

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA APRIL 2024**FOCUS****Elk geneesmiddel op het juiste moment! Deel 2: bij de maaltijd**

Wat is het beste moment om een geneesmiddel in te nemen? In dit tweede artikel van onze Folia-reeks bespreken we een aantal geneesmiddelen die bij de maaltijd moeten worden genomen: bepaalde antibiotica, anti-inflammatoire middelen en antidiabetica.

VOOR U GELEZEN**Lagere therapeutische waarde voor bijkomende indicaties ten opzichte van oorspronkelijke indicatie**

Steeds vaker worden nieuwe indicaties toegekend aan bestaande geneesmiddelen. Voor deze nieuwe indicaties heeft het geneesmiddel vaak een beperktere meerwaarde dan voor de oorspronkelijke indicatie.

Het wijzigen van primaire eindpunten in lopende studies

Primaire eindpunten die worden aangepast terwijl de studie nog lopende is? In RCT's met oncologische middelen gebeurt het vaak. En in de meeste publicaties wordt dit niet gerapporteerd.

NIEUWS**COPD: nieuw initiatief Goed Gebruik van Geneesmiddelen in de apotheek**

Sinds 1 april 2024 kunnen apothekers begeleidingsgesprekken aanbieden aan patiënten met COPD. Wat zijn de voorwaarden en hoe verloopt dit initiatief?

Het Repertorium “editie 2024”: update van een tweede reeks hoofdstukken gepubliceerd

De jaarlijkse update van de hoofdstukken Ademhalingsstelsel, Hormonaal stelsel, Osteo-articulaire aandoeningen, Infecties, Antitumorale middelen, Oftalmologie en Anesthesie van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium is afgewerkt en online geplaatst. We vermelden de belangrijkste nieuwigheden.

Het BELpREG-project, een Belgisch zwangerschapsregister

Sinds 2022 verzamelt BELpREG gegevens over het gebruik van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap via vragenlijsten. Lees hier hoe de zwangere vrouw kan deelnemen aan dit project.

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN**Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde**

- levofloxacin + dexamethason oculair (Ducressa®)

Nieuwigheden in de oncologie

- glofitamab (Columvi®▼)

Nieuwe indicaties

- dapagliflozine (Forxiga®)

- 20-valent pneumokokkenvaccin (PCV20, Prevenar20®, het vroegere Apexxnar®)

Terug op de markt

- frovatriptan (Frovatex®)

Terugbetalingen

- Aciclovir Sandoz® 200 et 800 mg
- midazolam (Buccolam®)
- hooggedoseerd influenzavaccin (Efluelda®)

Stopzettingen van commercialisatie

- cyproteron 10 mg (Androcur® 10 mg)

Onderbrekingen van commercialisatie (langdurige onbeschikbaarheden)

- darvadstrocel (Alofisel®)
- miconazole orale gel (Daktarin® gel oromuq.)

Kritieke onbeschikbaarheden in de ambulante zorg

- acetylsalicylzuur 500 mg inj. (Aspegic®, Acetylsalicylzuur Sandoz®)
- bleomycine
- olanzapine inj. 300 mg (Zypadhera® inj. 300 mg)

GENEESMIDDELENBEWAKING

Colchicine: herinnering aan het risico van overdosering

La Revue *Prescrire* herinnert aan de nauwe therapeutisch-toxische marge van colchicine. Overdosering heeft potentieel ernstige gevolgen. De dosering moest strikt worden gerespecteerd, met aandacht voor nier- of leverinsufficiëntie en de talrijke interacties.

Combinatie van een SSRI + een NSAID: verhoogd risico van gastro-intestinale bloedingen

La Revue *Prescrire* vestigt de aandacht op het verhoogde risico van gastro-intestinale bloedingen wanneer SSRI's en NSAID's worden gecombineerd. Een meta-analyse van observationele studies toont een risicotoename met factor 2 (vergeleken met een SSRI alleen) en met factor 1,5 (vergeleken met een NSAID alleen).

Elk geneesmiddel op het juiste moment! Deel 2: bij de maaltijd

In het eerste artikel van onze Folia-reeks hadden we het over geneesmiddelen die ('s ochtends) op een lege maag moeten worden genomen. In dit artikel bekijken we geneesmiddelen die **bij de maaltijd** moeten worden ingenomen. Dit artikel is niet exhaustief, we bespreken vaak gebruikte geneesmiddelen.

We bespreken bepaalde antibiotica, antiparasitaire middelen en antimycotica, anti-inflammatoire middelen en antidiabetica.

Antibiotica

Clavulaanzuur

De incidentie van maagdarfstoornissen en diarree is hoger met amoxicilline + clavulaanzuur dan met amoxicilline alleen (zie 11.1.1.1.4. Amoxicilline + clavulaanzuur).

Het innemen van amoxicilline + clavulaanzuur **bij een maaltijd vermindert de incidentie van gastro-intestinale ongewenste effecten (diarree, misselijkheid, braken), maar niet de ernst ervan.**^{1,2}

Nitrofurantoïne

De aanwezigheid van voedsel in het maagdarstkanaal kan de biologische beschikbaarheid en de gastro-intestinale tolerantie van nitrofurantoïne verhogen.^{2, 3}

Nitrofurantoïne moet daarom **bij voorkeur** worden ingenomen **op het moment van de maaltijd, met voedsel, melk of yoghurt** (SKP).

Antiparasitaire middelen

Metronidazol

Voor een betere gastro-intestinale tolerantie wordt aanbevolen om metronidazol in te nemen **tijdens of vlak na de maaltijd** (SKP).²

Bij gelijktijdige inname van alcohol en metronidazol werd een disulfiramreactie beschreven (roodheid in het gezicht, braken, tachycardie) (zie 11.3.3. Nitro-imidazoolderivaten). Niet alle studies zijn hierover echter eenduidig.¹ **Voorzichtigheidshalve moet alcoholgebruik worden vermeden** tijdens de behandeling met metronidazol en *minstens* de dag na het stopzetten van de behandeling.^{1,2} Ook hier is er geen consensus over het tijdsinterval tussen de laatste inname van metronidazol en het gebruik van alcohol (dat varieert van 1 tot 3 dagen).

Antimycotica

Itraconazol

Itraconazol in de vorm van harde capsules moet worden toegediend **tijdens of vlak na een maaltijd** (SKP). De plasmaconcentratie van itraconazol is namelijk hoger wanneer het onder deze omstandigheden wordt ingenomen.^{1,4}

Het vetgehalte van voedsel kan een rol spelen: vetrijke maaltijden kunnen de resorptie van bepaalde azoolderivaten verhogen door vertraagde maaglediging en/of verhoogde galproductie.¹

De verhoogde resorptie van itraconazol onder vorm van harde capsules in aanwezigheid van voedsel houdt mogelijk ook verband met de maag-pH. Dit geneesmiddel is immers niet goed oplosbaar en heeft een zuur milieu nodig om te worden geresorbeerd. Het gebruik van maagzuursecretie-inhibitoren (zoals PPI's en H₂-antihistaminica) of antacida kan door de veranderde maag-pH leiden tot een verminderde resorptie van itraconazol (zie 3.1.1. Maagzuursecretie-inhibitoren en 3.1.2. Antacida).^{1,2}

Bij patiënten met een **verminderde maagzuursecretie** (door achloorhydrie of het gebruik van geneesmiddelen die de maagzuursecretie verminderen) wordt daarom aanbevolen om itraconazol in te nemen met een **zure drank** (bv. Coca Cola®).

