

Folia Pharmacotherapeutica oktober 2023

**Nieuwigheden geneesmiddelen oktober 2023****Nieuwigheden in de eerste lijn**

- itopride (Itoprom®): functionele dyspepsie
- paracetamol 500 mg + ibuprofen 150 mg (Combophen®<sup>⚠️</sup>): pijn

**Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde**

- Papaver somniferum (Dropizole®<sup>⚠️</sup>): ernstige diarree

**Nieuwigheden in de oncologie**

- tucatinib (Tukysa®<sup>▼</sup>): borstkanker

**Homeopathische nieuwigheden**

- Grifeel® : griepachtige symptomen

**Nieuwe indicaties**

- baricitinib (Olumiant®<sup>▼</sup><sup>⚠️</sup>): juveniele idiopathische artritis

**Terugbetalingen**

- brolicizumab (Beovu®<sup>▼</sup><sup>▼</sup>): LMD (leeftijdsgebonden maculadegeneratie) en diabetisch macula-oedeem
- remdesivir (Veklury®<sup>▼</sup><sup>⚠️</sup>): 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).

Itopride heeft als **indicatie** de behandeling van symptomen van **functionele dyspepsie bij volwassenen**, veroorzaakt door een verminderde gastro-intestinale motiliteit (synthese van de SKP).<sup>1</sup>

Itopride is het enige gastroprokineticum op de Belgische markt met deze indicatie.

**De gegevens in verband met de werkzaamheid en veiligheid zijn zeer beperkt.**

De gegevens over de werkzaamheid versus placebo zijn niet eenduidig.

Het veiligheidsprofiel lijkt vergelijkbaar met dat van de andere gastroprokinetica. In de SKP wordt melding gemaakt van anafylactoïde reacties waarvan de frequentie niet bekend is.

**Commentaar van het BCFI**

Het is moeilijk een uitspraak te doen over de plaats die dit gastroprokineticum moet krijgen in de behandeling van functionele dyspepsie. Zijn **werkzaamheid versus placebo is niet duidelijk aangetoond**, en een eventuele meerwaarde versus een actieve comparator nog minder.

Bijkomende gegevens van betere kwaliteit zijn nodig.

Bij functionele dyspepsie wordt in de richtlijnen<sup>2-4</sup> slechts een zeer beperkte plaats voorbehouden voor de gastroprokinetica. Aanbevolen wordt om te testen op *H. pylori* en bij een positief resultaat over te gaan tot eradicatie.

**Werkzaamheid**

- De SKP vermeldt geen cijfergegevens over de werkzaamheid en ook geen referenties.<sup>1</sup>
- Twee samenvattende artikels over dyspepsie in de *New England Journal of Medicine*<sup>5</sup> en in de *Lancet*<sup>6</sup> vermelden itopride en verduidelijken daarbij dat de gegevens beperkt zijn en dat de werkzaamheid niet eenduidig bewezen is.
- Een *Cochrane Review*<sup>7</sup> uit 2018 over de prokinetica die worden gebruikt bij functionele dyspepsie toonde de volgende resultaten :
  - Geen verschil in werkzaamheid tussen itopride en placebo (6 studies, 2066 patiënten) volgens de standaard Cochrane-methodologie. Sommige andere analysemethoden geven daarentegen een superioriteit versus placebo (sensitiviteitsanalyse OR 0,39; 95% BI 0,22 tot 0,71; p= 0,002 en fixed effects model RR 0,76; 95% BI 0,72 tot 0,80; p < 0,00001).
  - Geen verschil in werkzaamheid tussen itopride en domperidon op de symptomen (5 studies, 932 patiënten).

