

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA DECEMBER 2018

NIEUWS

Deze maand in de Folia

Elektronisch voorschrijven: pas verplicht vanaf 1 januari 2020

FOCUS

Vervallen geneesmiddelen: wat te doen?

Kan een geneesmiddel eens de vervaldatum overschreden is nog gebruikt worden, en zo ja onder welke voorwaarden?

Geen profylactische behandeling van koortsconvulsies bij kinderen

Op basis van een Cochrane Review kan geen enkele profylactische behandeling van koortsconvulsies bij kinderen worden aanbevolen, noch intermitterend bij een koortsepisode, noch continu.

Noxafil® (posaconazol): de maagsapresistente tabletten en de suspensie zijn niet zomaar uitwisselbaar

Dankwoord aan de experts

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Nieuwigheden in de eerste lijn

- insuline glargine + lixisenatide
- lesinurad
- ramipril + amlodipine

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- cladribine
- dimethylfumaraat

Nieuwigheden in de oncologie

- telotristat-ethyl

Schrappingen

- methoxsaleen
- morfinesulfaat in oplossing
- piperonylbutoxyde

GENEESMIDDELENBEWAKING

Het Europees geneesmiddelenbureau (EMA) beperkt het gebruik van chinolonen omwille van soms sterk invaliderende ongewenste effecten

Nieuws

Deze maand in de Folia

Het is om verschillende redenen nuttig om te weten wat het betekent als een geneesmiddel de vervaldatum heeft overschreden. In sommige gevallen kunnen deze geneesmiddelen, zelfs met de beperkte onderzoeksgegevens die men hierover heeft, toch een plaats hebben binnen het therapeutisch arsenaal. Zo moet men niet twijfelen om bij een ernstige anafylactische reactie een vervallen Epipen® (waarvan de vloeistof niet verkleurd is) te gebruiken als er niet direct een alternatief ter beschikking is. De beschikbare onderzoeksgegevens over vervallen geneesmiddelen geven aan dat de meerderheid van de geneesmiddelen (veel) langer dan tot de aangegeven vervaldatum zouden kunnen gebruikt worden. Jammer genoeg zijn deze gegevens te beperkt om concrete richtlijnen voor individuele vervallen geneesmiddelen op te baseren. Het gebruiken van geneesmiddelen tot ze niet meer voldoen aan hun kwaliteitseisen in plaats van tot de nu aangegeven vervaldatum zou nochtans een substantiële besparing kunnen betekenen. Het is dan ook wenselijk dat er hierrond meer onderzoek gebeurt. Meer over dit alles in dit nummer van de Folia.

Het van nabij meemaken dat een kind koortsconvulsies heeft is altijd een aangrijpende gebeurtenis. Gelukkig duren deze meestal niet lang en herstelt het kind achteraf zonder restletsel. Als ze langer (dan vijf minuten) duren moet er wel ingegrepen worden. Het is logisch dat er verwacht wordt dat er iets kan gedaan worden om recidieven van koortsstuipen te voorkomen, maar blijktbaar zijn er geen interventies die op een efficiënte wijze de frequentie van recidieven kunnen doen dalen. Niet met antipyretica, maar ook het profylactisch toedienen van anti-epileptica of benzodiazepines kan hiervoor niet aanbevolen worden. In dit nummer van de Folia wordt hierover meer uitleg gegeven.

Focus

Vervallen geneesmiddelen: wat te doen?

In principe is het niet toegestaan om een geneesmiddel na de vervaldatum te gebruiken omdat er geen gegevens beschikbaar zijn over de stabiliteit na deze datum. Steeds meer studies tonen echter dat veel geneesmiddelen die vervallen zijn, nog steeds ten minste 90% van het op de verpakking vermelde gehalte aan actieve bestanddelen bevatten. Daarentegen zijn er zeer weinig gegevens over de evolutie van de andere kwaliteitscriteria van het geneesmiddel, waarvan sommige de doeltreffendheid of veiligheid van het geneesmiddel garanderen (bv. bepaalde fysisch-chemische eigenschappen, aanwezigheid van toxische degradatieproducten, microbiologische kwaliteit, ...). Studies in dit verband zijn noodzakelijk om onderbouwde adviezen te kunnen geven over mogelijk gebruik van een geneesmiddel eens de vervaldatum overschreden is. Indien een vervallen geneesmiddel echter in een noodsituatie of door verstrooidheid werd gebruikt, moet men de patiënt kunnen geruststellen, rekening houdend met de stabiliteit van het geneesmiddel die bepaald wordt door kwaliteitscriteria (zie hoger) en door meerdere andere aspecten zoals de plaats waar het geneesmiddel werd bewaard, de farmaceutische vorm en de verpakking van het geneesmiddel. Gebruik van vervallen geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge moet met nog meer voorzichtigheid gebeuren.

Wanneer de uiterste gebruiksdatum (houdbaarheidsdatum, vervaldatum) van een geneesmiddel is verstreken, is het in principe aan te bevelen om het geneesmiddel niet meer te gebruiken, aangezien er geen concrete gegevens beschikbaar zijn over de evolutie van de kwaliteitsspecificatie van het geneesmiddel na deze datum.

Een kwaliteitsspecificatie is gedefinieerd als een geheel van kwaliteitscriteria waaraan een geneesmiddel moet voldoen om te mogen gebruikt worden. Deze criteria zijn bijvoorbeeld het gehalte aan actieve bestanddelen, de microbiologische kwaliteit, de aanwezigheid van onzuiverheden of toxische degradatieproducten, de fysisch-chemische eigenschappen van het geneesmiddel (brosheid van de tablet, suspensievorming van de oplossing, kleur, ...).¹ Voor meer informatie over het begrip "uiterste gebruiksdatum" en hoe deze bepaald wordt, zie de "Technische aspecten" aan het einde van dit artikel.

Een toenemend aantal studiegegevens zet aan tot reflectie over de werkelijke betekenis van een uiterste gebruiksdatum. Er moet hierbij echter met tal van criteria rekening worden gehouden.

Wat is het gehalte aan actieve bestanddelen van een vervallen geneesmiddel?

Een toenemend aantal studies analyseert het gehalte aan actieve bestanddelen van vervallen geneesmiddelen. De resultaten van deze studies tonen dat een groot aantal van deze geneesmiddelen nog steeds minstens 90% van het actieve bestanddeel bevatten. Als voorbeeld halen we een studie² aan die het adrenalinegehalte van vervallen voorgevulde spuiten Epipen[®] evalueerde. Tot 29 maanden na de uiterste gebruiksdatum bevatten de spuiten nog steeds minstens 90% van de op de verpakking vermelde adrenalineconcentratie, en na 50 maanden minstens 80%. Volgens een andere studie³ die het gehalte aan actieve bestanddelen van geneesmiddelen die reeds 28 tot 40 jaar vervallen waren, evalueerde, was 86% van de actieve bestanddelen (12 van de 14) aanwezig in een concentratie van minstens 90% van de op de verpakking vermelde concentratie.