Anti-inflammatoire middelen

Alle NSAID's kunnen aanleiding geven tot ernstige gastro-intestinale ongewenste effecten, soms zonder voorafgaande symptomen. De mate waarin dit risico verschilt tussen de NSAID's onderling, blijft onderwerp van discussie.

- Piroxicam en ketorolac zouden een hoger risico geven op gastro-intestinale ongewenste effecten en ulcuscomplicaties zoals

bloeding en perforatie.

- Met ibuprofen en COX-2-selectieve NSAID's zou er een lager risico op ulcus en ulcuscomplicaties zijn dan met de andere NSAID's.

Deze gastro-intestinale letsels treden op ongeacht de toedieningsweg van NSAID's, zelfs parenteraal en rectaal, en dus ongeacht het tijdstip van toediening (zie 9.1.1. Systemische toediening van NSAID's).

Voor de meeste anti-inflammatoire middelen speelt het tijdstip van toediening geen rol voor de farmacokinetiek. Inname met voedsel heeft daarom geen invloed op het ulcerogene effect, dat gemedieerd wordt via prostaglandinen.

Door anti-inflammatoire middelen met voedsel in te nemen, vermindert men dus alleen het risico op maagirritatie.⁵

Uit voorzorg is het daarom aan te raden om NSAID's tijdens de maaltijd in te nemen.

Antidiabetica

Metformine

Metformine moet worden ingenomen **tijdens of na de maaltijd** (SKP).^{3,4} Het nemen van metformine bij een maaltijd **vermindert het risico op gastro-intestinale ongewenste effecten**.²

Ter herinnering: excessief alcoholgebruik kan leiden tot een verhoogd risico op **melkzuuracidose** (zie 5.1.2. Metformine).

Hypoglykemiërende sulfamiden en gliniden

Deze geneesmiddelen stimuleren de productie van insuline. De timing van de inname ten opzichte van de maaltijd is dan ook belangrijk om de vroegtijdige insulinesecretie aan te passen aan de bloedsuikerpiek na de maaltijd en om postprandiale hyperglykemie te beperken.

Kortwerkende hypoglykemiërende sulfamiden (gliquidon) moeten **20 tot 30 minuten** voor de maaltijd worden ingenomen. Langwerkende preparaten (glibenclamide, gliclazide met gereguleerde afgifte, glimepiride) kunnen worden ingenomen **vlak voor of tijdens** een maaltijd, meestal het ontbijt.

Gliniden worden gewoonlijk 15 minuten voor de maaltijd toegediend, **of maximaal 30 minuten voor de maaltijd** (SKP).^{2,3,4}

Elk geneesmiddel op het juiste moment: samenvatting.

Toediening ('s ochtends) op een lege maag	Toediening bij de maaltijd
• Protonpompinhibitoren (PPI's) <i>Het is belangrijk een maaltijd te eten na het innemen van een PPI.</i> • IJzer <i>1 uur voor of 2 uur na de maaltijd (of tijdens de maaltijd in geval van maag-darmproblemen). Wacht 2 tot 3 uur met de inname van bisfosfonaten, levodopa, levothyroxine, chinolonen, tetracyclines, calcium of antacida.</i> • Levothyroxine <i>30 minuten voor het ontbijt, of 60 minuten ervoor als het ontbijt zuivel- of sojaproducten bevat. Wacht 3 tot 4 uur met de inname van ijzer, magnesium, calcium of antacida.</i> • Bisfosfonaten <i>Wacht ten minste 30 minuten met de inname van voedsel, drank, calcium of andere geneesmiddelen.</i>	• Amoxicilline + clavulaanzuur • Nitrofurantoïne <i>Bij voorkeur tijdens de maaltijd, met voedsel, melk of yoghurt.</i> • Metronidazol <i>Drink geen alcohol tijdens de behandeling of gedurende ten minste 24 uur na het stoppen van de behandeling.</i> • Itraconazol harde capsules <i>Neem itraconazol in met een zure drank als de zuurtegraad van de maag verlaagd is (door het gebruik van PPI's, antacida, enz.).</i> • Anti-inflammatoire middelen <i>Neem uit voorzorg in met een maaltijd om het risico op maagirritatie te verminderen.</i> • Metformine <i>Vermijd overmatig alcoholgebruik wegens het verhoogde risico op melkzuuracidose.</i> • Langwerkende hypoglykemiërende sulfamiden <i>Vlak voor of tijdens een maaltijd, meestal het ontbijt.</i> • Kortwerkende hypoglykemiërende sulfamiden en gliniden <i>15 tot 30 minuten voor de maaltijd.</i>

Specialiteiten

- Clavulaanzuur + amoxicilline: Augmentin®, Amoxiclav Sandoz®, AmoclaneEG®, Amoxicillin/Clavulanic Acid AB® (zie Repertorium).
- Nitrofurantoïne: Furadantine MC® (zie Repertorium).
- Metronidazol: Flagyl® (zie Repertorium).

- Itraconazol: Itraconazol(e), Sporanox® (zie Repertorium).
- Ibuprofen: Ibuprofen(e), Algidrin®, Brufen®, Nurofen®, Perdofemina®, Spidifen® (zie Repertorium).
- Metformine: Metformine(e), Metformax® (zie Repertorium).
- Glibenclamide: Daonil® (zie Repertorium).
- Gliclazide: Gliclazide(e), Uni Diamicron®, Uni Gliclazide EG® (zie Repertorium).
- Glimepiride: Glimepiride(e) (zie Repertorium).
- Gliquidon: Glurenorm® (zie Repertorium).
- Repaglinide: Repaglinide(e), Novonorm® (zie Repertorium).

Bronnen

1 Stockley's Drug Interactions, geraadpleegd op 2 januari 2024.

2 Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, geraadpleegd op 3 januari 2024.

3 Martindale - The Complete Drug Reference, geraadpleegd op 2 januari 2024.

4 DynaMed, geraadpleegd op 9 januari 2024.

5 NHS, Why must some medicines be taken with or after food? geraadpleegd op 23 januari 2024.

Lagere therapeutische waarde voor bijkomende indicaties ten opzichte van oorspronkelijke indicatie

Het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA) eist voor de goedkeuring (vergunning) van een nieuw geneesmiddel geen bewijs van toegevoegde waarde ten opzichte van bestaande behandelingen, alleen een positieve baten/risicoverhouding. Kort na de vergunning door het EMA, tracht men op nationaal niveau **de meerwaarde ten opzichte van bestaande behandelingen**, de zogenaamde “therapeutische waarde”, te bepalen met het oog op prijsonderhandelingen met farmaceutische firma's en de terugbetaling van geneesmiddelen.

In een recent gepubliceerd artikel in de BMJ werd de “therapeutische waarde” geëvalueerd van geneesmiddelen die waren goedgekeurd door het EMA tussen 2011 en 2020¹. Men vergeleek de “therapeutische waarde” van de eerste goedgekeurde indicatie met deze van later aangevraagde indicaties. De onderzoekers maakten een onderscheid tussen indicaties met of zonder een “hoge” therapeutische waarde op basis van evaluaties uitgevoerd door Franse en Duitse instanties.

