

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
April 2014
Volume 41
Nummer 4

Biosimilars

> **blz. 28**

Belgische vroedvrouw mag
binnenkort bepaalde medicatie
voorschrijven

> **blz. 30**

Orale corticosteroïden bij
exacerbaties van COPD

> **blz. 31**

Commentaren: gebruik door
zorgverstrekkers van adrenaline in
auto-injector bij anafylaxie

> **blz. 32**

Recente informatie maart 2014:
elvitegravir + emtricitabine +
tenofovir + cobicistat, ruxolitinib,
clindamycine + tretinoïne, aciclovir
+ hydrocortison, metamizol +
butylhyoscinebromide, pethidine

> **blz. 33**

Geneesmiddelenbewaking

- Beperkende maatregelen
bij voorschrijven van
strontiumranelaat

> **blz. 35**

- Beperkende maatregelen bij
voorschrijven van domperidon

> **blz. 36**

Afgiftekantoor:
8400 Oostende Mail
P209156

www.bcfi.be

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Voor geneesmiddelen verkregen door chemische synthese zijn generieken al vrij goed ingeburgerd. Het gebruik van biosimilars, d.w.z. biologische geneesmiddelen gelijkwaardig aan een biologisch referentieproduct, stuit daarentegen dikwijls nog op weerstand. In deze Folia wordt dieper ingegaan op de problematiek van biosimilars, wat kan helpen om sommige obstakels die hun gebruik in de weg staan op te ruimen.

Het feit dat het wettelijk mogelijk zal zijn dat vroedvrouwen sommige geneesmiddelen voorschrijven, roept ongetwijfeld vragen op bij artsen en apothekers. In deze Folia staat meer informatie over wat dit inhoudt.

In verband met het artikel in de Folia van april 2013 over het injecteren van adrenaline bij anafylaxie door zorgverstrekkers kregen we de commentaar van urgentieartsen dat het gebruik van auto-injectoren toch zijn plaats kan hebben. Er wordt op gewezen dat auto-injectoren een aantal praktische voordelen hebben.

BEZOEK ONZE WEBSITE www.bcfi.be of www.cbip.be

CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

Redactioneel

(betreffende de inhoud van de publicaties van het BCFI)

BCFI

p.a. Campus Heymans - Blok B, 1ste verdieping
De Pintelaan 185, 9000 Gent

E-mail: redactie@bcfi.be

Administratief en technisch

BCFI

p.a. Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen
en Gezondheidsproducten (FAGG)

Eurostation, blok II, 8ste verdieping
Victor Hortaplein 40, bus 40, 1060 Brussel

E-mailadressen:

specialiteiten@bcfi.be (betreffende de specialiteiten in het Gecommentarieerd Geneesmiddelen-repertoireorium)

administratie@bcfi.be (betreffende wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertoireorium; postadreswijzigingen worden automatisch doorgegeven via de Kruispuntbank van de Sociale Zekerheid)

informatica@bcfi.be (betreffende technische aspecten rond de website en de elektronische versies van het Repertoireorium)

REDACTIERAAD

T. Christiaens (Universiteit Gent), G. De Loof (Domus Medica) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain), hoofdredacteurs

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de Médecine Générale), M. Bogaert (Universiteit Gent), D. Boudry, A. Crepel, P. De Paepe (Universiteit Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), J. Van Campen, R. Vander Stichele (Universiteit Gent), A. Van Ermen, L. Vansnick (Algemene Pharmaceutische Bond).

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)

Verantwoordelijke uitgever:
T. CHRISTIAENS
Nekkersberglaan 31
9000 Gent

De informatie die verschijnt in de FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA mag niet overgenomen worden zonder toestemming van de redactieraad. Deze informatie mag in geen geval gebruikt worden voor publicitaire doeleinden.

