

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA OKTOBER 2022

**INTRO:** Deze maand in de folia

### ARTIKELS

**Rosuvastatine (en andere statines): verlies de nierfunctie niet uit het oog!**

Volgens een grote Amerikaanse observationele studie worden de dosisaanbevelingen voor rosuvastatine bij nierinsufficiëntie onvoldoende gerespecteerd, met mogelijk ernstige nierproblemen tot gevolg.

**Substitutie door de apotheker in geval van onbeschikbaarheid van een geneesmiddel** □

Sinds juli 2022 mag de apotheker een geneesmiddel waarvan de onbeschikbaarheid werd gemeld aan het FAGG en bekendgemaakt is op hun website [farmastatus.be](http://farmastatus.be), substitueren zonder voorafgaand akkoord van de voorschrijver. Er zijn een aantal uitzonderingen.

**Steeds meer kinderen blootgesteld aan melatonine**

Het stijgend aantal blootstellingen aan melatonine bij kinderen verontrust slaapexperten, te meer omdat zorgverstrekkers vaak niet weten dat hun pediatrische patiënten niet-voorschriftplichtige melatoninepreparaten gebruiken.

**Handvaten voor het afbouwen van antidepressiva (Folia juni 2022): de afbouwschema's zijn vereenvoudigd**

De afbouwschema's zijn vereenvoudigd. Per antidepressivum zijn er nu drie afbouwschema's: (1) afbouw naar de gebruikelijke dosering ; (2) afbouwschema in afwezigheid van consistente risicofactoren ; (3) afbouwschema in aanwezigheid van consistente risicofactoren. Een contradictie in onze afbouwschema's is hiermee uitgeklaard.

### GOED OM TE WETEN

**COVID-19: het EMA vergunt aangepaste vaccins van Pfizer en Moderna**

**COVID-19: herfstcampagne voor tweede booster tegen COVID-19: prioritaire doelgroepen en praktische info**

**RECENTE INFORMATIE:** september 2022: nieuwigheden, stopzettingen en onderbrekingen van commercialisatie, andere wijzigingen

#### **Nieuwigheden in de eerste lijn**

- clindamycine ovules (Yenlip®)
- aangepaste mRNA-COVID-19-vaccins tegen Omicron BA.1 (Comirnaty Original/Omicron BA.1®▼ en Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.1®▼)
- hooggedoseerd influenzavaccin (Efluelda®▼)

#### **Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde**

- bimekizumab (Bimzelx®▼)
- ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor (Kaftrio®▼)
- meropenem + vaborbactam (Vaborem®▼)

#### **Stopzettingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)**

- piracetam opl. IV inj. (Nootropil®)

#### **Andere wijzigingen**

- Gewijzigde terugbetaling
- Medische noodprogramma's en programma's voor gebruik in schrijvende gevallen

## Deze maand in de folia

Sommige statines (waaronder rosuvastatine) vragen een dosisaanpassing bij patiënten met nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten wordt regelmatig een te hoge dosis voorgeschreven, wat kan leiden tot ongewenste effecten ter hoogte van de nier.

De afbouwschema's voor antidepressiva werden vereenvoudigd (update van ons artikel in Folia juni 2022). Meer daarover in dit nummer.

Verder hebben we aandacht voor het toenemende aantal accidentele innames van melatonine door kinderen.

We geven ook nog drie actualiteitsberichten mee: over de recent vergunde “bivalente” mRNA-COVID-vaccins, over de herfstcampagne voor een tweede boostervaccinatie tegen COVID-19, en over de mogelijkheid tot substitutie van geneesmiddelen door de apotheker in geval van onbeschikbaarheid.

## Rosuvastatine (en andere statines): verlies de nierfunctie niet uit het oog!






Dat statines ongewenste effecten hebben ter hoogte van de lever en gecontra-indiceerd zijn bij leverinsufficiëntie is vrij algemeen geweten, maar dat er voor sommige statines ook rapporten zijn over een verhoogd risico van ongewenste effecten ter hoogte van de nier, is minder gekend. Deze statines vragen een dosisaanpassing of zijn zelfs gecontra-indiceerd bij nierinsufficiëntie (zie niersymbolen bij de specialiteiten in het Repertorium en de tabel onderaan dit artikel). Een grote **Amerikaanse retrospectieve observationele studie** op basis van elektronische patiëntgegevens brengt dit nogmaals onder de aandacht, specifiek voor **rosuvastatine**.