- Voor de eerste goedgekeurde indicatie had **slechts 47% van de geneesmiddelen** een “hoge” therapeutische waarde.
- Voor de later goedgekeurde indicaties had nog **36% van de geneesmiddelen** een “hoge” therapeutische waarde.
- Wanneer men de analyse beperkte tot de eerste drie goedgekeurde indicaties, vond men dat de kans op een hoge therapeutische waarde significant afnam met de tijd. Ten opzichte van de eerste indicatie, daalde de kans op een “hoge” therapeutische waarde met 37% voor de 2^e indicatie en met 52% voor de 3^e indicatie.

Commentaar BCFI

- Het is niet meer ongevoel dat een geneesmiddel achteraf goedgekeurd wordt voor bijkomende indicaties, vooral in de oncologie (bv. immuuncheckpoint-inhibitoren). Dit zal in de toekomst alleen maar toenemen. Vaak gaat het om zeer dure geneesmiddelen. De BMJ-studie toont dat voor deze nieuwe indicaties het geneesmiddel vaak een beperktere meerwaarde heeft dan voor de oorspronkelijke indicatie.
- Momenteel hangt er één prijskaartje aan een geneesmiddel, onafhankelijk van de indicatie. Om een hoge prijs te bekomen voor een geneesmiddel is het verleidelijk voor de farmaceutische industrie om eerst te focussen op een indicatie met grote meerwaarde en een prijs te bedingen. Vervolgens kan men de indicatie uitbreiden tegen dezelfde prijs ondanks een lagere therapeutische meerwaarde. Nieuwe modellen van prijszetting en terugbetaling zijn nodig waarbij de link tussen de prijs van een geneesmiddel en de therapeutische meerwaarde bepalend moet zijn.
- Een transparanter model van prijszetting zou ook de terugbetalingsmodaliteiten ten goede kunnen komen. Nu worden grote verschillen in terugbetaling van bv. kankergeneesmiddelen vastgesteld tussen vergelijkbare landen². Bij beslissingen over de terugbetaling van geneesmiddelen dient de prioriteit te gaan naar geneesmiddelen met een “hoge” therapeutische waarde.
- De therapeutische meerwaarde van alle indicaties voor nieuwe geneesmiddelen moet duidelijk worden gecommuniceerd aan patiënten en artsen zodat geïnformeerde en optimale therapeutische beslissingen genomen kunnen worden.

Bronnen

1 Vokinger KN, Glaus CEG, Kesselheim AS, et al. Therapeutic value of first versus supplemental indications of drugs in US and Europe (2011-20): retrospective cohort study. *BMJ*. 2023 Jul 5;382:e074166. doi: 10.1136/bmj-2022-074166.

2 Jenei K, Raymakers AJN, Bayle A, et al. Health technology assessment for cancer medicines across the G7 countries and Oceania: an international, cross-sectional study. *Lancet Oncol*. 2023 Jun;24(6):624-635. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00175-4.

Het wijzigen van primaire eindpunten in lopende studies

In de Folia van juli 2022 bespraken we het ongepast gebruik van intermediaire eindpunten in oncologische studies. Een belangrijk deel van antitumorale geneesmiddelen worden goedgekeurd op basis van studies met intermediaire eindpunten (bv. *progression-free survival*) die vaak niet goed in staat zijn om klinisch relevante eindpunten te voorspellen. (zie Folia juli 2022).

Een recent artikel focust op een ander methodologisch probleem rond eindpunten in de oncologie, nl. het wijzigen van het primair eindpunt na de start van een RCT¹. Een primair eindpunt is het belangrijkste eindpunt in een studie en wordt gebruikt om de primaire doelstelling van een studie te beoordelen. Normaalgezien moeten eindpunten die tijdens een RCT beoordeeld zullen worden vooraf gespecificeerd worden. Wanneer dit niet het geval is, kan dit de wetenschappelijke integriteit van een studie in gevaar brengen.

Soms kunnen er valide redenen (bv. nieuwe informatie in de loop van een studie) zijn die een wijziging van een primair eindpunt in lopende studies rechtvaardigt. Dit kwam echter in een recente studie in de oncologie meer frequent voor dan verwacht. In 19% van 755 onderzochte fase 3-RCT's werd het primair eindpunt aangepast en in 70% van de gevallen werd dit niet vermeld in het gepubliceerde artikel. Het ging bijvoorbeeld om een wijziging in de definitie van een primair eindpunt of om een primair eindpunt dat gerapporteerd werd als secundair eindpunt en omgekeerd.

Verder vonden de onderzoekers een positieve associatie tussen een wijziging van het primair eindpunt en positieve uitkomsten in de onderzochte RCT's.

Commentaar BCFI

- Het klinisch voordeel van heel wat beschikbare antitumorale geneesmiddelen is onzeker (zie Folia juli 2022). Deze studie wijst nog eens op de nood aan **transparantie** en duidelijkheid bij het uitvoeren en rapporteren van klinische studies.
- In de literatuur wordt al langer opgeroepen om de eisen voor oncologische studies hoog genoeg te houden. Bij beslissingen rond de goedkeuring en terugbetaling van antitumorale geneesmiddelen dient er, naast de studieresultaten, rekening gehouden te worden met de **kwaliteit** van de studie.

Bronnen

1 Florez MA, Jaoude JA, Patel RR, Kouzy R, Lin TA, De B, Beck EJ, Taniguchi CM, Minsky BD, Fuller CD, Lee JJ, Kupferman M, Raghav KP, Overman MJ, Thomas CR Jr, Ludmir EB. Incidence of Primary End Point Changes Among Active Cancer Phase 3 Randomized Clinical Trials. JAMA Netw Open. 2023 May 1;6(5):e2313819. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.13819.

COPD: nieuw initiatief Goed Gebruik van Geneesmiddelen in de apotheek

Sinds 1 april 2024 kunnen COPD-patiënten terecht bij de apotheker voor begeleidingsgesprekken **Goed Gebruik van Geneesmiddelen COPD**, of **GGG COPD**. Deze dienst wordt volledig vergoed door het RIZIV. Een gelijkaardig initiatief bestaat al enkele jaren voor patiënten met astma.

Het initiatief Goed Gebruik van Geneesmiddelen (GGG) COPD

Doel

Het doel van dit initiatief naar COPD-patiënten is het verbeteren van het gebruik van de inhalatoren (inhalatietechniek), van de therapietrouw en van de kennis van de patiënt over zijn/haar ziekte en behandeling. Het uiteindelijke doel is om zo het aantal hospitalisaties door acute exacerbaties te verminderen.

Doelpubliek en voorwaarden

Het GGG COPD kan worden opgestart **op initiatief van de apotheker, op vraag van de patiënt of op voorschrift van de arts**. Om in aanmerking te komen voor de begeleidingsgesprekken moeten de patiënten voldoen aan volgende criteria:

- **Thuiswonende** patiënten met **COPD**
- **En 50 jaar of ouder zijn** (als het GGG COPD wordt voorgeschreven door de arts, moet geen rekening worden gehouden met dit criterium);
- **En behandeld worden** (minstens 1 aflevering in de laatste 12 maanden)
 - met een terugbetaalde langwerkende monospecialiteit (LABA of LAMA);
 - of met een terugbetaalde langwerkende combinatie (LABA+LAMA; LABA+IHC; LABA+LAMA+IHC).