BIOSIMILARS

Een biosimilar is een biologisch geneesmiddel waarvan aangetoond is dat het gelijkwaardig is aan een in de Europese Unie vergund biologisch referentieproduct (d.i. het originele geneesmiddel ten opzichte waarvan de biosimilar zich positioneert). Biologische geneesmiddelen hebben doorgaans een complexere structuur dan chemisch gesynthetiseerde moleculen, en ook hun bereiding is complexer. Enige variabiliteit in het werkzame bestanddeel is dus mogelijk. Het aantonen van gelijkwaardigheid tussen de biosimilar en zijn referentieproduct houdt in dat deze variabiliteit geen invloed heeft op de werkzaamheid en veiligheid van de biosimilar. Voor biosimilars gelden dezelfde eisen inzake geneesmiddelenbewaking als voor de biologische geneesmiddelen in het algemeen, met immunogeniteit als aandachtspunt. Een beter begrip van wat biosimilars zijn, kan bijdragen tot het wegnemen van de obstakels om biosimilars voor te schrijven, wat op termijn een kostenbesparing kan betekenen.

Een biosimilar is een biologisch geneesmiddel¹ waarvan aangetoond is dat het gelijkwaardig is aan een in de Europese Unie vergund biologisch referentieproduct (d.i. het originele biologische geneesmiddel ten opzichte waarvan de biosimilar zich positioneert). Goede informatie over biosimilars is onder andere opgesteld door het Europees Geneesmiddelenbureau (*European Medicines Agency* of EMA)², de Europese Commissie³ en het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)⁴. In dit artikel wordt getracht bondig een beeld te geven van wat biosimilars precies zijn. Uit een recent rapport van het Federaal Kenniscentrum voor de

Gezondheidszorg (KCE)⁵ blijkt immers dat het marktaandeel van biosimilars in België lager ligt dan in andere Europese landen, en dat onduidelijkheid bij artsen en apothekers over wat biosimilars zijn, een van de redenen ervan is.

In België zijn volgende biosimilars beschikbaar, situatie op 01/02/14: Binocrit® (epoëtine alfa), Omnitrope® (somatotropine), Retacrit® (epoëtine zeta), Tevagrastrim® (filgrastim) en Zarzio® (filgrastim). Het Europees Geneesmiddelenbureau vergunde in juni 2013 de eerste biosimilars van een monoklonaal antilichaam, met name van de TNF-remmer infliximab (Inflectra® en Remsima®, nog niet gecommmercialiseerd, situatie op 01/02/14).

1 Biologische geneesmiddelen zijn geneesmiddelen bereid door gebruik te maken van levende systemen zoals micro-organismen, weefsel- of celculturen; het gaat onder andere om groeihormoon, monoklonale antilichamen (bv. infliximab), erytropoëtines, recombinante humane insulines of insuline-analogen.

2 www.ema.europa.eu > Special Topics > Biosimilar medicines

3 http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_en.pdf

4 http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/procedures_vhb/Registratie_procedures/Biosimilars/

5 Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). "Barrières en drijfveren voor de opname van biosimilaire geneesmiddelen in België". KCE Report 199AS, beschikbaar via www.kce.fgov.be (zoekterm: biosimilaire)

Waarom een specifieke aanpak voor biosimilars?

Biologische geneesmiddelen worden bereid door gebruik te maken van levende biologische systemen; het gaat vaak om biotechnologische methoden waaronder de recombinant-DNA-technologie. Biologische geneesmiddelen zijn qua structuur daarom doorgaans veel complexer dan chemisch gesynthetiseerde geneesmiddelen, en ook hun bereiding is complexer. Enige variabiliteit in de molecule is dan ook mogelijk. Dit maakt dat voor biosimilars de eisen voor het aantonen van gelijkwaardigheid ten opzichte van het referentieproduct uitgebreider zijn dan wat geldt voor generieken van chemisch gesynthetiseerde geneesmiddelen.