In deze studie³, uitgevoerd in 2012, werden 8 geneesmiddelen die reeds lang vervallen waren (28-40 jaar) en bewaard in een apotheek, onderworpen aan stabiliteitstesten. 12 van de 14 geanalyseerde actieve bestanddelen (86%, vooral paracetamol, codeïne, fenobarbital, coffeïne, hydrocodon, chloorfenamine, meprobamaat) bleken aanwezig te zijn in een concentratie van minstens 90% van deze vermeld op de verpakking (90% is de minimumdrempelwaarde in de Verenigde Staten). Twee actieve bestanddelen (acetylsalicylzuur en amfetamine) waren aanwezig in minder dan 90% van hun concentratie aangegeven op de verpakking.

De auteurs van deze tweede studie wijzen erop dat het doel van hun studie enkel de analyse van het gehalte aan actieve bestanddelen van vervallen geneesmiddelen was, en niet van andere aspecten zoals de fysisch-chemische eigenschappen van de geneesmiddelen of degradatieproducten. Ze wijzen erop dat daarom niet kan geconcludeerd worden dat alle vervallen geneesmiddelen onschadelijk en nog steeds werkzaam zijn (zie verder).⁴

Hoe zit het met de andere kwaliteitscriteria?

Vaak zijn studies beperkt tot de analyse van het gehalte aan actief bestanddeel. Er zijn zeer weinig gegevens beschikbaar over de evolutie van de andere kwaliteitscriteria na hun uiterste gebruiksdatum, zoals de microbiologische kwaliteit, de aanwezigheid van onzuiverheden of toxische degradatieproducten, of de fysisch-chemische eigenschappen van het geneesmiddel. Om te kunnen

worden gebruikt, moet een geneesmiddel echter in principe voldoen aan het geheel van de kwaliteitscriteria, bestudeerd tijdens de stabiliteitsstudies uitgevoerd voordat het geneesmiddel in de markt wordt gezet. Wanneer voldaan is aan alle criteria kan het geneesmiddel worden gebruikt tot de uiterste gebruiksdatum, met garantie van de kwaliteit, doeltreffendheid en veiligheid. Tests uitgevoerd door de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) tonen dat veel vervallen geneesmiddelen nog steeds voldoen aan hun kwaliteitsspecificatie en dus nog steeds bruikbaar zijn. Sommige loten van vervallen geneesmiddelen voldeden echter niet meer volledig aan hun kwaliteitsspecificatie (bv. troebele of gekleurde oplossing, gewijzigde pH, onvoldoende gehalte aan actieve bestanddelen, aanwezigheid van onzuiverheden...),^{3,5-9}

De Amerikaanse FDA heeft het *Shelf Life Extension Program* (SLEP)⁵, beheerd door het Ministerie van Defensie, geïmplementeerd om te bepalen of geneesmiddelen die vervallen zijn, nog steeds kunnen gebruikt worden na hun uiterste gebruiksdatum; het doel is verspilling van geneesmiddelen opgeslagen in de federale reserve, te voorkomen. Van de 122 verschillende geneesmiddelen die door de FDA zijn getest, voldeden 88% (2650 van de 3005 loten) aan hun kwaliteitsspecificatie na hun uiterste gebruiksdatum (bv. ciprofloxacine-, amoxicilline-, paracetamol+pseudo-efedrine- of naproxen-tabletten; oplossingen van naloxonhydrochloride, van morfinesulfaat, van fentanylcitraat of van dexamethason voor injectie; povidonjoodzalf), en de uiterste gebruiksdatum kon verlengd worden met meer dan één jaar (gemiddeld 66 maanden, maximaal 278 maanden). Sommige loten van vervallen geneesmiddelen voldeden echter niet meer volledig aan hun kwaliteitsspecificatie (bv. oplossingen van atropinesulfaat, van lidocaïne + epinefrine, van diazepam of van povidonjood; mefloquine- of ergotamine+coffeïne-tabletten).^{3,6,8,9}

Aanwezigheid van toxische degradatieproducten

Door zijn chemische structuur kan een molecuule degradatiereacties ondergaan, zoals oxidatie of hydrolyse, te wijten aan de aanwezigheid van reactieve chemische verbindingen (bv. esters, amines, hydroxiden, ...). Het zou interessant zijn om de aard van de degradatieproducten van een geneesmiddel op lange termijn te kennen en hun veiligheid te analyseren. Een bekend voorbeeld is tetracyclinefosfaat, dat wordt afgebroken tot toxische bestanddelen.¹⁰ Tetracycline is in België beschikbaar onder vorm van hydrochloride (als grondstof en in de specialiteit Tryplera®, zie hoofdstuk 3.1.3. in het Repertorium), een relatief stabiel zout.

Microbiologische groei

Het spreekt voor zich dat de ontwikkeling van micro-organismen het veilig gebruik van het geneesmiddel in gevaar brengt. Het risico van microbiologische groei is groter voor bepaalde farmaceutische vormen, zoals vloeibare of halfvloeibare waterige preparaten, en voor bepaalde soorten verpakkingen, zoals een tube crème, een fles siroop of een pot met tabletten in bulk.

De fysisch-chemische eigenschappen van het geneesmiddel

Een verandering van bepaalde fysisch-chemische eigenschappen van het geneesmiddel (bv. kleurverandering van een oplossing of tablet, verharding van de tablet, neerslag van de opgeloste stof, scheiding van de fasen van een emulsie, ...) kan wijzen op een degradatie van het geneesmiddel of kan de farmacokinetische eigenschappen van het geneesmiddel zodanig veranderen dat de werkzaamheid en/of veiligheid ervan worden beïnvloed. Men zou kunnen zeggen dat, als het uiterlijk aspect van het vervallen geneesmiddel niet veranderd is, het zeer waarschijnlijk is dat het nog steeds kan worden gebruikt. Er is echter geen garantie wat betreft bijvoorbeeld het gehalte aan actief bestanddeel of de aanwezigheid van toxische degradatieproducten. In een noodsituatie, wanneer er geen alternatief beschikbaar is, kan deze overweging waardevol zijn, zoals bijvoorbeeld bij gebruik van vervallen voorgevulde adrenaline-spuiten (Epipen®) bij de behandeling van anafylactische shock, op voorwaarde dat de oplossing helder en kleurloos is gebleven (zie SKP Epipen®).

Andere factoren die van invloed zijn op de stabiliteit van het geneesmiddel

De farmaceutische vorm

De farmaceutische vorm van het geneesmiddel heeft een belangrijke invloed op de stabiliteit van het geneesmiddel. Zo is een tablet stabielere dan een halfvast preparaat (crème, zalf) of vloeistof (siroop, injectie-oplossing, oogdruppels) met hetzelfde actieve bestanddeel. Als deze preparaten bovendien water bevatten, wordt de microbiologische kwaliteit gemakkelijker aangetast.

De verpakking

De verpakking heeft ook een belangrijke invloed op de stabiliteit van het geneesmiddel. Tabletten die afzonderlijk verpakt zijn in een blisterverpakking zijn bijvoorbeeld beter bestand tegen degradatie (verharding, reactie op vochtigheid, ...) dan tabletten als bulk in een pot. Elke beschadiging van de verpakking van het geneesmiddel (bv. onbedoelde opening van de blister) kan leiden tot verminderde stabiliteit.