Het initiatief GGG COPD richt zich voornamelijk op COPD-patiënten die nood hebben aan gepersonaliseerde begeleiding door hun apotheker. Het gaat daarbij vooral om patiënten met gebrekkige therapietrouw, veel last hebben van kortademigheid, roken en/of frequent noodmedicatie gebruiken.

Honorarium

De apotheker ontvangt voor elk begeleidingsgesprek GGG COPD een vergoeding van het RIZIV. De dienstverlening wordt volledig terugbetaald, en is dus gratis voor de patiënt.

Hoe verloopt het GGG COPD?

Het GGG COPD bestaat - zoals het GGG Astma - uit twee begeleidingsgesprekken, uitgevoerd door de apotheker. De patiënt heeft recht op twee begeleidingsgesprekken per kalenderjaar.

- **Informatiegesprek:**
 - **Ter voorbereiding** van het informatiegesprek verzamelt de apotheker de gegevens van het Gedeeld Farmaceutisch Dossier (GFD) van de patiënt. Dit laat hem/haar toe de ernst van de COPD (op basis van de behandeling), de therapietrouw en de vaccinatiestatus te evalueren.

De vaccinaties aanbevolen door de HGR bij COPD-patiënten zijn:

- Vaccinatie tegen influenza (zie Repertorium 12.1.1.5.)
- Vaccinatie tegen pneumokokken (zie Repertorium 12.1.2.6.) (terugbetaling enkel voor PCV20 bij personen ≥ 65 jaar uit risicogroepen)
- Vaccinatie tegen COVID-19 (zie Repertorium 12.1.1.16.)

- De apotheker vraagt **vooraf** aan de patiënt om zijn/haar inhalator(en) mee te brengen.
- **Tijdens** het informatiegesprek gaat de apotheker het goed gebruik van de inhalator(en) na (bv. de kracht van de inademing voor de poederinhalatoren, coördinatie voor dosisaërosolen). Ook wordt informatie verzameld over de kennis van de patiënt over zijn ziekte en behandeling, en over zijn/haar ervaringen, twijfels en verwachtingen erover.
- De apotheker motiveert de patiënt ook tot een gezonde levensstijl en geeft levensstijl- en dieetadviezen.
- **Na** het gesprek documenteert de apotheker de eventuele aandachtspunten en de voorgestelde actiepunten. De apotheker gebruikt daarvoor ofwel de daarvoor bestemde template ofwel de apotheek software. In de loop van het jaar zal een e-form beschikbaar zijn voor de apothekers.
- De arts die de feed-back van het informatiegesprek ontvangt, zal samen met de apotheker beslissen (zie verder) welke

problemen prioritair moeten worden aangepakt, hoe ze moeten worden aangepakt en wie dit aan de patiënt communiceert.

- **Opvolggesprek:** de aandachtspunten en actiepunten van het eerste gesprek worden besproken.

Belang van een multidisciplinaire aanpak

Apothekers kunnen de huisartsen in de omgeving al op de hoogte brengen van het bestaan van het nieuwe initiatief GGG COPD. Zo kan nu reeds worden afgesproken hoe de apotheker en de arts hierover zullen communiceren en samenwerken.

Als het GGG COPD is voorgeschreven door de arts, moet de voorschrijver op de hoogte worden gesteld van de resultaten. Als het GGG COPD is gestart op verzoek van de patiënt of op initiatief van de apotheker, kan het resultaat van het GGG COPD aan de arts worden meegedeeld, mits de patiënt hiermee instemt.

Commentaar van het BCFI

Het BCFI is van oordeel dat het initiatief 'GGG COPD' een nieuwe stap is in een beter geneesmiddelengebruik door de COPD-patiënt, met een betere therapietrouw. **Een goede samenwerking tussen arts en apotheker** is essentieel om dit project te doen slagen.

Bronnen

- APB. Nieuws. Apothekers helpen bij begeleiding COPD-patiënten. Geraadpleegd op 02/04/2024.
- APB. Persbericht. Begeleidingsgesprekken GGG COPD: praktische info. Geraadpleegd op 02/04/2024

Het Repertorium “editie 2024”: update van een tweede reeks hoofdstukken gepubliceerd

De jaarlijkse update van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium verloopt gespreid over het hele jaar. Een eerste reeks hoofdstukken werd in januari reeds afgewerkt en online geplaatst. Een tweede reeks hoofdstukken is op dit moment afgewerkt en online geplaatst: **Ademhalingsstelsel, Hormonaal stelsel, Osteo-articulaire aandoeningen, Infecties, Antitumorale middelen, Oftalmologie, Anesthesie**. In juni 2024 zullen de laatste hoofdstukken volgen.

De inleidende teksten van deze hoofdstukken werden, zoals elk jaar, geüpdatet, mede dankzij de hulp van talrijke experts. Meer uitleg over de inhoud en de gevolgde methodologie voor de rubrieken van de verschillende hoofdstukken is te vinden in de Inleiding van het Repertorium (zie Inl.2. Handleiding bij het Repertorium).

De belangrijkste nieuwigheden in deze hoofdstukken worden hieronder vermeld.

• De rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”

- We begonnen vorig jaar met het doorvoeren van grondige aanpassingen in de zwangerschapsrubriek. Dit jaar werden deze wijzigingen ook doorgevoerd in de hoofdstukken *Infecties* en *Oftalmologie*. In de komende jaren zal deze rubriek ook in de andere hoofdstukken op deze manier herwerkt worden.
- De onderliggende methodologie en gebruikte bronnen bleven ongewijzigd (zie Inl 2.1.5.).
- Tot nu toe werd deze rubriek enkel aangemaakt als er duidelijke aanwijzingen waren voor gevaren bij de mens. Nu plaatsen we een rubriek “Zwangerschap” bij alle geneesmiddelen. Bij afwezigheid van duidelijke aanwijzingen van gevaar bij de mens, wordt nu onderscheid gemaakt tussen geneesmiddelen die als veilig voor gebruik tijdens de zwangerschap beschouwd worden en geneesmiddelen waarvan de veiligheid tijdens de zwangerschap (bij gebrek aan gegevens) niet beoordeelbaar is.

• Ademhalingsstelsel

- 4.1. Astma en COPD
 - Plaatsbepaling astma:
 - Deze rubriek werd aangevuld met een voorbeeld van step-down-schema bij goed gecontroleerd astma.
 - Plaatsbepaling COPD:
 - De plaats van combinatietherapieën werd verduidelijkt.
 - Er werd een boodschap toegevoegd over de plaatsbepaling van opioïden in palliatieve situaties.
- 4.1.7. Leukotriënenreceptorantagonisten
 - Verduidelijking van de neuropsychiatrische ongewenste effecten van montelukast.

• Hormonaal stelsel

- 5.1 Diabetes
 - Plaatsbepaling: verduidelijking van de behandelopties bij diabetische nefropathie.
- 5.1.6 GLP-1-analogen
 - In de rubriek “Bijzondere voorzorgen” werd een boodschap toegevoegd over het risico van longaspiratie tijdens anesthesie.
- 5.3.5 Anti-androgenen, 5.3.6 Gonadoreline-analogen en 5.3.7 Gonadoreline-antagonisten
 - Signaal van risico op cognitieve stoornissen bij gebruik van *androgen deprivation therapies*.
- 5.4. Corticosteroïden
 - Dit hoofdstuk werd aangepast op basis van het artikel dat we publiceerden in de Folia van februari 2024: “Langdurige behandeling met orale corticosteroïden: hoe complicaties vermijden?”.