Bij patiënten met een eerste voorschrift voor rosuvastatine werd tijdens een gemiddelde follow up van 3,1 jaar een licht verhoogd risico van ongewenste effecten ter hoogte van de nieren (hematurie, proteïnurie, maar ook noodzaak tot opstarten van dialyse) vastgesteld ten opzichte van patiënten met een eerste voorschrift voor atorvastatine. Dit risico lijkt toe te nemen naarmate de dosis rosuvastatine hoger is. Deze associatie tussen rosuvastatine-gebruik en hematurie en proteïnurie was reeds gekend bij de marktintroductie van rosuvastatine, maar wordt nu voor het eerst bevestigd door de resultaten van een grootschalige post-marketingstudie. Het observationele en retrospectieve design laat niet toe de causaliteit ervan vast te stellen.

Volgens de aanbevelingen van het Amerikaanse Geneesmiddelenagentschap (FDA) waren bij 1 168 patiënten in deze studie (minder dan 1% van de totale groep rosuvastatine-gebruikers) gereduceerde (start)dosissen van rosuvastatine aangewezen op basis van hun nierfunctie. Opvallend is dat bij 80% van deze patiënten toch een te hoge (start)dosis rosuvastatine voorgeschreven werd. 44% van deze patiënten kreeg zelfs een dosis die voor hen gecontra-indiceerd was op basis van hun nierfunctie.

Er zijn hierover geen Belgische gegevens maar het is zeer waarschijnlijk dat ook in België sommige patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie een te hoge dosis rosuvastatine innemen. **Het BCFI roept dan ook op om bij het opstarten en opvolgen van een statinebehandeling niet enkel te focussen op LDL-streefwaarden, maar ook de nierfunctie niet uit het oog te verliezen en indien nodig de dosis van het statine te reduceren (zie tabel onderaan artikel).**

Overigens zijn ook voor **pravastatine** en **simvastatine** dosisaanpassingen aangewezen bij nierinsufficiëntie, zoals in het Repertorium weergegeven met het niersymbool (zie tabel onderaan artikel).

<b>Tabel. Dosisaanpassing van de statines in functie van de nierfunctie</b> (gebaseerd op de SKP's, Martindale, Farmacotherapeutisch Kompas en British National Formulary)			
	Normale nierfunctie of lichte nierinsufficiëntie (CrCl > 60 mL/min)	Matige nierinsufficiëntie (CrCl tussen 30 en 60 mL/min)	Ernstige nierinsufficiëntie (CrCl < 30 mL/min)
atorvastatine	10-80 mg p.d. in 1 dosis	geen dosisaanpassing noodzakelijk	geen dosisaanpassing noodzakelijk
pravastatine 	10-40 mg p.d. in 1 dosis	startdosis: 10 mg p.d. in 1 dosis; dosisverhoging enkel onder strikt medisch toezicht	startdosis: 10 mg p.d. in 1 dosis; dosisverhoging enkel onder strikt medisch toezicht
rosuvastatine 	5-40 mg p.d. in 1 dosis	startdosis: 5 mg p.d. in 1 dosis max. dosis: 20 mg p.d. in 1 dosis	gecontra-indiceerd
simvastatine 	10-40 mg p.d. in 1 dosis	geen dosisaanpassing noodzakelijk	dosissen hoger dan 10 mg p.d. zorgvuldig te overwegen en waar nodig met voorzichtigheid toedienen
<p>: dosisreductie of contra-indicatie in de SKP reeds geadviseerd vanaf matige nierinsufficiëntie (vanaf een creatinineklaring van 60 ml/min of lager), of bij nierinsufficiëntie zonder verdere vermelding van de ernst</p> <p>: dosisreductie of contra-indicatie in de SKP geadviseerd bij ernstige nierinsufficiëntie (gedefinieerd als creatinineklaring van 15 tot 30 ml/min)</p>			

## Bronnen

- Shin JI, Fine DM, Sang Y, Surapaneni A, Dunning SC et al. Association of rosuvastatin use with risk of hematuria and proteinuria. *J Am Soc Nephrol.* 2022 Jul 19; ASN.2022020135. Online ahead of print. doi: 10.1681/ASN.2022020135

## Substitutie door de apotheker in geval van onbeschikbaarheid van een geneesmiddel

Sinds juli 2022 mag de apotheker een geneesmiddel waarvan de onbeschikbaarheid werd gemeld aan het FAGG en bekendgemaakt is op hun website [farmastatus.be](https://farmastatus.be), substitueren zonder voorafgaand akkoord van de voorschrijver. Er zijn een aantal uitzonderingen.