Bewaarcondities

Gezien een uiterste gebruiksdatum gekoppeld is aan bewaarcondities, is de bewaarplaats van geneesmiddelen van groot belang. Zo worden voor bepaalde geneesmiddelen (bv. injecteerbare vaccins en insulines) speciale bewaarcondities op de verpakking vermeld en deze moeten strikt worden gerespecteerd. Bovendien is het niet raadzaam om geneesmiddelen te bewaren in een badkamer waar de temperatuur- en vochtigheidsschommelingen aanzienlijk kunnen zijn. Anderzijds tonen de stabiliteitsstudies aan dat vele geneesmiddelen bestand zijn tegen kortdurende blootstelling aan relatief hoge temperaturen (40°C). Als een geneesmiddel dus enkele dagen (of weken) op een warme plaats heeft gelegen (bv. in een auto blootgesteld aan direct zonlicht, kort verblijf in een mediterraan land), zijn de stabiliteitskenmerken van het geneesmiddel a priori niet veranderd (tenzij de aanduiding “niet bewaren boven 30°C” op de verpakking is aangebracht). Daarentegen kan in geval van een lange reis naar een land waar de weersomstandigheden zeer verschillend zijn van de onze, de stabiliteit van het geneesmiddel niet langer worden gegarandeerd.

Besluit

Het begrip “uiterste gebruiksdatum” is zeer theoretisch en heeft beperkingen. De stabiliteitsstudies houden rekening met alle parameters (temperatuur, vochtigheid, licht, ...) die de stabiliteit van het geneesmiddel beïnvloeden, en er wordt daarbij uitgegaan van het minst gunstige scenario (*worst case scenario*). In de praktijk wordt verwacht dat de situatie niet “minst gunstig” zal zijn voor al deze parameters. Bovendien worden deze parameters niet getest over zeer lange periodes, zoals meer dan 5 of 10 jaar. Hierdoor is het waarschijnlijk dat sommige geneesmiddelen na hun uiterste gebruiksdatum nog steeds aan hun kwaliteitsspecificatie voldoen en dus nog steeds mogen gebruikt worden. Er ontbreken echter gegevens over de evolutie van de meeste van de kwaliteitscriteria na de uiterste gebruiksdatum van het geneesmiddel. Studies waarin de evolutie van alle kwaliteitscriteria van het geneesmiddel wordt geanalyseerd en waarbij het effect van eventuele veranderingen op de werkzaamheid en veiligheid van het geneesmiddel wordt geëvalueerd, zijn nodig om te kunnen beoordelen of een geneesmiddel na zijn uiterste gebruiksdatum daadwerkelijk kan worden gebruikt. Dergelijke post-marketing kwaliteitsstudies zouden waarschijnlijk toelaten de houdbaarheidstermijn van vele geneesmiddelen te verlengen, waardoor aanzienlijke besparingen zouden mogelijk zijn en het beschikbare budget voor de gezondheidszorg zou worden geoptimaliseerd. Aangezien de farmaceutische firma's er belang bij hebben om de houdbaarheidstermijn van geneesmiddelen te onderschatten, zullen zij deze tests niet uitvoeren zolang de autoriteiten er hen niet toe dwingen.

Indien een vervallen geneesmiddel in een noodsituatie of door verstrooidheid werd gebruikt, moet men de patiënt kunnen geruststellen, rekening houdend met de stabiliteit van het geneesmiddel die bepaald wordt door kwaliteitscriteria (fysisch-chemische eigenschappen van het geneesmiddel, microbiologische kwaliteit, aanwezigheid van degradatieproducten ...) en door meerdere andere aspecten zoals de plaats waar het geneesmiddel werd bewaard, de farmaceutische vorm en de verpakking van het geneesmiddel. Gebruik van vervallen geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge moet met nog meer voorzichtigheid gebeuren.

Technische aspecten: Wat betekent de “uiterste gebruiksdatum” van een geneesmiddel? Hoe wordt deze bepaald en hoe moet het worden geïnterpreteerd?

Volgens de *International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) is een “uiterste gebruiksdatum” de datum op het etiket van de verpakking van een geneesmiddel, tot dewelke een lot van het product naar verwachting in overeenstemming zal blijven met de goedgekeurde specificaties, mits bewaard onder de voorgeschreven voorwaarden, en waarna het product niet langer mag worden gebruikt.¹¹ Op de verpakking wordt deze datum vaak voorafgegaan door de vermelding “EX(P)”.

De uiterste gebruiksdatum en de bewaarcondities van een geneesmiddel worden bepaald op basis van stabiliteitsstudies, uitgevoerd voordat het geneesmiddel in de markt gezet wordt. Na deze datum kan de firma niet langer garanderen dat het geneesmiddel nog steeds aan zijn specificaties voldoet, maar dit betekent niet noodzakelijkerwijs dat er niet meer aan voldaan is.

- Stabiliteitsstudies evalueren de invloed van temperatuur, vochtigheid en licht op de eigenschappen van het geneesmiddel die de kwaliteit, veiligheid en/of werkzaamheid ervan beïnvloeden. In stabiliteitsstudies wordt het actieve bestanddeel alleen, en vervolgens het farmaceutisch product in zijn uiteindelijke verpakking, onderworpen aan versnelde stabiliteitsstudies van 6 maanden (voor België: $40\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ / 75% relatieve luchtvochtigheid (RL) $\pm 5\%$ RL) en aan stabiliteitsstudies op lange termijn gedurende minstens 12 maanden (België: $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ / 60% RL $\pm 5\%$ RL of $30\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ / 65% RL $\pm 5\%$ RL). Intermediaire stabiliteitsstudies (België: $30\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ / 65% RL $\pm 5\%$ RL, 12 maanden) worden soms uitgevoerd als het geneesmiddel niet stabiel is onder de voorwaarden van de versnelde stabiliteitsstudies. Ook de lichtgevoeligheid van het product wordt getest. De bij deze tests vastgestelde omstandigheden zijn afhankelijk van de klimaatzone waar het geneesmiddel zal gecommercialiseerd worden.^{1,11-13}

- Er zijn vier klimaatzones (I-IV). Zone I: gematigd klimaat, zone II: subtropisch en mediterraan klimaat, zone III: warm en droog klimaat, zone IV: warm en (zeer) vochtig klimaat. België maakt deel uit van zone I.¹¹⁻¹³

Een niet-vervallen geneesmiddel kan tijdelijk worden blootgesteld aan relatief hoge temperaturen of vochtigheid zonder de stabiliteit ervan aan te tasten.

- Het doel van versnelde stabiliteitsstudies is vooral te evalueren of een geneesmiddel bestand is tegen hogere temperatuur- en/of vochtigheidsomstandigheden dan zijn normale bewaarcondities. Een geneesmiddel dat in België zal gecommercialiseerd worden, wordt tijdens versnelde stabiliteitsstudies gedurende 6 maanden onderworpen aan een temperatuur van 40 °C en een relatieve luchtvochtigheid van 75%. Als het geneesmiddel onder deze omstandigheden stabiel blijft, betekent dit dat het bestand is tegen blootstelling gedurende maximum 6 maanden (misschien meer, maar de duur van de studies laat geen bevestiging toe) aan een temperatuur van 40 °C en een relatieve vochtigheid van 75%. In dat geval moet er geen specifieke vermelding op de verpakking of in de bijsluiter aangebracht worden. Het is trouwens niet uitgesloten dat het geneesmiddel ook bestand is tegen nog extremere omstandigheden, maar deze zijn niet getest. Als het geneesmiddel echter niet bestand is tegen de omstandigheden van de versnelde stabiliteitsstudies, moeten intermediaire stabiliteitsstudies worden uitgevoerd en moet de melding "niet boven 30 °C bewaren" op de verpakking of in de bijsluiter worden aangebracht. In dit geval kan de stabiliteit van het geneesmiddel worden aangetast als het tamelijk lang op een plaats bewaard wordt waar de temperatuur hoger is dan 30 °C .^{11,14}

- Europa, de Verenigde Staten en Japan behoren tot zone I (gematigd) en zone II (subtropisch en mediterraan). In principe gelden de verkregen stabiliteitsgegevens voor een van deze drie gebieden ook voor de andere twee gebieden.^{11,13} Dit betekent dus dat een reis naar verschillende Europese landen geen invloed heeft op de kwaliteit van het geneesmiddel gedurende de hele houdbaarheidsperiode.

