die van paracetamol (zie hoofdstuk 8.2.1) en van de NSAID's (zie hoofdstuk 9.1.) individueel.
- Zoals alle geneesmiddelen die NSAID's bevatten, mag ook dit combinatiepreparaat niet langer dan enkele dagen worden gebruikt. Het middel is dus niet geïndiceerd voor de behandeling van chronische pijn (zie ook 8.1. Medicamenteuze koorts- en pijnbestrijding).
- Volwassenen ouder dan 65 jaar moeten voorzichtig zijn met het gebruik van ibuprofen wegens vaker voorkomende en ernstiger ongewenste effecten.

**Dosering:** 1 tot 2 twee tabletten per inname, maximaal 6 tabletten p.d., een behandeling langer dan 3 dagen wordt afgeraden.

**Kostprijs:** € 11,99 voor 32 tabletten, niet terugbetaald op 1 oktober 2023

## Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

### Papaver somniferum (Dropizole® )

Papaver somniferum druppels voor oraal gebruik (Dropizole® , hoofdstuk 3.6.6, verdovende middelen) is een **tinctuur van onvermengde opium** met als indicatie de symptomatische behandeling van **ernstige diarree bij volwassenen** na het falen van andere behandelingen (synthese van de SKP). De SKP verduidelijkt dat de behandeling moet worden **gestart door een specialist** (bijvoorbeeld een oncoloog of een gastro-enteroloog). Dit geneesmiddel is onderworpen aan de reglementering inzake verdovende middelen.

De SKP vermeldt geen enkele studie naar de werkzaamheid.

Het veiligheidsprofiel en de interacties zijn hetzelfde als voor de middelen op basis van opioïden.<sup>1</sup>

#### Commentaar van het BCFI

Hier wordt een - gewoonlijk ongewenst - effect gebruikt als behandeling van diarree. Het gebruik van morfine in dit

geval geeft een risico op de **bekende en vaak voorkomende ongewenste effecten** van morfine, in het bijzonder **verslaving** die wordt bevorderd door de vloeibare vorm.

#### Dosering :

- 5 tot 10 druppels 2 tot 3 keer p.d. (1 druppel stemt overeen met 0,5 mg morfine).
- Maximaal 20 druppels per keer en maximaal 120 druppels per dag.
- De dosering moet individueel worden aangepast om de laagst mogelijke werkzame dosis te bekomen, gedurende een zo kort mogelijke tijd.

**Kostprijs:** € 59,49 voor een flacon, niet terugbetaald op 1 oktober 2023

## Nieuwigheden in de oncologie

### tucatinib (Tukysa®▼)

Le **tucatinib** (Tukysa®▼ hoofdstuk 13.2.2.11, aflevering in het ziekenhuis, orale toediening) is een **proteïnekinase-inhibitor** van HER2 met als indicatie de combinatiebehandeling van **bepaalde gevorderde of gemetastaseerde borstkankers** na het falen van andere behandelingen (synthese van de SKP).

In een placebogecontroleerde studie leidde tucatinib, toegevoegd aan een bestaande combinatiebehandeling tot een **verlenging van de totale overleving met ongeveer 6 maanden**, maar ten koste van **ongewenste effecten die soms ernstig of invaliderend kunnen zijn**, met name gastro-intestinale stoornissen (inclusief gevallen met fatale afloop) en palmoplantaire erythrodysesthesie.<sup>1-3</sup>

#### Veiligheid

##### Ongewenste effecten

- Zeer vaak voorkomende ongewenste effecten (≥10%): bloedneus, gastro-intestinale stoornissen (80%, 2 overlijdens ten gevolge van diarree), huiduitslag, artralgie, verhoging van de leverenzymen.

##### Zwangerschap en borstvoeding

- Mannen en vrouwen dienen anticonceptie te gebruiken tot een week na de stopzetting van de behandeling.
- Borstvoeding moet worden onderbroken tot een week na het stopzetten van de behandeling.