Voor de vergunde biosimilars is aangetoond dat ze in de aanvaarde indicatie(s) gelijkwaardig zijn aan hun referentieproduct, met andere woorden dat de mogelijke verschillen ten opzichte van het referentieproduct geen invloed hebben op hun veiligheid en werkzaamheid. Hiertoe worden analytische testen uitgevoerd, maar ook een aantal niet-klinische en klinische studies waarbij de biosimilar vergeleken wordt met het referentieproduct. Een biosimilar heeft niet per se alle indicaties van het referentieproduct. Een vergelijkende klinische studie tussen de biosimilar en het referentieproduct moet voor minstens één indicatie uitgevoerd zijn, met gebruik van relevante eindpunten. Wanneer dit wetenschappelijk gerechtvaardigd is, kunnen de registratie-autoriteiten beslissen om aan de biosimilar, op basis van extrapolatie van de gegevens uit het verge-

lijkend onderzoek, een of meerdere bijkomende indicaties van het referentieproduct toe te kennen.

Biosimilars en geneesmiddelenbewaking

Voor biosimilars gelden dezelfde regels inzake geneesmiddelenbewaking als voor de biologische geneesmiddelen in het algemeen. Alle biologische geneesmiddelen worden gedurende minstens 5 jaar na hun vergunning vermeld op de lijst van geneesmiddelen die onderworpen zijn aan aanvullende monitoring inzake ongewenste effecten (symbool ▼) [zie Folia juli 2013]. De bijkomende monitoring voor biologische geneesmiddelen heeft vooral te maken met hun mogelijke immunogeniteit, die pas ten volle kan worden onderzocht wanneer het geneesmiddel op grote schaal wordt gebruikt. De geneesmiddelenbewakingsautoriteiten benadrukken dat bij het melden van een vermoed ongewenst effect van een biologisch geneesmiddel, naast de naam van het geneesmiddel ook steeds het lotnummer moet worden vermeld, dit om identificatie mogelijk te maken.

Commentaar

Bij de start van een behandeling is een biosimilar of het referentieproduct een gelijkwaardige optie. Wel deelt het FAGG de biologische geneesmiddelen (en dus ook biosimilars) in in de categorie “NOVOS”⁶, wat betekent dat aanbevolen wordt om ze niet op stofnaam, maar enkel op specialiteitsnaam voor te schrijven. Overschakelen van de ene specialiteit naar de andere in de

6 www.fagg-afmps.be/nl/binaries/prescription-DCI-note-NL-2011-12-09_tcm290-97663.pdf (document opgesteld in het kader van het project van voorschrijven op stofnaam)

loop van de behandeling wordt voor biologische geneesmiddelen evenmin aanbevolen. Wanneer toch wordt overgeschakeld,

dient men maatregelen te nemen (bv. betere opvolging van de patiënt) om mogelijke problemen op te vangen.

BELGISCHE VROEDVROUW MAG BINNENKORT BEPAALDE MEDICATIE VOORSCHRIJVEN

Binnenkort mag de Belgische vroedvrouw, zowel de zelfstandig werkende als de vroedvrouw in het ziekenhuis, na een bijkomende opleiding medicatie voorschrijven die nodig is om een niet-gecompliceerde zwangerschap te begeleiden en een bevalling autonoom uit te voeren. Het betreft hier een beperkte lijst van geneesmiddelen die kunnen gebruikt worden in het kader van de opvolging van de normale zwangerschap, de praktijk van normale bevallingen en de zorg aan gezonde pasgeborenen, in en buiten het ziekenhuis. Deze lijst van geneesmiddelen die vroedvrouwen mogen voorschrijven werd vastgelegd in een Koninklijk Besluit dat op 14 januari 2014 gepubliceerd werd in het Belgisch Staatsblad; een link naar deze publicatie vindt u in de elektronische

versie van dit artikel op onze website. Aan deze lijst worden momenteel nog kleine wijzigingen aangebracht; wij houden u op de hoogte zodra de herwerkte versie verschijnt.