Specifieke bronnen

- 1 Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances. Q6A. ICH, 1999. Disponible en ligne via http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf
- 2 L. Cantrell et al. Epinephrine Concentrations in EpiPens After the Expiration Date. *Annals of Internal Medicine*, 2017 ; 166 : 918-9. doi:0.7326/L16-0612
- 3 L. Cantrell et al. Stability of Active Ingredients in Long-Expired Prescription Medications. *Archives of Internal Medicine*, 2012; 172 : 1685-6. doi:10.1001/archinternmed.2012.4501
- 4 L. Cantrell et al. Comment Regarding the Stability of Active Ingredients in Long-Expired Prescription Medications-Reply. *JAMA Internal Medicine*, 2013 ; 173 :1034-1035. doi:10.1001/jamainternmed.2013.832
- 5 Expiration date extension. Food and Drug Administration, de laatste keer geëvalueerd op 03/02/18. Online via <https://www.fda.gov/emergencypreparedness/counterterrorism/medicalcountermeasures/mcmllegalregulatoryandpolicyframework/ucm411446.htm>
- 6 F. van Heest. Houdbaarheid medicijnen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 2017; 161:C3614.
- 7 American Medical Association. Pharmaceutical expiration dates. Report 1 of the Council on Scientific Affairs (A-01), 2001. Opnieuw geëvalueerd in 2011
- 8 Drugs past their expiration date. *The Medical Letter* 2015; 57:164-5.
- 9 R. Lyon et al. Stability profiles of drug products extended beyond labeled expiration dates. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2006; 95: 1549-1560. doi: 10.1002/jps.20636
- 10 Martindale - The complete drug reference [internet, de laatste maal geconsulteerd op 4/10/18].
- 11 Stability testing of new drug substances and products. Q1A(R2). ICH, 2003. Online via http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf
- 12 Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. WHO Technical Report Series, 2009;953. Online via http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1F/Stability_Guideline_WHO.pdf
- 13 Impurities in new drug substances. Q3A(R2). ICH, 2006. Online via http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3A_R2/Step4/Q3A_R2_Guideline.pdf

14 Guideline on declaration of storage conditions: A. In the product information of medicinal products, B. For active substances. CHMP, 2007. Online via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003468.pdf

Focus

Geen profylactische behandeling van koortsconvulsies bij kinderen

In de Folia van september 2015 werd vermeld dat profylactische intermitterende (enkel bij een koortsepisode) toediening van antipyretica geen invloed heeft op het optreden of het verloop van koortsconvulsies bij kinderen. De resultaten van een recente *Cochrane Review* ondersteunen bovenstaande houding. De auteurs van de *Review* besluiten daarenboven dat profylactisch toedienen van anti-epileptica of benzodiazepines (zowel continu als intermitterend) evenmin kan worden aanbevolen. Bij optreden van langdurige of recidiverende koortsconvulsies is de toediening van een benzodiazepine buccaal of rectaal op het moment van de koortsstuipen wel aangewezen.

Bij optreden van langdurige (langer dan 5 minuten) of recidiverende koortsconvulsies zonder terugkeer van het bewustzijn, is behandeling met een benzodiazepine buccaal of rectaal op het moment van de koortsstuipen aangewezen. Dit zal echter zelden nodig zijn bij typische koortsstuipen [zie Folia september 2015].

De plaats van profylactische behandeling van koortsconvulsies was tot nu toe minder duidelijk. We schreven reeds dat profylactische intermitterende (enkel bij een koortsepisode) toediening van antipyretica geen invloed heeft op het optreden of het verloop van koortsconvulsies bij kinderen [Folia van september 2015], maar er was nog discussie over profylaxe met andere middelen.

In een *Cochrane Review*¹, besproken in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (NTvG)², werd de werkzaamheid van meerdere profylactische behandelingen (anti-epileptica, antipyretica, benzodiazepines, vitamines en mineralen) onderzocht. Volgens deze *Cochrane Review* is geen enkele profylactische behandeling van koortsconvulsies bij kinderen aanbevolen, noch intermitterend bij een koortsepisode, noch continu.

Op lange termijn hebben koortsconvulsies een goede prognose: ze zijn meestal benigne en ook verdwijnen ze meestal spontaan. Hoewel er een significante reductie is van het risico van recidieven met profylactische intermitterende toediening van diazepam, is de conclusie van de *Cochrane Review* dat een dergelijke behandeling niet aan te bevelen is omwille van de frequente ongewenste effecten (sufheid, ataxie en hyperkinesie). Continue profylactische behandeling met fenobarbital leidt eveneens tot een significante reductie van het risico van recidieven, maar is af te raden omwille van de frequente en ernstige ongewenste effecten (sufheid, hyperactiviteit, gedragsverandering, slaap- en concentratieproblemen) die de levenskwaliteit van het kind negatief beïnvloeden. Volgens de studies opgenomen in de *Cochrane Review* zou men 100 kinderen moeten behandelen met intermitterend diazepam of continu fenobarbital, om bij 10 kinderen een recidief te voorkomen, terwijl bij 33 van 100 kinderen belangrijke ongewenste effecten optreden. Daarnaast moet men ook rekening houden met de lage tot matige methodologische kwaliteit van de studies met anti-epileptica, wat noopt tot een voorzichtige interpretatie.² Op basis van de huidige gegevens kan men dus besluiten dat een profylactische behandeling een negatieve risico-baten verhouding heeft.

Deze conclusie is gebaseerd op de resultaten van 30 studies (bij meer dan 4000 kinderen). In de *Cochrane Review* werd de intermitterende (bij koorts) en continue profylactische behandeling van koortsconvulsies met bepaalde anti-epileptica, benzodiazepines, antipyretica, pyridoxine (vitamine B6) en zinksulfaat onderzocht. De patiënten hadden voorafgaandelijk minstens 1 koortsconvulsie-episode doorgemaakt. De onderzoekers evalueerden de risico-reductie van een recidief koortsconvulsie na verschillende intervallen (6 tot 72 maanden) en naar het optreden van ongewenste effecten. De meeste studies over anti-epileptica waren echter van matige tot lage methodologische kwaliteit, omdat bv. geen correcte randomisatie gebeurde. Ook de vergelijking met « geen behandeling » in plaats van placebo kan uiteraard aanleiding geven tot *bias*. De enige studie die clobazam vergeleek met placebo had een uitzonderlijk hoog (83,3%) risico op recidief-koortsconvulsie in de controlegroep en werd daarom geëxcludeerd uit de *Cochrane Review*. Er werden geen studies met midazolam of lorazepam geïnccludeerd.