##### Interacties

- Tucatinib is een krachtige CYP3A4-remmer. Gelijktijdig gebruik met CYP3A4-substraten met een nauwe therapeutisch-toxische marge moet worden vermeden (zie Tabel Ic. in Inleiding.6.3).
- Tucatinib is een substraat van CYP2C8 en CYP3A4. Gelijktijdig gebruik met een sterke CYP3A4-inductor/matig-sterke CYP2C8-inductor of matig-sterke CYP2C8-inhibitor moet worden vermeden (zie Tabel Ic. in Inleiding.6.3).
- Tucatinib is een substraat en inhibitor van P-gp. Gelijktijdig gebruik met P-gp-substraatgeneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge dient met voorzichtigheid te gebeuren (zie Tabel Id. in Inleiding.6.3).

##### Bijzondere voorzorgen

- Volgens de SKP dient de dosering te worden verlaagd in geval van ernstige leverfunctiestoornis. Bij een vermoeden van een verstoorde leverfunctie moeten de leverenzymen worden gecontroleerd.
- Tucatinib kan het serumcreatinine verhogen zonder dat er een verband is met nierfunctiestoornis. Andere, niet op creatinine gebaseerde methoden worden aanbevolen om de nierfunctie op te volgen indien nodig.
- De tabletten bevatten kalium, waarmee rekening gehouden moet worden in het kader van een kaliumarm dieet!

**Dosering:** 1 tablet 2 keer p.d.

**Kostprijs:** € 4342 voor 84 tabletten van 150 mg, terugbetaald in a! op 1 oktober 2023

## Homeopathische nieuwigheden

### Grifeel®

Grifeel® (hoofdstuk 20.4) is een **homeopathisch** geneesmiddel met als indicatie de behandeling van **griepachtige symptomen** (synthese van de SKP).<sup>1</sup>

Op dit ogenblik bestaat er voor homeopathische producten **geen valabele evidentie** dat de **werkzaamheid** ervan beter is dan die van een placebo [zie Folia november 2010 en Folia januari 2018]. De eisen inzake werkzaamheid en veiligheid voor de vergunning van een homeopathisch geneesmiddel zijn veel beperkter dan voor de klassieke geneesmiddelen.

**Kostprijs:** € 17,95 voor 50 tabletten, niet terugbetaald op 1 oktober 2023.

## Nieuwe indicaties

### baricitinib (Olumiant® )

**Baricitinib** (Olumiant® , oraal), een Januskinase-inhibitor, kreeg als **nieuwe indicatie juveniele idiopathische artritis** vanaf de leeftijd van 2 jaar, als monotherapie of in combinatie met methotrexaat, bij patiënten die onvoldoende reageren op of intolerant zijn voor andere behandelingen (synthese van de SKP).

Baricitinib had bij volwassenen reeds als indicaties reumatoïde artritis, atopische dermatitis en alopecia areata. Het wordt terugbetaald in b! voor reumatoïde artritis en atopische dermatitis (zie voorwaarden en formulieren).<sup>1</sup>

In de studie over deze nieuwe indicatie bij kinderen deed zich een geval van longembolie voor dat verband zou houden met de behandeling.<sup>2</sup>

De bij inflammatoire aandoeningen gebruikte **Januskinase-inhibitoren** kunnen **ernstige ongewenste effecten veroorzaken** en mogen **enkel onder strikte voorwaarden worden voorgeschreven** (zie Folia van december 2022).

**Dosering:** 1 tablet van 2 of 4 mg één keer p.d., afhankelijk van het lichaamsgewicht.

**Kostprijs:** € 2399,20 voor een behandeling van 84 dagen, niet terugbetaald voor de indicatie juveniele ideopathische artritis op 1 oktober 2023.

## Terugbetalingen

### brolocizumab (Beovu®▼ )

**Brolocizumab** (Beovu®▼ , hospitaalgebruik, voor intravitreale injectie), gebruikt voor de **behandeling van choroïdale neovascularisatie** die verband houdt met LMD en diabetisch macula-oedeem, wordt nu **terugbetaald in b!** bij deze indicaties (zie voorwaarden en formulieren).