• Osteo-articulaire aandoeningen

- 9.5.5.1. Denosumab
 - Hypocalciëmie is een contra-indicatie voor het gebruik van denosumab.
 - Toevoeging van een boodschap in de rubriek “Bijzondere voorzorgen”: patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en dialysepatiënten hebben een zeer hoog risico op ernstige hypocalciëmie.

• Infecties

- 11.4.6. Middelen tegen cytomegalovirus
 - Dit subhoofdstuk werd uitgebreid door alle specialiteiten samen te voegen die worden toegepast bij de behandeling van CMV-infecties.

• Antitumorale middelen

- Geen fundamentele wijzigingen.

• Oftalmologie

- 16.4.1. Cholinomimetica
 - Toevoeging van rubriek “Interacties”.

• Anesthesie

– 18.2. Lokale anesthesie

- In verband met de injecteerbare lokale anesthetica: toevoeging aan de rubriek "*Bijzondere voorzorgen*": voorzichtig te gebruiken bij patiënten met epilepsie, hartstoornissen of ademhalingsstoornissen.

Het BELpREG-project, een Belgisch zwangerschapsregister

Het zwangerschapsregister BELpREG

In 2022 werd met steun van de KU Leuven het zwangerschapsregister BELpREG ("BELgian pregnancy REGistry") opgericht. Het doel van BELpREG is om meer kennis te verzamelen over de veiligheid van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap. Dit gebeurt aan de hand van vragenlijst-gebaseerd onderzoek, waarbij vrouwen maandelijks een online vragenlijst invullen tijdens de zwangerschap en tot 8 weken na de bevalling, en op 6 en 12 maanden na de bevalling. Vrouwen hoeven geen geneesmiddelen te gebruiken om te kunnen deelnemen. Deze gegevens worden vervolgens verzameld in een databank en zullen in de toekomst samengevoegd worden met vergelijkbare data-initiatieven in andere landen. Onderzoekers zullen deze gegevens gebruiken voor studies naar het gebruik en de veiligheid van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap. De deelnemers dragen zo bij aan verbeterde zorg voor toekomstige zwangere vrouwen en kinderen. Meer informatie voor zorgverleners vind je hier. Wens je zwangere patiëntes te informeren over BELpREG en aan te moedigen tot deelname? Via info@belpreg.be kun je gratis BELpREG flyers aanvragen. De flyers zijn beschikbaar in het Nederlands, Frans en Engels.

Geneesmiddelen tijdens de zwangerschap: een complexe evenwichtsoefening

Recent onderzoek in België heeft aangetoond dat tot 90% van de vrouwen minstens één geneesmiddel krijgt voorgeschreven tijdens de zwangerschap¹. Daarnaast weten we dat zwangere vrouwen ook regelmatig over-the-counter geneesmiddelen zoals paracetamol, antacida en laxativa gebruiken². Zwangere vrouwen gebruiken regelmatig geneesmiddelen als gevolg van een chronische aandoening (bijv. epilepsie, astma of diabetes), een acute ziekte (bijv. infectie, met of zonder koorts) of ter preventie of behandeling van zwangerschaps-gerelateerde aandoeningen of -klachten zoals pre-eclampsie of misselijkheid en braken. Nochtans zijn er voor slechts 10% van de geneesmiddelen op de markt voldoende gegevens in de literatuur te vinden over de veiligheid van het gebruik tijdens zwangerschap³⁻⁴.

Een zorgvuldige afweging van voordelen en risico's is van essentieel belang voor het veilig gebruik van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap. 'Real-world' data verzameld in zwangerschapsregisters zoals BELpREG kunnen gebruikt worden om het gebruik van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap te onderzoeken en zo bijdragen tot een veiliger gebruik van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap.

Ben je zwanger? HELP ONS EN TOEKOMSTIGE MAMA'S!

Deel je ervaringen en draag bij aan het vergroten van de kennis over de veiligheid van geneesmiddelen tijdens zwangerschap

Tijdens je zwangerschap en na je bevalling vul je een aantal online vragenlijsten in, waarin we peilen naar je gebruik van geneesmiddelen en de gezondheid van jou en je kindje. Ook als je (momenteel) geen geneesmiddelen gebruikt, kan je deelnemen.

Ga naar belpreg.be voor meer info en meld je aan voor de eerste vragenlijst.

Het BELpREG onderzoeksproject werd goedgekeurd door EC Onderzoek UZ / KU Leuven (S66464)



Bronnen

- 1 Larcin, L., Lona, M., Karakaya, G., Van Espen, A., Damase-Michel, C., & Kirakoya-Samadoulougou, F. (2021). Using administrative healthcare database records to study trends in prescribed medication dispensed during pregnancy in Belgium from 2003 to 2017. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 30(9), 1224–1232. doi.org/10.1002/pds.529
- 2 Ceulemans, M., Van Calsteren, K., Allegaert, K., & Foulon, V. (2019). Health products' and substance use among pregnant women visiting a tertiary hospital in Belgium: A cross-sectional study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 28(9), 1231–1238. doi.org/10.1002/pds.4862
- 3 Adam, M. P., Polifka, J. E., and Friedman, J. M. (2011). Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am. J. Med. Genet. Part C*

Seminars Med. Genet. 157 (3), 175–182. doi:10.1002/ajmg.c.30313

4 Roque Pereira, L., Durán, C. E., Layton, D., Poulentzas, G., Lalagkas, P.-N., Kontogiorgis, C., & Sturkenboom, M. (2022). A Landscape Analysis of Post-Marketing Studies Registered in the EU PAS Register and ClinicalTrials.gov Focusing on Pregnancy Outcomes or Breastfeeding Effects: A Contribution from the ConcePTION Project. *Drug Safety*, 45(4), 333–344. <https://doi.org/10.1007/s40264-022-01154-7>

Nieuwigheden geneesmiddelen april 2024

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- levofloxacin + dexamethason oculair (Ducressa®): preventie van infecties na staaroperaties

Nieuwigheden in de oncologie

- glofitamab (Columvi®▼) : diffuus grootcellig B-cellymfoom

Nieuwe indicaties

- dapagliflozine (Forxiga®) : hartfalen met licht verminderde of bewaarde ejectiefractie
- 20-valent pneumokokkenvaccin (Prevenar20®, het vroegere Apexxnar®): preventie van pneumokokkeninfecties vanaf de leeftijd van 6 weken

Terug op de markt

- frovatriptan (Frovatex®) : acute migraineaanval

Terugbetalingen

- Aciclovir Sandoz® 200 et 800 mg
- midazolam (Buccolam®)
- hooggedoseerd influenzavaccin (Efluelda®▼)

Stopzettingen van commercialisatie

- cyproteron 10 mg (Androcur® 10 mg)

Onderbrekingen van commercialisatie

- darvadstrocel (Alofisel®)
- miconazol orale gel (Daktarin® oromuc. gel)

Kritieke onbeschikbaarheden in de ambulante zorg

- acetylsalicylzuur 500 mg inj.
- bleomycine
- olanzapine 300 mg inj.