In de controlegroep was het gemiddeld risico van een recidief-koortsconvulsie 20-35%, over alle intervallen beschouwd. De meeste studies liepen over 1 à 2 jaar, en een kleinere studie tot 6 jaar (20% recidief risico, n=60). Globaal lijkt het risico op recidief niet verder toe te nemen na 18 maanden, maar langer lopende studies zijn schaars. Er was geen significante reductie van het risico van een recidief-koortsconvulsie bij profylactische behandeling met intermitterend fenobarbital, fenytoïne, valproïnezuur, pyridoxine (vitamine B6), ibuprofen of zinksulfaat ten opzichte van placebo of geen behandeling. Uit de studies bleek er enkel een significante risicoreductie ten opzichte van placebo of geen behandeling, met de orale of rectale intermitterende toediening van diazepam (*Number Needed to Treat of NNT* = 5 tot 14, n=4256) en continue behandeling met fenobarbital (*NNT* = 8 tot 10, n=1075). Bij 30% van de patiënten behandeld met diazepam of fenobarbital werden echter ongewenste effecten gerapporteerd. Bij diazepam ging het om sufheid, ataxie en hyperkinesie en bij fenobarbital om sufheid, hyperactiviteit, gedragsverandering, slaap- en concentratieproblemen.

Specifieke bronnen

- 1 Offringa M, Newton R, Cozijnsen MA, Nevitt SJ. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 2. Art. No.: CD003031. DOI: 10.1002/14651858.CD003031.pub3.
- 2 Aben A.D., Vermeulen J. Geen profylactische behandeling van koortsconvulsies bij kinderen. Ned Tijdschr Geneesk. 2017;161:D1876

Nieuws

Elektronisch voorschrijven: pas verplicht vanaf 1 januari 2020

De verplichting van het elektronisch voorschrijven van geneesmiddelen voor ambulante patiënten wordt opnieuw uitgesteld en treedt pas in werking op 1 januari 2020. Dit maakt het RIZIV kenbaar via een mededeling op haar website op 13/11/2018¹. Een aantal uitzonderingen op de verplichting zullen voorzien blijven, zoals gedetailleerd besproken in de mededeling.

Specifieke bronnen

¹ Mededeling RIZIV van 13/11/18: via <https://www.riziv.fgov.be/nl/nieuws/Paginas/elektronisch-voorschrijven-geneesmiddelen-verplicht-20200101.aspx>

Focus

Noxafil® (posaconazol): de maagsapresistente tabletten en de suspensie zijn niet zomaar uitwisselbaar

In verband met de ziekenhuisspecialiteit Noxafil®, op basis van het antimycoticum posaconazol, merkt een lezer ons terecht op dat de informatie in het Repertorium (hoofdstuk '11.2.3. Azoolderivaten') in de rubriek 'Bijzondere voorzorgen' niet altijd gelezen wordt: daar staat "dat de maagsapresistente tabletten op basis van posaconazol een betere biologische beschikbaarheid hebben dan de suspensie en dat er bij uitwisselen van de twee vormen zonder dosisaanpassing, ernstige ongewenste effecten zijn gerapporteerd". Er is trouwens niet alleen het risico van ongewenste effecten (bij verkeerdelijk toedienen van de tabletten in plaats van de suspensie zonder de nodige dosisaanpassing), maar ook het risico van onderdosering, met mogelijk therapiefalen (bij verkeerdelijk toedienen van de suspensie in plaats van de tabletten zonder de nodige dosisaanpassing). Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft in 2016 hierover een waarschuwing gepubliceerd¹, met de oproep om op het voorschrift telkens duidelijk de farmaceutische vorm en de dosering te specificeren.

De redactie van het BCFI is er zich van bewust dat de rubrieken rond patiëntveiligheid weinig toegankelijk zijn voor de snelle gebruiker van onze website die de eerder "administratieve" gegevens van een specialiteit raadpleegt. Het BCFI werkt dan ook volop aan het toegankelijker maken van de informatie rond patiëntveiligheid die niet mag worden gemist bij het voorschrijven of afleveren van een specialiteit.

Specifieke bronnen

1 EMA. EMA warns that Noxafil tablets and oral suspension have different doses and are not interchangeable. Prescriptions should indicate which dose form is intended. Via https://www.ema.europa.eu/documents/medication-error/noxafil-ema-warns-tablets-oral-suspension-have-different-doses-are-not-interchangeable_en.pdf

Recente informatie november 2018**Nieuwigheden in de eerste lijn**

- insuline glargine + lixisenatide
- lesinurad
- ramipril + amlodipine

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- cladribine
- dimethylfumaraat

Nieuwigheden in de oncologie

- telotristat-ethyl

Schrappingen

- methoxsaleen
- morfinesulfaat in oplossing voor oraal gebruik
- piperonylbutoxide

▼: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (o.a. geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel, biologische geneesmiddelen).

Nieuwigheden in de eerste lijn**insuline glargine + lixisenatide**

De associatie **insuline glargine + lixisenatide (Suliqua® ▼**, hoofdstuk 5.1.10.) is een nieuwe associatie van een langwerkende insuline en een incretinomimeticum (GLP1-analoog). Het heeft als indicatie de behandeling van type 2-diabetes bij volwassenen in associatie met metformine wanneer met metformine alleen of met metformine in associatie met een ander oraal antidiabeticum of een basale insuline, geen adequate controle van de glykemie wordt bereikt. Studies toonden een voordeel van de associatie ten opzichte van de aparte bestanddelen in de vermindering van het HbA1c-gehalte (primair eindpunt). In deze studies was er met de associatie een daling van het lichaamsgewicht (-1,4 kg) ten opzichte van insuline glargine alleen, wat klinisch weinig relevant is.

- LixiLan-O-studie: deze gerandomiseerde open studie met 3 armen bij insulinotherapie-naïeve patiënten (n=1170) die onvoldoende gecontroleerd waren met hun gebruikelijke behandeling (metformine alleen of geassocieerd aan een hypoglykemiërend sulfamide, een glinide, een gliptine of een gliflozine), toonde na 30 weken een voordeel van de associatie ten opzichte van lixisenatide alleen en insuline glargine alleen: vermindering van het HbA1c-gehalte met respectievelijk -0,8% (associatie versus lixisenatide alleen) en -0,3% (associatie versus insuline glargine alleen). In de drie groepen werden alle andere behandelingen stopgezet, behalve metformine.

- LixiLan-L-studie: deze studie werd uitgevoerd bij patiënten (n=736) die gedurende minstens 6 maanden met insuline waren behandeld en onvoldoende waren gecontroleerd. Twee groepen kregen, naast metformine als het reeds deel uitmaakte van de behandeling (in 89% van de gevallen), ofwel de associatie insuline glargine + lixisenatide, ofwel insuline glargine alleen. Alle andere eventuele behandelingen werden stopgezet. De associatie verminderde het HbA1c-gehalte met -0,5% ten opzichte van enkel insuline glargine gedurende de evaluatieperiode (30 weken).^{1,2}

Er zijn geen studies over de preventie van complicaties van type 2-diabetes met Suliqua®, maar wel met de twee aparte bestanddelen. Met geen van beide bestanddelen was er een effect op de cardiovasculaire complicaties van diabetes.