Niet alle vroedvrouwen zullen zomaar medicatie mogen voorschrijven. Vroedvrouwen afgestudeerd voor 1 oktober 2014 mogen enkel medicatie voorschrijven als ze een opleiding “gespecialiseerde toegepaste farmacologie” volgen en slagen in het examen. Er wordt verwacht dat tegen eind 2014 de eerste vroedvrouwen dit diploma zullen behaald hebben. Vroedvrouwen die vanaf het academiejaar 2014–2015 het diploma “vroedvrouw” behalen, zullen dit voorschrijfrecht automatisch verwerven omdat de vereiste opleiding farmacologie in de basisopleiding zal worden geïntegreerd.

ORALE CORTICOSTEROÏDEN BIJ EXACERBATIES VAN COPD

Toediening van een corticosteroid per os heeft een belangrijke plaats in de behandeling van exacerbaties van COPD, zeker in geval van een ernstige exacerbatie. Over de optimale duur van de behandeling is er onduidelijkheid. Een recente degelijk uitgevoerde studie levert goede argumenten dat een behandeling gedurende 5 dagen even doeltreffend is als een behandeling gedurende 14 dagen.

Toediening van een corticosteroid per os (prednisolon 25 tot 50 mg p.d., of equivalent¹) heeft een belangrijke plaats in de behandeling van exacerbaties van COPD, zeker in geval van een ernstige exacerbatie [zie Folia oktober 2010]. Er waren tot voor kort echter weinig gegevens over de optimale duur van de behandeling met het corticosteroid². In de aanbeveling van BAPCOC³ wordt een duur van 7 tot 14 dagen aanbevolen, in de GOLD-aanbeveling⁴ een duur van 10 tot 14 dagen.

In een recente gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde studie⁵ bij COPD-patiënten die zich omwille van een exacerbatie aanmeldden op een spoedgevallendienst, werd onderzocht of een behandeling met prednisolon (40 mg p.d.) gedurende 5 dagen even doeltreffend is als een behandeling gedurende 14 dagen (non-inferioriteitsstudie); 85% van de patiënten had ernstige COPD (waarvan de helft zeer ernstige COPD)⁶. Alle patiënten kregen een breedspectrumantibioticum alsook inhalatietherapie met een kortwerkend β_2 -mimeticum (*rescue*), een corticosteroid, een

langwerkend β_2 -mimeticum en een langwerkend anticholinergicum.

Er was geen statistisch significant verschil in het aantal patiënten dat binnen de 6 maanden een nieuwe exacerbatie doormaakte (primair eindpunt): incidentie 36,8% in de “14-dagen groep” en 35,9% in de “5-dagen groep”. Ook op secundaire eindpunten zoals mortaliteit, éénsecondewaarde en levenskwaliteit waren er geen statistisch significante verschillen tussen de groepen. De incidentie van ongewenste effecten, o.a. hyperglykemie (ongeveer 57% in beide groepen) en hypertensie (ongeveer 15%) verschilde niet tussen beide groepen.

Deze studie levert dus goede argumenten dat bij een exacerbatie van COPD waarbij orale corticosteroiden noodzakelijk zijn, een behandeling gedurende 5 dagen even doeltreffend is als een behandeling gedurende 14 dagen. Zeker bij patiënten met frequente exacerbaties kan dit de cumulatieve blootstelling aan corticosteroiden – en waarschijnlijk dus ook de ongewenste effecten op lange termijn (bv. osteoporose) – beperken.

1 5 mg prednisolon is equivalent aan 5 mg prednison, en aan 4 mg methylprednisolon

2 Walters JAE, Wang W, Soltani A et al. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 10. Art.No.: CD006897. Doi: 10.1002/14651858.CD006897.pub2.