**Kostprijs:** € 663, terugbetaald in b! op 1 oktober 2023

### remdesivir (Veklury®▼ )

**Remdésivir** (Veklury®▼ , hospitaalgebruik, voor intraveneuze toediening), dat voordien enkel te verkrijgen was via de strategische voorraad, is nu **beschikbaar via de klassieke distributie**, en wordt **terugbetaald in a! voor de behandeling van COVID-19** bij patiënten met pneumonie die aanvullend zuurstof krijgen, of voor personen die een risico hebben op het ontwikkelen van ernstige COVID-19 (zie voorwaarden en formulieren). De Belgische aanbevelingen geven een zeer beperkte plaats aan remdesivir in de behandeling van COVID-19. Voor deze aanbevelingen, zie de Belgische leidraad voor de medicamenteuze behandeling van COVID-19 in de ambulante setting [website KCE > Gebruik in een ambulante setting >

Samenvatting voor huisartsen (versie 2023-03-14)] en de Belgische leidraad voor de medicamenteuze behandeling van COVID-19 in de ziekenhuis-setting [website KCE > Gebruik in een ziekenhuis: Interim clinical guidance Sciensano (versie juli 2023)].

**Kostprijs:** € 488 voor een flacon, terugbetaald in a! op 1 oktober 2023.

## Stopzettingen van commercialisatie

In deze rubriek worden de definitieve stopzettingen van commercialisatie vermeld. De betrokken specialiteiten worden niet meer vermeld in het Repertorium.

### dextromethorfan 20mg/10ml (Tussimono®)

**Dextromethorfan 20mg/10 ml** siroop in zakjes (Tussimono®) is **niet langer beschikbaar**. Andere, lagere sterktes zijn beschikbaar. Het BCFI herinnert eraan dat hoest meestal geen medicamenteuze behandeling vereist en **dat de werkzaamheid van antitussiva onvoldoende onderbouwd is**. Antitussiva zijn **gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar en af te raden bij kinderen van 6 tot 12 jaar** (zie de aanbevelingen van het FAGG van april 2013).

### estramustine (Estracyt®) en fotemustine (Muphoran®)

Estramustine (Estracyt®), gebruikt bij gemetastaseerd prostaatcarcinoom<sup>1</sup>, en fotemustine (Muphoran®), gebruikt bij maligne melanoom met uitzaaiingen<sup>2</sup>, zijn niet langer beschikbaar.

### ipratropium nasaal (Rhinospray Loopneus®)

**Ipratropium voor nasaal gebruik** (Rhinospray Loopneus®) is **niet langer beschikbaar**. Er bestaat geen anticholinergicum meer als monopreparaat voor nasaal gebruik. De **plaats** van ipratropium in de behandeling van een loopneus was **zeer beperkt**. Het bestaat nog als combinatie met een vasoconstrictor (Otrivine Duo®). Bij een gewone verkoudheid is de plaats van vasoconstrictoren beperkt en het gebruik ervan moet worden beperkt tot 5 dagen. Sommige zijn gecontra-indiceerd voor kinderen (zie Plaatsbepaling nasale vasoconstrictoren). Bij allergische rinitis zijn corticosteroïden of nasale H<sub>1</sub>-antihistaminica doeltreffend (zie Plaatsbepaling allergische rinitis).

### ofloxacin oraal (Ofloxacin EG®)

**Ofloxacin voor oraal gebruik** is **niet langer beschikbaar**. Het bestaat enkel nog voor oftalmologisch gebruik. Omwille van de snelle resistentie-ontwikkeling en de soms sterk invaliderende ongewenste effecten **moet het gebruik van chinolonen sterk worden beperkt**.

Volgens BAPCOC hebben chinolonen nog hun plaats in de behandeling van gecompliceerde urineweginfecties, urethritis, *pelvic inflammatory disease (PID)* en orchi-epididymitis. Chinolonen kunnen ook worden gebruikt indien een antibioticum geïndiceerd is en in geval van penicilline-allergie, voor de behandeling van respiratoire infecties of diverticulitis (zie Plaatsbepaling chinolonen).

## 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 de artikelen 'Nieuwe geneesmiddelen': SKP en evaluatiedossier van het EMA (EPAR) van het product, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.



## 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.