- De ORIGIN-studie, een open, gerandomiseerde studie, uitgevoerd bij 12.537 patiënten, vergeleek insuline glargine met de standaardbehandeling. De resultaten toonden geen verschil in de tijd tot het optreden van het samengesteld eindpunt: cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA (primair eindpunt), gedurende een follow-up van 6 jaar (mediaanwaarde).
- De ELIXA-studie, een dubbelblinde, gerandomiseerde studie, uitgevoerd bij 6.068 patiënten die recent een acuut coronair syndroom hadden doorgemaakt, toonde geen verschil tussen lixisenatide en placebo in de tijd tot optreden van het samengesteld eindpunt: cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal infarct, niet-fataal CVA, hospitalisatie voor instabiele angor, gedurende een follow-up van 25 maanden (mediaanwaarde).^{2,3}

De contra-indicaties, voorzorgen, ongewenste effecten en interacties van Suliqua® zijn deze van de twee bestanddelen.

Het meest voorkomend ongewenst effect van deze associatie is hypoglykemie. Allergische reacties en reacties op de plaats van injectie, lipodystrofie, gewichtstoename en perifeer oedeem kunnen ook optreden. De incidentie van gastro-intestinale ongewenste effecten is lager dan met lixisenatide alleen, maar frequenter dan met insuline glargine.⁴

Het BCFI is van oordeel dat de meerwaarde van deze vaste associatie niet duidelijk is. De basis van de behandeling van type 2-diabetes blijft gezonde levensstijl (gezonde voeding, letten op het lichaamsgewicht en voldoende fysieke inspanning) en behandeling met metformine, hypoglykemiërende sulfamiden en insuline, die hun doeltreffendheid hebben bewezen in de preventie van macro- en microvasculaire diabetescomplicaties. Suliqua® wordt eenmaal per dag, binnen het uur voor een maaltijd, als subcutane injectie toegediend. Het is niet mogelijk om de doses van de twee bestanddelen afzonderlijk aan te passen. Bijkomende risicobeperkende activiteiten *Risk Minimization Activities* (RMA) zijn van toepassing voor dit geneesmiddel. De kostprijs voor 5 flacons van 3 ml varieert van € 110 tot 150, afhankelijk van de sterkte van de bestanddelen.

lesinurad

Lesinurad (Zurampic®, hoofdstuk 9.3.3.) is een uricosuricum dat gebruikt wordt in associatie met een xanthine-oxidase-inhibitor wanneer deze onvoldoende doeltreffend is ter preventie van jichtaanvallen. In België is Zurampic® momenteel de enige specialiteit op basis van een uricosuricum; probenecid kan gebruikt worden in een magistraal preparaat en de andere uricosurica werden uit de markt genomen. Lesinurad, in associatie met allopurinol, is doeltreffend gebleken in daling van uricemie (primair eindpunt) maar niet in het verminderen van acute jichtaanvallen of het verdwijnen van de tophi na een follow-upduur van 12 maanden (secundair eindpunt). In de klinische studies waarin de meerwaarde van toevoegen van lesinurad aan een behandeling met febuxostat werd geëvalueerd, werd een significant effect alleen aangetoond voor een dosis van 400 mg lesinurad, maar niet voor de dosis van 200 mg. De dosering van 400 mg is echter niet vergund omwille van renale ongewenste effecten (zie verder). Lesinurad is gecontra-indiceerd bij ernstige nierinsufficiëntie. Een risico van cardiovasculaire events is niet uitgesloten, waardoor lesinurad gecontra-indiceerd wordt in geval van instabiele en recente cardiovasculaire events. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met antecedenten van cardiovasculaire events. De voornaamste ongewenste effecten van lesinurad zijn een reversibele toename van de creatininemie, nefrolithiasis, acute nierinsufficiëntie, hoofdpijn, griepig syndroom en gastro-oesofageale reflux. Lesinurad is betrokken bij vele medicamenteuze interacties; het is een substraat van CYP2C9 en een inductor van CYP3A4. De doeltreffendheid ervan wordt verminderd door acetylsalicylzuur (indien ≥ 325 mg/d) en het inhibeert de tubulaire secretie van vele geneesmiddelen (bv. methotrexaat), waardoor hun toxiciteit kan toenemen.

De gegevens over de doeltreffendheid en veiligheid van lesinurad wijzen erop dat lesinurad enkel in aanmerking komt als tweedelijnsbehandeling, steeds in associatie met een xanthine-oxidase-inhibitor. Het gebruik van lesinurad in monotherapie is niet ondersteund door studies. Voor meer informatie verwijzen we naar de Folia van juni 2017 en de Transparantiefiche "Jicht". De aanbevolen dosering is 200 mg eenmaal per dag.⁵⁻⁹ De kostprijs bedraagt € 34,44 voor één maand behandeling.

ramipril + amlodipine

Ramipril + amlodipine (Coramlo®, hoofdstuk 1.1.4.) is een nieuwe vaste associatie met als indicatie de behandeling van hypertensie bij volwassenen bij wie de bloeddruk reeds voldoende gecontroleerd wordt met ramipril en amlodipine afzonderlijk genomen. Deze geneesmiddelen hebben hun doeltreffendheid bewezen op morbiditeit en mortaliteit bij hypertensie en stabiel coronairlijden.^{10,11} De ongewenste effecten, contra-indicaties en interacties zijn deze van de ACE-inhibitoren (hoofdstuk 1.7.1.) en de calciumantagonisten (hoofdstuk 1.6.). Dergelijke vaste associaties kunnen de therapietrouw vergemakkelijken maar de mogelijkheden voor doseringsaanpassing zijn geringer en er bestaat een risico van fouten door verwarring in de beschikbare sterktes. De beschikbare sterktes zijn 5mg/5mg, 5mg/10mg, 10mg/5mg en 10mg/10mg. De kostprijs voor drie maanden behandeling varieert van € 30 tot 57, afhankelijk van de sterkte.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

cladribine

Cladribine (Mavenclad®, hoofdstuk 13.2.2.) in orale vorm is in de markt gezet, met als indicatie de zeer actieve vormen van relapsing multiple sclerose (MS) (cladribine is reeds lang beschikbaar voor parenterale toediening voor de behandeling van bepaalde tumoren). Zijn werkingsmechanisme bij MS lijkt, via B- en T-lymfocyten, te berusten op een onderbreking van de cascade van immunoreacties betrokken bij MS. Cladribine vermindert het aantal recidieven per jaar. Er ontbreken echter vergelijkende studies met andere behandelingen. De praktijkrichtlijnen zijn niet unaniem wat betreft zijn plaats bij de behandeling van multiple sclerose: cladribine wordt als therapeutische optie aanbevolen door het *National Institute for Health and care Excellence* (NICE), maar niet door *La Revue Prescrire* die stelt dat het bewijs van doeltreffendheid onvoldoende is en niet opweegt tegen het risico van ernstige ongewenste effecten (infecties en kanker).^{12,13}

De doeltreffendheid en veiligheid werden geëvalueerd in een dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie met 1.326 patiënten (gemiddelde leeftijd 39 jaar) die het afgelopen jaar minstens één recidief hadden. Het primaire eindpunt was het jaarlijks recidiefpercentage (JRP). De behandeling en follow-up werden uitgevoerd gedurende 2 jaar (2 behandelingscycli). Cladribine bij een cumulatieve dosis van 3,5 mg/kg verminderde het JRP ten opzichte van placebo: RR 0,43 (95%-BI, 0,34 tot 0,54, $p < 0,001$). Een hogere dosis cladribine (cumulatieve dosis van 5,25 mg/kg) toonde geen extra winst. De patiënten werden vervolgens gerandomiseerd en gedurende 2 jaar opgevolgd. Van de patiënten die cladribine kregen in de eerste fase, had 75 % geen recidief tijdens deze 2 extra jaren, versus 61% in de placebogroep. De patiënten onder cladribine hadden lymfopenie (22%), herpes, één overlijden (tuberculose) en 3 kankers. Een andere studie evalueerde het effect van cladribine + β -interferon versus β -interferon alleen, bij 26 patiënten met secundair progressieve MS met relapse-activiteit. De associatie toonde een voordeel op het JRP ten opzichte van placebo: 0,03 % versus 0,30 %.