3 BAPCOC. Aanpak van acute exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk (februari 2009). Via http://www.health.belgium.be/filestore/17198535/COPD%20NL%20brochure_0_17198535_nl.PDF

4 Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD (2013), via <http://www.goldcopd.org>

5 JAMA 2013;309:2223-31 (doi:10.1001/jama.2013.5023), met editoriaal 2272-3

6 Classificatie volgens de GOLD-richtlijn

Enkele commentaren

- Volgens de auteurs van het editoriaal toont deze studie ook de beperkingen van de huidige COPD-behandeling bij een populatie met overwegend ernstige of zeer ernstige COPD, zelfs wanneer de behandeling optimaal is: bij ongeveer 12% van de ganse studiepopulatie was er nood voor mechanische ventilatie, ongeveer 8% overleed binnen de 6 maanden, en de incidentie van nieuwe exacerbaties binnen de 6 maanden bedroeg nog steeds meer dan 30%.

- Toediening van prednisolon in een dosis tot 40 mg per dag (of equivalent) gedurende maximum 3 weken kan in principe gestopt wor-

den zonder geleidelijke afbouw. Echter, zelfs bij een behandelingsduur korter dan 3 weken moet graduele afbouw overwogen worden bij toediening van doses hoger dan 40 mg per dag en bij patiënten met andere risicofactoren voor bijnierschorsinsufficiëntie zoals patiënten die frequent systemische corticosteroiden toegediend krijgen of patiënten die in het voorgaande jaar een langetermijnbehandeling (gedurende maanden tot jaren) met systemische corticosteroiden zijn gestopt. In stresssituaties (bv. trauma, infectie, chirurgische ingreep) kort na het stoppen van het corticosteroid, moet ook steeds overwogen worden of het niet nodig is het corticosteroid opnieuw te starten.

Commentaren

GEBRUIK DOOR ZORGVERSTREKKERS VAN ADRENALINE IN AUTO-INJECTOR BIJ ANAFYLAXIE

In de Folia van april 2013 verschenen, op basis van het advies van de Hoge Gezondheidsraad "Preventie en aanpak van anafylactische shock bij vaccinatie van kinderen", aanbevelingen over het gebruik van adrenaline (epinefrine) bij anafylaxie. Er werd vermeld dat in het kader van anafylaxie na vaccinatie bij kinderen, de auto-injectoren op basis van adrenaline voor eenmalig gebruik (Epipen®, Jext®) geen optimale keuze zijn gezien de vaste dosis adrenaline, de korte naald en de korte houdbaarheid.

Urgentieartsen merken op dat, vanuit pragmatisch standpunt, het gebruik van de auto-injectoren toch een belangrijk voordeel kan bieden bij de aanpak van anafylaxie (door eender welke oorzaak), in het bijzonder voor zorgverstrekkers die niet regelmatig geconfronteerd worden met ur-

genties. Het is immers niet evident om op het ogenblik van een urgentie te weten wat de correcte dosis adrenaline is, en deze uit een ampul op te trekken. In vele gevallen zal het voordeel van snelle injectie met de auto-injectoren opwegen tegen het nadeel van onmogelijkheid van dosisaanpassing en van een kortere naald.

- In verband met de *onmogelijkheid van dosisaanpassing met de auto-injectoren*. De auto-injectoren zijn slechts beschikbaar in 2 doseringen: 0,15 mg adrenaline (voor gebruik bij kinderen) en 0,3 mg adrenaline (voor gebruik bij volwassenen). Dit is in sommige gevallen inderdaad een nadeel, vooral bij heel jonge kinderen. Wat volwassenen betreft, wordt in de internationale aanbevelingen 0,2 à 0,5 mg adrenaline (Amerikaanse aanbeveling¹) of 0,5 mg

1 <http://www.aaaai.org/Aaaai/media/MediaLibrary/PDF%20Documents/Practice%20and%20Parameters/Anaphylaxis-2010.pdf>

adrenaline (Europese aanbeveling²) aanbevelen; het is niet duidelijk of 0,5 mg adrenaline betere resultaten geeft qua stoppen van de anafylactische reactie dan 0,3 mg adrenaline. In het Repertorium wordt bij volwassenen een dosis van 0,4 à 0,5 mg adrenaline aanbevolen.