**Veiligheid**

- De veiligheidsgegevens zijn zeer beperkt.
- Contra-indicaties
  - Situaties waarin een verhoogde gastro-intestinale motiliteit schadelijk kan zijn (bv. obstructie of perforatie).
- Ongewenste effecten
  - De SKP vermeldt geen extrapiramidale ongewenste effecten noch invloed op het QT-interval.
  - Volgens de *Cochrane Review*<sup>7</sup> is er geen verschil tussen itopride en domperidon wat het aantal ongewenste effecten betreft.
  - Soms (0,1 tot 1%): leukopenie, hyperprolactinemie, hoofdpijn, duizeligheid, gastro-intestinale stoornissen, speekselvloed.
  - Zelden (0,01 tot 0,1%): huiduitslag, erytheem, pruritus.
  - Frequentie niet bekend: trombocytopenie, anafylactoïde reactie, gynaecomastie, tremor, geelzucht en wijziging van de leverenzymen.
- Zwangerschap en borstvoeding
  - Itopride wordt niet vermeld in onze gebruikelijke bronnen in verband met zwangerschap en borstvoeding.
  - Volgens de SKP kan itopride enkel worden gebruikt tijdens de zwangerschap als de voordelen duidelijk groter zijn dan de mogelijke risico's. Het gebruik van itopride tijdens de periode van borstvoeding wordt afgeraden. Gegevens over het gebruik tijdens de zwangerschap en de borstvoeding zijn beperkt.
- Interacties
  - Gelijktijdige toediening van anticholinerge middelen kan de werking van itopride verminderen.
  - In theorie is een verminderde werking van anticholinerge en dopaminerge middelen te verwachten bij gelijktijdig gebruik van itopride.
  - Voorzichtigheid is geboden in geval van gelijktijdige toediening van geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge: het gastroprokinetische effect van itopride zou de absorptie


van de andere oraal ingenomen geneesmiddelen kunnen beïnvloeden.

- Bijzondere voorzorgen
  - In geval van lever- of nierfunctiestoornis: verlaging van de dosis of stopzetting van de behandeling indien zich 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 **beperkte 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 **proteïne kinase-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 soms ernstig of invaliderend kunnen zijn**, met name gastro-intestinale stoornissen (inclusief gevallen met fatale afloop) en palmoplantaire erythrodysesthesie.<sup>1-3</sup>

**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 idiopathische 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 (Rhinospay Loopneus®)

**Ipratropium voor nasaal gebruik** (Rhinospay 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 corticosteroiden 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.

## Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, laatst geraadpleegd op 4 september 2023.
- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, laatst geraadpleegd op 4 september 2023.
- Martindale, The Complete Drug Reference, laatst geraadpleegd op 4 september 2023.
- Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, laatst geraadpleegd op 4 september 2023. <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), laatst geraadpleegd op 4 september 2023.
- CRAT, laatst geraadpleegd op 4 september 2023. <https://www.lecrat.fr/>

## Specifieke bronnen

### estramustine en fotemustine

- 1 Estracyt®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 2 Muphoran®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

### baricitinib

- 1 Olumiant®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 2 Ramanan AV et al. Baricitinib in juvenile idiopathic arthritis: an international, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal, efficacy, and safety trial. *Lancet* 2023 Aug 12;402(10401):555-570. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00921-2

### itopride

- 1 Itoprom®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 2 DynaMed-Functional dyspepsia updated 6 June 2023. Consulté le 10 octobre
- 3 BMJ Best Practice-Assessment of dyspepsia-consulté le 10 octobre 2023
- 4 NICE-Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. Clinical guideline <https://www.nice.org.uk/guidance/cg184/chapter/Recommendations#interventions-for-functional-dyspepsia>
- 5 Functional dyspepsia. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5;373(19):1853-63. doi: 10.1056/NEJMra1501505
- 6 Functional dyspepsia. *Lancet*. 2020 Nov 21;396(10263):1689-1702. doi:10.1016/S0140-6736(20)30469-4.
- 7 Prokinetics for Functional Dyspepsia (Review). Pittayanon R. et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 10. Art. No.: CD009431. DOI: 10.1002/14651858.CD009431.pub3.

### paracetamol 500 mg + ibuprofen 150

- 1 Combophen®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 2 Merry AF, Gibbs RD, Edwards J et al. Combined acetaminophen and ibuprofen for pain relief after oral surgery in adults: a randomized controlled trial, *Br J Anaesth* (2010 Jan) 104(1): 80-8. doi: 10.1093/bja/aep338.

### Grifeel®

- 1 Grifeel®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

### Papaver somniferum

- 1 Dropizole®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

### tucatinib

- 1 Tukysa®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 2 *Med Lett Drugs Ther*. 2020 Nov 16;62(1611):182-4
- 3 Tucatinib (Tukysa®) et cancer du sein HER-2 positif, après échecs de plusieurs médicaments anti-HER-2. Allongement de la durée de vie, au prix de fréquents effets indésirables graves et d'interactions médicamenteuses. *Rev Prescrire* 2022 ; 42 (462) : 260-262

## **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.