Contra-indicaties zijn bepaalde infecties (HIV, tuberculose, hepatitis), immuundepressie, actieve maligniteit, matige tot ernstige nierinsufficiëntie, zwangerschap en borstvoeding. Het is raadzaam om het lymfocytengehalte, het optreden van infecties en van maligne aandoeningen op te volgen, en te starten met een doeltreffende anticonceptie tot minstens 6 maanden na de laatste inname, zowel bij mannen als bij vrouwen. De meest frequent gerapporteerde ongewenste effecten zijn labiale herpes, zona, lymfopenie, rash, alopecie. Omwille van het risico van complexvorming met andere geneesmiddelen wordt een minimum van 3 uur tussen de inname van cladribine en van een ander geneesmiddel aanbevolen.^{14,15} De dosering is gericht op een cumulatieve dosis van 3,5 mg/kg over 2 jaar, met een behandeling gedurende 2 weken per jaar. De kostprijs bedraagt € 2.254.

dimethylfumaraat

Dimethylfumaraat (Skilarence®, hoofdstuk 12.3.2.4.3.) is een immunomodulator met als indicatie matige tot ernstige plaque psoriasis die een systemische behandeling vereist (dimethylfumaraat bestaat reeds onder een andere specialiteitsnaam voor de behandeling van MS). Dimethylfumaraat is doeltreffend versus placebo op klinische scores, maar werd niet vergeleken met de andere lokale of systemische behandelingen.

Dimethylfumaraat werd vergeleken met placebo en Fumaderm® (met dezelfde hoeveelheid dimethylfumaraat + 3 monoethylfumaraatzouten; niet gecommmercialiseerd in België), bij 704 patiënten gedurende 13 weken. De primaire eindpunten van deze studie waren de superioriteit van dimethylfumaraat ten opzichte van placebo wat betreft klinische eindpunten: Psoriasis Area Severity Index 75 (PASI 75, PASI-score-reductie van minstens 75%) en Physician's Global Assessment (PGA), en de non-inferioriteit ten opzichte van Fumaderm® op PASI 75. Dimethylfumaraat vertoonde superioriteit ten opzichte van placebo. De PASI 75-score werd bereikt bij 37,5% van de patiënten die dimethylfumaraat kregen en 15,3% van de patiënten die placebo kregen, verschil van 22,2%. Een PGA-score van "clear" of "almost clear" werd bereikt bij 33% van de behandelde patiënten versus 13% van de patiënten die geen behandeling kregen: verschil van 20%. Dimethylfumaraat is niet inferieur aan Fumaderm® met een verschil van -2,8% (non-inferiority marge van -15%).¹⁶⁻¹⁷

De meest gerapporteerde ongewenste effecten zijn warmte-opwellingen en gastro-intestinale stoornissen in het begin van de behandeling, evenals lymfopenie. Ernstige ongewenste effecten zijn zeldzaam en zijn deze van immunomodulatoren: risico van infectie, kankers, progressieve multifocale leuko-encefalopathie, Fanconi-syndroom. Dimethylfumaraat is niet onderzocht bij patiënten met ernstige lever- of nierinsufficiëntie en is in deze situaties gecontra-indiceerd, evenals tijdens de zwangerschap en borstvoeding, of bij patiënten met ernstige gastro-intestinale stoornissen. Het is aan te raden het bloedbeeld en de lever- en nierfunctie tijdens de behandeling te controleren. Er zijn geen gegevens over interacties tussen dimethylfumaraat en CYP450 of transporteiwitten, wat onwaarschijnlijk lijkt. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van andere psoriasisbehandelingen, nefrotische

stoffen, alcohol of geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge (als de patiënt diarree heeft na inname van dimethylfumaraat). De dosering is progressief te verhogen in functie van wat verdragen wordt, met een maximum van 720 mg p.d.¹⁸⁻¹⁹ De kostprijs voor een gemiddelde dosering van 360 mg p.d. bedraagt € 229/maand.

Nieuwigheden in de oncologie

telotristat-ethyl

Telotristat-ethyl (Xermelo® ▼, hoofdstuk 3.6.5.), is een nieuw geneesmiddel met als indicatie de behandeling van diarree veroorzaakt door carcinoïdsyndroom bij volwassenen, in associatie met een somatostatine-analoog, bij onvoldoende controle met een somatostatine-analoog. Het vermindert de secretie van serotonine dat een rol speelt bij de secretie, motiliteit en ontsteking van het maagdarmsstelsel, en verhoogd is bij patiënten met carcinoïdsyndroom.

Telotristat werd getest bij 135 patiënten met goed gedifferentieerde gemetastaseerde neuro-endocriene tumor en carcinoïdsyndroom, die ondanks behandeling met een somatostatine-analoog nog minstens 4 ontlastingen per dag vertoonden. Deze dubbelblinde studie evalueerde de doeltreffendheid van telotristat 250 of 500 mg 3x/d + somatostatine-analoog versus somatostatine-analoog alleen, gedurende 12 weken. De studie werd gevolgd door een open-label follow-up van 36 weken om de gebruiksveiligheid op lange termijn te evalueren bij doses van 500 mg 3x/d. Het maximale effect werd verkregen na 6 weken behandeling, met een vermindering van het aantal ontlastingen per dag na 12 weken (primair eindpunt) van -1,4 onder telotristat 250 en 500 mg, en -0,6 onder placebo (gemiddeld verschil -0,8, 95%-BI, -1,2 tot -0,3, $p < 0,001$). Tijdens de follow-up (36 weken) ontwikkelde 8% van de patiënten obstipatie. De dosis van 500mg 3x/d biedt geen extra voordeel en is geassocieerd met meer ongewenste effecten.²⁰⁻²²

De meest gerapporteerde ongewenste effecten in de studies waren buikpijn, nausea, hoofdpijn, flatulentie, verminderde eetlust, perifeer oedeem, koorts, moeheid en stijging van de γ GT-waarden. Het wordt aanbevolen om te controleren op verhoogde leverenzymen, obstipatie of depressieve stoornissen. Het gebruik ervan wordt niet aanbevolen bij ernstige nier- of leverinsufficiëntie. Telotristat is een inductor van CYP2B6 en kan de werkzaamheid van geneesmiddelen die substraat zijn van CYP3A4 verminderen. De aanbevolen dosis is 250 mg 3x p.d. De kostprijs bedraagt € 1.034 voor 1 maand behandeling.