▼: 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).

contre-indication ou réduction de dose déjà en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min), ou en cas d'insuffisance rénale sans précision du degré de sévérité.

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

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 19 april aangepast.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

levofloxacin + dexamethason oculair (Ducressa®)

De associatie **levofloxacin + dexamethason oculair** (Ducressa®, hoofdstuk 16.2.4) heeft als indicatie de **preventie en behandeling van infecties die samenhangen met staaroperaties** bij volwassenen (synthese van de SKP).

Het middel is **niet geïndiceerd** voor de behandeling van ooginfecties **in de eerste lijn**. Oculair toegediende corticosteroïden verhogen het **risico op een verhoogde intra-oculaire druk** (zie ook 16.2.4).¹

Dosering: na de chirurgische ingreep gedurende 7 dagen om de 6 uur 1 druppel in de conjunctivale zak.

Kostprijs: € 12,37, niet terugbetaald op 1 april 2024

Nieuwigheden in de oncologie

glofitamab (Columvi®▼)

Glofitamab (Columvi®▼ , hoofdstuk 13.3.3, intraveneuze toediening, weesgeneesmiddel) is een anti-CD20/anti-CD3 bispecifiek monokonaal antilichaam met als indicatie de behandeling van recidiverend of refractair **diffuus grootcellig B-cellymfoom** (synthese van de SKP).

Het geeft een risico op **mogelijk fataal cytokine releasesyndroom** en op gevallen van *tumor flare*: zie materiaal voor Risk Minimization Activities (RMA) beschikbaar voor professionele zorgverleners.

Voor het veiligheidsprofiel, zie ook 13.3.3.^{1,2}

Kostprijs: € 820 tot € 3281 voor een flacon, terugbetaald in op 1 april 2024 (zie voorwaarden en formulieren).

Nieuwe indicaties

dapagliflozine (Forxiga®)

Dapagliflozine heeft een **uitbreiding van de indicatie** gekregen en een machtiging voor **vergoeding** in voor de behandeling van **symptomatisch chronisch hartfalen met licht verminderde of bewaarde ejectiefractie**.¹

Deze uitbreiding van de indicatie is gebaseerd op de in het *New England Journal of Medicine*² gepubliceerde DELIVER-studie, uitgevoerd bij 6263 patiënten met hartfalen met licht verminderde of bewaarde ejectiefractie (gemiddeld 54%) die een standaardbehandeling kregen en gedurende 2 jaar en 4 maanden werden opgevolgd.

Dapagliflozine had een betere werkzaamheid dan placebo op een samengesteld eindpunt van verergering van het hartfalen (ongeplande ziekenhuisopname of dringende consultatie voor hartfalen) en cardiovasculaire mortaliteit (16% versus 21%, HR 0,82; 95% BI 0,73 tot 0,92; p<0,001, primair eindpunt). Er was geen statistisch significante daling van de cardiovasculaire mortaliteit en van de totale mortaliteit (secundaire eindpunten), mogelijk doordat de studie te weinig power had.²⁻⁵

Deze resultaten voegen zich bij de resultaten die werden verkregen met empagliflozine in dezelfde indicatie (zie Folia mei 2022).

Dosering: 10 mg p.d.

Kostprijs: € 143,70 voor een behandeling van 3 maanden, terugbetaald in voor deze indicatie op 1 april 2024 (zie voorwaarden en formulieren).

20-valent pneumokokkenvaccin (PCV20, Prevenar20®, het vroegere Apexxnar®)

Het **20-valent pneumokokkenvaccin** (PCV20, Prevenar20®, het vroegere Apexxnar®) heeft een **uitbreiding van de indicatie** gekregen voor de immunisatie van **kinderen vanaf de leeftijd van 6 weken en adolescenten**, ter preventie van **invasieve infecties, pneumonie en acute middenoorontsteking veroorzaakt door pneumokokken**.

Deze uitbreiding van de indicatie is gebaseerd op de resultaten van twee studies die de immuunrespons op het 20-valent vaccin onderzochten (vergeleken met het 13-valent vaccin (PCV13)). Er waren geen studies met klinische eindpunten.

PCV20 (schema 3+1, zie verder) leidt tot een immuunrespons voor de 20 serotypes, maar met een lagere immuunrespons dan die van PCV13 voor de 13 gemeenschappelijke serotypes. Het registratiedossier verduidelijkt dat de klinische gevolgen van dit verschil niet bekend zijn, maar dat het vaccin mogelijk minder lang bescherming biedt. Er moeten bijkomende studies met het schema 3+1 worden uitgevoerd.

PCV20 vereist een extra dosis in vergelijking met PCV13 en PCV15 (schema 2+1). Een schema met 3 doses (2+1) werd onderzocht voor PCV20, maar de risico-batenverhouding werd als ongunstig beoordeeld (onvoldoende werkzaamheid).^{1,2}

Zie ook Plaatsbepaling vaccin tegen pneumokokkeninfecties.

Voor de vaccinatie tegen pneumokokken van zuigelingen wordt PCV13 gratis ter beschikking gesteld door de gemeenschappen. Er is geen advies van de Hoge Gezondheidsraad over het gebruik van PCV20 bij zuigelingen (situatie op 24/04/24).

Vaccinatieschema: 4 doses (3+1) op de leeftijd van 2, 3, 4 en 11 tot 15 maanden.

Kostprijs: € 67,36 per dosis, niet terugbetaald op 1 april 2024.

Terug op de markt

frovatriptan (Frovatex®)

Frovatriptan (Frovatex®), dat wordt gebruikt voor de behandeling van **acute migraineaanvallen**, is terug op de markt.

Dosering: 2,5 mg per inname

Kostprijs: € 31,36 voor 6 tabletten, niet terugbetaald op 1 april 2024

Terugbetalingen

Aciclovir Sandoz® 200 et 800 mg

Aciclovir Sandoz® 200 en 800 mg voor orale toediening worden nu **terugbetaald in b** zonder dat het akkoord van de adviserend arts nodig is. Dat was reeds het geval voor Aciclovir AB 200 mg, maar niet voor de andere specialiteiten, waarvoor steeds een voorafgaand akkoord van de adviserend arts nodig is. Volgens BAPCOC is aciclovir geïndiceerd bij **herpes genitalis** (zie dosering).

midazolam (Buccolam®)

Midazolam buccale oplossing (Buccolam®) wordt nu **terugbetaald in** voor de behandeling van **langdurige, acute convulsieve aanvallen bij kinderen**, op voorschrift van de neuropediater of neuroloog (zie voorwaarden en formulieren).

hooggedoseerd influenzavaccin (Efluelda®)

Het **hooggedoseerd influenzavaccin** (Efluelda®) wordt nu **terugbetaald in** als **preventie van griep** bij patiënten **ouder dan 75 jaar die zich niet bevinden in de residentiële zorg** (zie voorwaarden en formulier). Het vaccin werd reeds terugbetaald bij patiënten ouder dan 65 jaar in de residentiële zorg.