- In verband met de *naaldlengte*. Gezien de kortere naald van de auto-injectoren kan intramusculaire injectie van adrenaline inderdaad niet bij alle patiënten gewaarborgd worden. Volgens een aantal studies komt bij ongeveer 10% van de personen adrenaline in de subcutane vetlaag terecht, met tragere resorptie tot gevolg. Met deze beperking dient rekening gehouden te worden. Urgentie-artsen merken wel op dat door druk op de pen voor auto-injectie de afstand tussen het begin van de subcutane laag en de spierlaag kan worden verminderd.

- In verband met de *houdbaarheid*. De auto-injectoren zijn slechts beperkt houdbaar: 18 maanden voor Epipen® wanneer bewaard bij $t^{\circ} < 25^{\circ}$ (mag niet in koelkast of vriezer); 2 jaar voor Jext® (mag niet in vriezer). Ook de ampullen (Adrenaline HCl Sterop®, Adrenaline Tartrate Sterop®) zijn beperkt houdbaar (3 jaar wanneer bewaard in koelkast tussen 2 en 8°C, slechts 6 maanden bij kamertemperatuur), maar ze zijn wel veel goedkoper dan de auto-injectoren. De auto-injectoren en de ampullen moeten afgeschermd worden tegen licht en ze mogen niet gebruikt worden wanneer de oplossing gekleurd of troebel is, of wanneer zich een neerslag gevormd heeft.

Correct gebruik van de auto-injectoren is vanzelfsprekend belangrijk. Om te oefenen zijn oefenpennen beschikbaar [voor details, zie Folia februari 2013].

2 [http://resuscitation-guidelines.articleinmotion.com/article/S0300-9572\(10\)00441-7/aim/8g-anaphylaxis](http://resuscitation-guidelines.articleinmotion.com/article/S0300-9572(10)00441-7/aim/8g-anaphylaxis)

Recente informatie maart 2014

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

- De specialiteit **Stribild®**▼ (hoofdstuk 11.4.3.6.) is een associatie van verschillende klassen van antiretrovirale middelen tegen HIV: **elvitegravir** (een integrase-inhibitor), **emtricitabine** en **tenofovir** (twee reverse-transcriptaseremmers), en **cobicistat** (een CYP3A-inhibitor) dat werd toegevoegd om de biologische beschikbaarheid van elvitegravir te verhogen. Er is geen bewijs van meerwaarde van deze nieuwe

associatie ten opzichte van de andere anti-retrovirale associaties, zowel wat betreft de doeltreffendheid als de ongewenste effecten. De ongewenste effecten en interacties zijn deze van de verschillende bestanddelen, met daarnaast ook musculoskeletale stoornissen en niertoxiciteit. Bij gebrek aan langetermijngegevens, de beperkte ervaring en de zeer hoge kostprijs van deze associatie, is dit geen eerstekeuzegeneesmiddel^{1,2}.

- **Ruxolitinib (Jakavi®▼)**; hoofdstuk 13.7.) is een proteïnekinaseremmer (inhibitor van Janus kinasen) voorgesteld voor de behandeling van splenomegalie en andere symptomen van myelofibrose. In de klinische studies werd een gunstig effect gezien op het volume van de milt, maar het verband tussen deze volumereductie en de verbetering van de symptomen is onzeker, en er is geen bewijs van meerwaarde van dit geneesmiddel ten opzichte van de traditionele symptomatische behandeling in termen van evolutie van de ziekte en overlevingsduur. Ruxolitinib geeft hematologische en neurologische ongewenste effecten. Het gaat om een weesgeneesmiddel^{3,4}.

- Een **associatie van clindamycine + tretinoïne voor lokaal gebruik (Trelinax®)**; hoofdstuk 15.5.6.) wordt voorgesteld voor de behandeling van acne met aanwezigheid van comedonen. De ongewenste effecten zijn deze van de bestanddelen; het gaat vooral om huidreacties. Tretinoïne is teratogeen en, hoewel de resorptie gering is, wordt er afgeraden om tretinoïne te gebruiken of te manipuleren tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Anticonceptie wordt dan ook aanbevolen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

In verband met de behandeling van acne, zie Folia juli 2005.