Schrappingen

methoxsaleen

Methoxsaleen (Mopsoralen®, hoofdstuk 15.7.5.) is uit de markt genomen om economische redenen, en er bestaat geen specialiteit meer op basis van psoralenen. Methoxsaleen werd gebruikt in combinatie met blootstelling aan UV-A-stralen (PUVA-therapie) voor de behandeling van matige tot ernstige psoriasis die niet voldoende reageert op lokale behandelingen en bij falen van een behandeling met UV-B-stralen. [zie ook Folia maart 2018] en ook voor de behandeling van vitiligo. Methoxsaleen kan worden ingevoerd uit Frankrijk of Duitsland (Meladinine® 10 mg).

morfinesulfaat in oplossing

Morfinesulfaat in een oplossing met normale afgifte voor oraal gebruik (**Oramorph®**, hoofdstuk 8.3.1.) is uit de markt genomen. Er is geen specialiteit meer op basis van morfineoplossing voor oraal gebruik op de markt, enkel nog tabletten. Morfinesiroop kan wel nog magistraal worden bereid.

piperonylbutoxyde

De associatie malathion + permethrine + piperonylbutoxyde (Para Plus®, hoofdstuk 15.1.5.) is uit de markt genomen. Dit was het laatste geneesmiddel tegen hoofdluizen op de markt. Lotions op basis van pediculiciden, vooral in associatie, kunnen leiden tot resistentie en toxiciteit. Associaties werden afgeraden. Niet-medicamenteuze methodes (mechanische verwijdering door de "nat-kam-methode") en dimeticon zijn doeltreffend voor de behandeling van hoofdluizen. Deze methodes zijn niet toxisch en leiden niet tot resistentie.²³

Specifieke bronnen

1 EMA-EPAR assessment report Suliqa®

2 Suliqa® SKP

3 Med Lett Drugs Ther. 2017 Aug 14;59(1527):136-8

4 Med Lett Drugs Ther. 2017 Jan 30;59(1513):19-21

5 Martindale, the complete drug reference

- 6** British National Formulary
- 7** EMA. EPAR-assessment report Zurampic®
- 8** Lesinurad (Zurampic) for Gout-Associated Hyperuricemia. The Medical Letter, 2016; 58 :148-150.
- 9** Transparantiefiche Jicht, <https://tf.bcfi.be/nl/frontend/indication-group/10/summary>
- 10** La Revue Prescrire 2009, 29 (311)
- 11** La Revue Prescrire 2012, 32 (343)
- 12** Cladribine for multiple sclerosis DTB 2018;56:21-24
- 13** Cladribine et sclérose en plaques, LRP 2018,38(416): 419
- 14** EMA. EPAR-assessment report Mavenclad®
- 15** Mavenclad® SKP
- 16** Skilarence® SKP
- 17** EMA-EPAR-assessment report-Skilarence®
- 18** Newer agents for psoriasis in adults, BMJ 2014;349:g4026
- 19** Supplément interactions médicamenteuses LRP juni 2018
- 20** EMA. EPAR-assessment report Xermelo®
- 21** Xermelo® SKP
- 22** Telotristat Ethyl (Xermelo®) for Carcinoid Syndrome Diarrhea. Med Lett Drugs Ther. 2017 Jul 17;59(1525):119-20
- 23** Pédiculose du cuir chevelu" Rev Prescrire 2017 ; 37 (402) : 291-293.

Geneesmiddelenbewaking

Het Europees geneesmiddelenbureau (EMA) beperkt het gebruik van chinolonen omwille van soms sterk invaliderende ongewenste effecten

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op 20/11/18]

Het Europees geneesmiddelenbureau (EMA) stelt in haar bericht van 16 november 2018 dat de ongewenste effecten van de chinolonen ter hoogte van de spieren, gewrichten en pezen (o.a. spier- en gewrichtspijn, tendinitis gaande tot peesruptuur) en deze ter hoogte van het perifere zenuwstelsel (o.a. perifere neuropathie) en centrale zenuwstelsel (o.a. angst, depressieve gevoelens, psychose, slapeloosheid, hallucinaties, verwardheid, en smaak-, gehoor- en visusstoornissen) sterk invaliderend kunnen zijn, en in zeldzame gevallen slechts traag reversibel (of zelfs irreversibel). Bij ouderen, patiënten met nierproblemen, patiënten die orgaantransplantatie hebben ondergaan en patiënten op systemische corticosteroïden blijken peesafwijkingen frequenter op te treden, en wordt nog meer voorzichtigheid aanbevolen. Het Europees geneesmiddelenbureau roept op om bij vermoeden van een ernstig ongewenst effect het chinolon dadelijk te stoppen, en om bij patiënten die in het verleden ernstige ongewenste effecten hadden bij gebruik van chinolonen, ze niet meer opnieuw te gebruiken. Omwille van deze risico's adviseert het Europees geneesmiddelenbureau een restrictief gebruik van chinolonen, en worden de indicaties van de chinolonen in de SKP's beperkt. Het EMA besliste ook dat een aantal chinolonen – die weliswaar in België niet beschikbaar zijn – uit de markt moeten worden genomen.

Commentaar van het BCFI

- In België wordt door instanties zoals BAPCOC en het BCFI reeds jaren geijverd voor een restrictief gebruik van de chinolonen, met als belangrijkste doel de resistentie-ontwikkeling tegen te gaan [zie ook Folia oktober 2018]. De recente wijzigingen van de vergoedingsvoorwaarden voor de specialiteiten voor oraal gebruik op basis van een chinolon dienen eveneens in dit kader te worden gezien [zie Folia oktober 2018 en website RIZIV]. Bij een restrictieve en strikte indicatiebepaling, zoals aanbevolen in de BAPCOC-gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk (2012) en in de BAPCOC-richtlijnen voor anti-infectieuze behandeling in ziekenhuizen (2017), wegen de voordelen van de chinolonen wel op tegenover de risico's.

- Zie ook Repertorium, hoofdstuk 11.1.5. Chinolonen voor de plaatsbepaling door het BCFI van de chinolonen, en voor meer gegevens over patiëntveiligheid.

Focus

Dankwoord aan de experts

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de verantwoordelijkheid van het BCFI. De drie hoofdredacteuren worden bijgestaan door de leden van de Redactieraad en tal van anderen.

Bij de voorbereiding van de artikelen worden deze regelmatig nagelezen door **experts**. Dank aan hen en aan alle medewerkers van de redactie.

We danken in het bijzonder volgende experts die hun commentaren zonden op de teksten verschenen in de *Folia* van 2018: H. Beele, T. De Backer, J. De Hoon, P. Depuydt, B. De Spiegeleer, A. De Sutter, M. De Vos, K. Everaert, A. Goossens, J. Hamdani, C. Lescrainier, N. Maenhaut, M. Mostin, F. Nobels, W. Peetermans, A. Raes, S. Sarre, S. Segaert, P. Soentjens, JP Sturtewagen, D. Tennstedt, P. Van Damme, M. Van de Castele, H. van den Aemele, C. Vandermeulen, J. Vande Walle, M. Van Winckel, J. Verhaegen, AM Vints, S. Weyers.

We hopen dat ze niet ontgoocheld zijn als niet al hun suggesties werden opgenomen. We verontschuldigen ons indien iemand werd vergeten.

De hoofdredacteuren

Prof dr. T. Christiaens

Dr. G. De Loof

Prof. Dr. J.M. Maloteaux

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.