Stopzettingen van commercialisatie

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

De lijst van de onbeschikbare geneesmiddelen kan worden geraadpleegd op de website van het FAGG-FarmaStatus.

cyproteron 10 mg (Androcur® 10 mg)

Cyproteron 10 mg (Androcur® 10 mg) is **niet meer beschikbaar**. Het had volgens de SKP als indicatie de behandeling van symptomen van matig hyperandrogenisme bij vrouwen, zoals hirsutisme, androgenetisch bepaalde alopecie en matige tot ernstige acne. Cyproteron is nog beschikbaar aan een sterkte van 50 mg, maar die sterkte moet worden voorbehouden voor de ernstige gevallen en is niet geïndiceerd voor acne. Voor de behandeling van de **symptomen van hyperandrogenisme**, zie ook 5.3.5.

Onderbrekingen van commercialisatie (langdurige onbeschikbaarheden)

In deze rubriek worden de onderbrekingen van commercialisatie vermeld met een voorziene duur van meer dan 1 jaar (langdurige onbeschikbaarheden). Deze onderbrekingen van commercialisatie worden in het Repertorium aangeduid met volgend symbool:

De tijdelijke onbeschikbaarheden (met een voorziene duur van minder dan 1 jaar) worden hier niet opgenomen; zij worden in het repertorium aangeduid met volgend symbool:

De lijst van de onbeschikbare geneesmiddelen kan geraadpleegd worden op de website van het FAGG-FarmaStatus.

darvadstrocel (Alofisel®)

Darvadstrocel, gebruikt voor de behandeling van complexe peri-anale fistels bij patiënten met de ziekte van Crohn, is niet meer beschikbaar. Het FAGG beoordeelt momenteel de gevolgen voor de praktijk en de mogelijke alternatieven.

miconazole orale gel (Daktarin® gel oromuc.)

Miconazol orale gel (Daktarin® oromuc. gel) is **niet meer beschikbaar**. Volgens BAPCOC is het een eerste keus voor de behandeling van spruw bij kinderen ouder dan 6 maanden, en van stomatitis bij immuuncompetente volwassenen. **Nystatine orale suspensie** is een alternatief:

Orofaryngeale candidose

- Zuigelingen van 1 maand tot 2 jaar: 4x p.d. 1 à 2 ml (100 000 tot 200 000 IE) tot 1 week na verdwijnen van de letsels.
- Kinderen $\geq$ 2 jaar en volwassenen: 4x p.d. 4 à 6 ml (400 000 tot 600 000 IE) tot 1 week na verdwijnen van de letsels.

Kritieke onbeschikbaarheden in de ambulante zorg

In deze rubriek worden de onbeschikbare geneesmiddelen gemeld die als essentieel worden beschouwd en waarvoor geen alternatief beschikbaar is volgens het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten. De lijst met onbeschikbaarheden en de verwachte datum waarop de geneesmiddelen opnieuw beschikbaar zullen zijn, kunnen worden geraadpleegd op de website van het FAGG-FarmaStatus.

In geval van kritieke onbeschikbaarheid geeft het FAGG algemeen gesproken de volgende aanbevelingen

- Voor artsen
 - Voorrang moet worden gegeven aan de goedgekeurde indicatie van het geneesmiddel
 - Deze behandeling moet worden voorbehouden voor patiënten die niet kunnen overschakelen op een andere vorm of dosis
 - Tijdens de periode van tekort dient zoveel mogelijk te worden gekozen voor een andere beschikbare vorm
 - Nieuwe patiënten moeten bij voorkeur worden opgestart met een andere vorm of met een andere molecule met vergelijkbare eigenschappen
- Voor apothekers
 - In de apotheek mag een voorraad voor maximaal één maand worden bewaard en het product mag slechts voor een maximale behandelduur van één maand aan patiënten worden afgeleverd.
 - Van bestellingen bij de groothandelaar moet worden nagegaan hoe dringend die zijn en als ze niet dringend zijn, moet dat aan de groothandelaar worden gemeld.

Het FAGG meldt de volgende **nieuwe kritieke onbeschikbaarheden**

acetylsalicylzuur 500 mg inj. (Aspegic®, Acetylsalicylzuur Sandoz®)

- zie bijkomende informatie op FarmaStatus

bleomycine

- zie bijkomende informatie op FarmaStatus

olanzapine inj. 300 mg (Zypadhera® inj. 300 mg)

- zie bijkomende informatie op FarmaStatus

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.

Specifieke bronnen

levofloxacin + dexamethason

1 Ducressa®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

glofitamab

1 Columvi®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/columvi>

dapagliflozine

1 Forxiga®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 N Engl J Med 2022;387:1089-1098. DOI: 10.1056/NEJMoa2206286

3 La dapagliflozine, un médicament dont les indications de prescription doivent être précisées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Minerva juin 2023. 22:100-103.

4 Rev Prescrire 2024 ; 44 (483) : 11-12

5 Med Lett Drugs Ther. 2023 Jun 26;65(1679):101-2 doi:10.58347/tmL.2023.1679c

20-valent pneumokokkenvaccin

1 Prevenar® 20 (Apexxnar®) – Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 Prevenar 20 (previously Apexxnar)-Assessment Report 25 January 2024. EMA/66027/2024 .

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Colchicine: herinnering aan het risico van overdosering

La Revue *Prescrire* herinnert aan de nauwe therapeutisch-toxische marge van colchicine. Overdosering heeft potentieel ernstige gevolgen. De dosering moest strikt worden gerespecteerd, met aandacht voor nier- of leverinsufficiëntie en de talrijke interacties.

Colchicine heeft als indicaties in de SKP de behandeling van acute jichtaanval, en de preventie van een jichtaanval bij het begin van een urinezuurverlagende behandeling. Zijn eveneens vermeld als indicaties : familiale Middellandse-Zeekoorts en sclerodermie. Laag gedoseerd colchicine is de laatste jaren bij verschillende cardiale problemen bestudeerd (zie Folia maart 2016) en wordt momenteel onderzocht bij patiënten met coronairlijden na percutane coronaire interventie (PCI, website KCE).

In twee recente artikels^{1,2}, herinnert **La Revue Prescrire** er aan

- dat colchicine een **nauwe therapeutisch toxische marge** heeft, en
- dat er bij **overdosering** een risico is van rhabdomyolyse, neuropathie, beenmergdepressie, nieraantasting en leveraantasting. Maag-darmklachten (diarree, nausea, braken) kunnen de eerste symptomen van intoxicatie zijn.

La Revue Prescrire meldt dat er nog steeds een **belangrijk aantal overdoseringen worden gerapporteerd in Frankrijk**, ondanks de risicobeperkende maatregelen die werden genomen, zoals het rondsturen van een DHPC aan de Franse gezondheidswerkers in 2016. Uit Franse toxicovigilantie- en farmacovigilantiegegevens (periode 2016-2020) blijkt inderdaad dat

- **therapeutische vergissingen** (bv. vergissingen in dosering) nog steeds een frequente oorzaak zijn van overdosering;
- het **therapeutisch schema** voor de patiënt vaak complex is;
- gevallen met **fatale afloop** zijn gerapporteerd, onder andere bij **associatie** van colchicine met een macrolide of een statine;
- er ook meldingen zijn van **intentionele overdosering**, in het kader van poging tot zelfdoding.