- Een **associatie van aciclovir + hydrocortison voor lokaal gebruik (Zovirax Duo®)**, hoofdstuk 15.1.4.) wordt voorgesteld voor de symptomatische behandeling van een opstoot van herpes labialis. Er is geen bewijs van meerwaarde van deze associatie ten opzichte van aciclovir alleen, dat trouwens een zeer beperkt effect heeft [zie Folia september 2008]. Men dient rekening te houden met de ongewenste effecten van de twee bestanddelen. Ongeacht de toedieningsweg, bestaat er met corticosteroiden een risico van verslechtering van bepaalde virale infecties en superinfecties⁵.

- De specialiteit **Buscopan Compositum®** (hoofdstuk 8.2.5.), op basis van **metamizol + butylhyoscinebromide**, is uit de markt genomen. Het gebruik van deze associatie bij galblaas- en nierkolieken was niet gerechtvaardigd omwille van de ongunstige risico-batenverhouding [zie Folia november 2003].

- De specialiteit **Dolantine®** (hoofdstuk 8.3.1.) is uit de markt genomen, en er bestaan geen specialiteiten meer op basis van het narcotisch analgeticum **pethidine**.

1 *La Revue Prescrire* 2013;33:408-11

2 *Pharma Selecta* 2013;29:61-4

3 *La Revue Prescrire* 2013; 33:13-6

4 *Australian Prescriber* 2013; 36: 217-8

5 *La Revue Prescrire* 2011;31:414-6

BEPERKENDE MAATREGELEN BIJ VOORSCHRIJVEN VAN STRONTIUMRANELAAT

[Zie ook berichten in de rubriek “Goed om te weten” van 14/01/14 en 28/02/14]

Het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) analyseerde de gegevens over cardiovasculaire ongewenste effecten met strontiumranelaat (Protelos®), een geneesmiddel gebruikt voor de behandeling van osteoporose. Het PRAC berekende dat per 1.000 patiënten behandeld met strontiumranelaat gedurende 1 jaar, 4 extra gevallen van ernstige cardiovasculaire events (o.a. myocardinfarct) optreden in vergelijking met placebo (*Number Needed to Harm* of NNH van 250). Dit risico van cardiovasculaire events komt bovenop het reeds lang gekende risico van veneuze trombo-embolie en van huidrupties.

Het *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) van het EMA heeft de risico-batenverhouding van strontiumranelaat herzien, rekening houdend met de analyse van het PRAC. Het CHMP adviseerde op 21/02/14 dat de specialiteiten op basis van strontiumranelaat op de markt kunnen blijven, mits een aantal bijkomende beperkende maatregelen¹. Het CHMP stelt dat strontiumranelaat onder bepaalde voorwaarden een optie kan zijn bij patiënten bij wie er geen therapeutische alternatieven zijn. Bovendien stelt het CHMP dat er geen evidentie is dat strontiumranelaat cardiovasculaire problemen veroorzaakt bij patiënten zonder cardiovasculair lijden. De beperkende maatregelen die worden voorgesteld door het CHMP zijn de volgende.

- Strontiumranelaat mag enkel gebruikt worden voor de behandeling van ernstige osteoporose bij mannen en postmenopauzale vrouwen met hoog fractuurrisico, en dit wanneer andere behandelingen gecontra-indiceerd zijn of niet verdragen worden.
- Strontiumranelaat mag niet gebruikt worden bij patiënten met (antecedenten van) ischemisch hartlijden, perifere arterieel vaatlijden, cerebrovasculair lijden, en bij patiënten met niet-gecontroleerde hypertensie.
- Patiënten behandeld met strontiumranelaat moeten om de 6 à 12 maanden worden geëvalueerd, en de behandeling moet gestopt worden wanneer de patiënt cardiovasculaire problemen ontwikkelt, of in geval van niet-gecontroleerde hypertensie. Dit advies moet nog bekrachtigd worden door de Europese Commissie, waarna het bindend is voor alle lidstaten.