NB In België ontving het **Antigifcentrum** in de **periode 2018-2022** ongeveer 90 meldingen van blootstelling aan colchicine, waarvan 29 accidentele overdoseringen en 19 intentionele overdoseringen.

Om het risico van overdosering met colchicine te beperken, zijn volgende elementen belangrijk:

- **De dosering respecteren, met aandacht voor de aanwezigheid van nier- of leverinsufficiëntie (let op bij ouderen).**
 - **De dosering bij de acute jichtaanval** zoals vermeld in het Repertorium > 9.3.1. Colchicine (editie 2024) is als volgt (bronnen: SKP, Farmacotherapeutisch Kompas, NHG-standaard Artritis (2017)):
 - Start zo snel mogelijk met colchicine. Begin met 1 mg in de eerste 12 uur, gevolgd door 0,5 mg een uur later, en ga de volgende dagen door met 0,5 mg 2 tot 3 keer per dag.
 - Bij oudere personen en bij nierlijden wordt een dosis van 0,5 mg aanbevolen als eerste inname.
 - In geval van matige nierinsufficiëntie wordt een dosis van 0,5 mg om de twee dagen aanbevolen. De behandelingsperiode moet zo kort mogelijk zijn. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie is colchicine gecontra-indiceerd.
 - De behandeling moet worden gestaakt of verminderd wanneer de pijn verdwenen is of wanneer gastro-intestinale ongewenste effecten optreden.
 - Maximaal 6 mg in totaal tijdens een behandelkuur gebruiken. Bij het optreden van een nieuwe aanval na het voltooien van een kuur minimaal 72 uur wachten alvorens een nieuwe kuur te starten.
 - Nog enkele aanvullingen over gebruik bij acute jichtaanval uit andere bronnen :
 - Maximaal gedurende 5 dagen behandelen. De behandeling stoppen zodra er tekenen zijn van intoxicatie (diarree, nausea, braken), of als de klachten na 5 dagen niet verminderd zijn, of als de pijn is verdwenen. (NHG-standaard “Artritis” (2017)).
 - Volgens de NHG-Standaard Artritis (2017) is bij de kortdurende behandeling met de lage dosering (0,5 mg 2–3x/dag) geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een (milde of matig ernstige) nierfunctiestoornis.
- **Alert zijn voor de talrijke interacties :**
 - Risico van **intoxicatie** wanneer colchicine wordt geassocieerd met **inhibitoren van CYP3A4** (onder andere de macroliden clarithromycine en erythromycine; de azoolderivaten itraconazol, ketoconazol, posaconazol en voriconazol; pompelmoessap) **en van P-gp** (onder andere amiodaron; ciclosporine; clarithromycine; de azoolderivaten itraconazol en ketoconazol; verapamil): zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3. **Contra-indicaties** volgens de SKP :
 - gebruik samen met een **krachtige CYP3A4- of P-gp-inhibitor** bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie ;
 - gebruik samen met een **macrolide** bij alle patiënten.
 - Verhoogd risico van **spiertoxiciteit** bij associëren met **statines of fibraten**.

- **Antidiarreïca vermijden tijdens de behandeling** omdat zij de eerste tekenen van overdosering kunnen maskeren.

In Frankrijk bestaat een vaste associatie van colchicine + opiumpoeder. Het opiumpoeder kan de symptomen van diarree maskeren. Dit verklaart zonder twijfel waarom met deze associatie talrijke overdoseringen worden gerapporteerd in Frankrijk.

Specialiteitsnamen:

- Colchicine: Colchicine Opocalcium® (zie Repertorium)

Specifieke bronnen

1 Colchicine et crise de goutte. Posologie encore diminuée dans les RCP en raison des dangers en cas de surdose. La Revue Prescrire 2023 ; 43 :347

2 Colchicine : encore des surdoses et des morts. La Revue Prescrire 2023 ; 43 : 512-515

3 Compte rendu du Comité scientifique permanent Surveillance et Pharmacovigilance de l'ANSM, séance du 27/9/2021, via Évènement - Comité Interface avec le réseau de toxicovigilance - ANSM (sante.fr)

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Combinatie van een SSRI + een NSAID: verhoogd risico van gastro-intestinale bloedingen

NSAID's en selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) **verhogen het risico van bloedingen**. Voor de NSAID's houdt het risico verband met de inhibitie van COX-1 dat een beschermend effect heeft op het maagslijmvlies, alsook met de inhibitie van de plaatsjesaggregatie voor de niet-COX-selectieve NSAID's. Voor de SSRI's houdt het risico verband met de inhibitie van de heropname van serotonine ter hoogte van de bloedplaatjes.

Het combineren van een SSRI met middelen die bloedingen bevorderen, zoals NSAID's, maar ook acetylsalicylzuur en antitrombotische middelen, verhoogt het risico op bloedingen (zie ook Repertorium 10.3.1.1.). Een recent artikel in *La Revue Prescrire*¹ is gewijd aan een recent gepubliceerde systematische review met meta-analyse²: deze analyse **bevestigt het verhoogde risico op gastro-intestinale bloedingen wanneer SSRI's en NSAID's worden gecombineerd**.

- 11 observationele studies vergeleken **gelijktijdige inname van een SSRI + een NSAID ten opzichte van een SSRI alleen**. Een meta-analyse van deze studies toont een toename van het bloedingsrisico met de combinatie ten opzichte van het SSRI alleen, met een odds-verhouding van 2,1 (95%-BI van 1,5 tot 3).
- 10 observationele studies vergeleken **gelijktijdige inname van een SSRI + een NSAID ten opzichte van een NSAID alleen**. Een meta-analyse van deze studies toont een toename van het bloedingsrisico met de combinatie ten opzichte van het NSAID alleen, met een odds-verhouding van 1,5 (95%-BI van 1,2 tot 1,8).

Het was niet mogelijk om het risico op bloedingen te differentiëren naargelang het gebruikte NSAID of SSRI. De auteurs van de meta-analyse stellen dat verdere studies nodig zijn om te bepalen of het risico op bloedingen verschilt tussen de verschillende NSAID's en SSRI's.

In de praktijk: indien mogelijk worden NSAID's vermeden tijdens behandeling met een SSRI, zeker bij patiënten met een hoog risico op gastro-intestinale bloedingen. Als de combinatie toch noodzakelijk is, is voorzichtigheid geboden (duur van de combinatie zo kort mogelijk en dosering zo laag mogelijk) en is het belangrijk de patiënt te informeren over dit risico, vooral omdat sommige NSAID's zonder medisch voorschrift verkrijgbaar zijn. Afhankelijk van de eliminatiehalfwaardetijd van het SSRI (dat enkele dagen kan zijn, zoals in het geval van fluoxetine), worden NSAID's ook nog best enige tijd vermeden nadat het SSRI is gestopt.

Specialiteiten

NSAID's: zie Repertorium 9.1.1.

SSRI's: zie Repertorium 10.3.1.1.

Specifieke bronnen

¹ Antidépresseurs IRS + AINS : saignements. *La Revue Prescrire* 2023 ; 43:747

² Hossein Hagbini et al. Risk of Gastrointestinal Bleeding with Concurrent Use of NSAID and SSRI: A Systematic Review and Network Meta-Analysis *Digestive Diseases and Sciences* 2023 ; 68:1975–1982 <https://doi.org/10.1007/s10620-022-07788-y>

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.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.