Het is raadzaam om een kritische risicobatenanalyse te doen vooraleer strontiumranelaat voor te schrijven. Strontiumranelaat heeft slechts een zeer beperkte plaats in de behandeling van osteoporose. In verband met de werkzaamheid van strontiumranelaat wordt in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en in de Transparantiefiche “Geneesmiddelen bij osteoporose” gesteld: “De plaats van strontiumranelaat is minder duidelijk. Een daling van het aantal vertebrale fracturen en sommige niet-vertebrale fracturen werd vastgesteld, maar voor heupfracturen is het effect onvoldoende gedocumenteerd.”

¹ www.ema.europa.eu > Document search > zoekterm “Protelos” > document van 21/02/14

BEPERKENDE MAATREGELEN BIJ VOORSCHRIJVEN VAN DOMPERIDON

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 10/03/14]

Op vraag van het Belgisch Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) startte het Europees geneesmiddelenbureau (*European Medicines Agency* of EMA) een jaar geleden een her-evaluatie van de risico-batenverhouding van de geneesmiddelen die domperidon bevatten. De motivatie van het FAGG was het risico van verlenging van het QT-interval en aritmieën [zie Folia juni 2013]. Het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het EMA heeft zijn evaluatie afgerond en geeft de volgende aanbevelingen^{1,2}.

- De indicaties worden beperkt tot “behandeling van de symptomen van nausea en braken” (“opgeblazen gevoel”, “maagzuur” en “regurgitaties van de maaginhoud” zijn geen indicaties meer).
- Er wordt aanbevolen om de behandelingsduur zo kort mogelijk (gewoonlijk maximum 7 dagen) en de dosis zo laag mogelijk te houden.
- Bij volwassenen en adolescenten vanaf 35 kg wordt de orale dosis beperkt tot 10 mg, tot maximum driemaal per dag.
- Bij kinderen en adolescenten met lichaamsgewicht < 35 kg mag het geneesmiddel alleen langs orale weg toegediend worden, en dit aan een dosis van 0,25 mg per kg lichaamsgewicht, tot maximum driemaal per dag.
- Het gebruik van suppo's wordt voorbehouden voor volwassenen en adolescenten vanaf 35 kg, en dit aan een maximale dosis van 30 mg tweemaal per dag.

- Domperidon mag niet toegediend worden bij patiënten met hartritmestoornissen of risico ervan (zoals verlengd QTc-interval), hartfalen of elektrolytenstoornissen. Bovendien mag domperidon niet gebruikt worden samen met andere geneesmiddelen met gelijkaardige effecten op het hart of met geneesmiddelen die de afbraak van domperidon in het lichaam vertragen, en mag domperidon ook niet gebruikt worden bij patiënten met matig of ernstig leverfalen.
- De risicobatenverhouding van de associatie domperidon + cinnarizine (een piperazinederivaat met H₁-antihistaminerge eigenschappen) is ongunstig.
- Het PRAC beveelt aan om volgende vormen uit de markt te nemen: de orale comprimés à 20 mg domperidon (niet in België gecommmercialiseerd), de suppo's à 10 mg (niet in België gecommmercialiseerd) en à 60 mg domperidon, evenals de associatie van domperidon + cinnarizine (Touristil®).

De aanbeveling van het PRAC dient nog bevestigd te worden door de Europese Commissie. Ondertussen wordt door het FAGG aan de voorschrijvers aanbevolen om domperidon enkel te gebruiken in de door het PRAC aanbevolen indicaties (symptomatische behandeling van nausea en braken) en rekening te houden met het vermelde cardiale risico. Het FAGG beveelt ook aan om de associatie domperidon + cinnarizine (Touristil®) niet meer te gebruiken.

1 www.ema.europa.eu > Search document library > zoekterm “domperidone”, document van 07/03/14

2 www.fagg-afmps.be/nl/news/news_prac_201403_domperidon.jsp (bericht van 07/03/14)