### Algemene regels voor substitutie


Tot nog toe was substitutie alleen toegestaan voor acute behandelingen met antibiotica en antimycotica<sup>1</sup>. In dat geval moet de apotheker een geneesmiddel afleveren dat behoort tot de 'goedkoopste' geneesmiddelen<sup>2</sup>. Op de website van het BCFI worden de 'goedkoopste' geneesmiddelen weergegeven met een lichtgroene achtergrond.

De apotheker kiest dan een geneesmiddel met eenzelfde werkzaam bestanddeel of combinatie van werkzame bestanddelen, eenzelfde sterkte, eenzelfde toedieningsweg en eenzelfde toedieningsfrequentie, op voorwaarde dat de prijs lager is en de voorschrijver hier geen therapeutische bezwaar heeft tegen aangetekend<sup>3</sup>.

### Nieuw: substitutie bij onbeschikbaarheid

De apotheker mag voortaan een geneesmiddel waarvan de onbeschikbaarheid werd gemeld aan het FAGG en bekendgemaakt werd op hun website [farmastatus.be](https://farmastatus.be)<sup>4</sup>, substitueren zonder voorafgaand akkoord van de voorschrijver. Met 'onbeschikbaarheid' wordt bedoeld: de geneesmiddelen die 'tijdelijk onbeschikbaar' zijn ( $\leq 1$  jaar) en de geneesmiddelen waarvan de commercialisering werd 'onderbroken' ( $> 1$  jaar onbeschikbaar) of werd 'stopgezet' (termen gebruikt op de website [farmastatus.be](https://farmastatus.be)). De basis voor deze mogelijkheid tot substitutie is een aanpassing van de "Wet inzake de kwaliteitsvolle praktijkvoering in de gezondheidszorg"<sup>3</sup> en het KB van 03/07/22 (gepubliceerd op 08/07/22) waarin de voorwaarden voor substitutie in geval van onbeschikbaarheid zijn vastgelegd.<sup>5</sup>

De basisregels voor substitutie blijven van toepassing, d.w.z. dat de apotheker de voorgeschreven toedieningsvorm (rekening houdend met mogelijke allergieën aan hulpstoffen), de voorgeschreven dosis en de verpakkingsgrootte moet respecteren. Als er verschillende geneesmiddelen in aanmerking komen voor de substitutie, moet de apotheker dezelfde regels volgen als voor de substitutie van antibiotica en antimycotica (zie 'Meer info').

Let wel, voor sommige onbeschikbare geneesmiddelen is substitutie **verboden zonder voorafgaand akkoord van de voorschrijver**, bijvoorbeeld voor geneesmiddelen met een nauwe therapeutische marge. Het gaat om geneesmiddelen die als "no switch of "no VOS" worden aangeduid op de website van het BCFI (weergave "per groepsnaam" of via symbool ). Voor de volledige lijst, zie 'Meer info'.

### Postscriptum

In de praktijk wordt ook vaak in andere gevallen een geneesmiddel gesubstitueerd, onder andere door de introductie van talrijke generieken en de noodzaak om de continuïteit van de farmaceutische zorg te waarborgen. Deze juridisch onduidelijke situatie wordt niet opgehelderd door het KB van juli 2022.

### Specifieke bronnen

1 FAGG. Voorschrijven op Stofnaam (VOS) en substitutie

2 RIZIV. De 'goedkoopste' geneesmiddelen afleveren bij een voorschrift op stofnaam (VOS) Brochure (PDF): Afleveren van het goedkoopste geneesmiddel: voorschrijven op stofnaam - antibiotica en antimycotica.

3 Belgiëlex.be. Wet inzake de kwaliteitsvolle praktijkvoering in de gezondheidszorg

4 Farmastatus. Beschikbaarheid van geneesmiddelen > Onbeschikbare geneesmiddelen voor menselijk gebruik

5 Belgiëlex.be. 3 JULI 2022. Koninklijk besluit tot vaststelling van de voorwaarden en modaliteiten van de substitutie door de apotheker in geval van onbeschikbaarheid van een voorgeschreven geneesmiddel dat wordt afgeleverd in een voor het publiek opengestelde officina

## Steeds meer kinderen blootgesteld aan melatonine

In de Verenigde Staten nemen steeds meer kinderen “over-the-counter” (OTC) voedingssupplementen met melatonine voor slaapproblemen. Het feit dat melatonine er uitsluitend zonder voorschrift te krijgen is, draagt bij aan de perceptie dat het een totaal onschadelijk alternatief is voor klassieke slaapmedicatie, waarvan de nadelen goed gekend zijn. Slaapexperten maken zich zorgen over het toenemend gebruik van melatonine door kinderen, vooral wanneer het langdurig en/of in hoge doseringen (> 5 mg/d) gebruikt wordt. Over de effecten van melatonine op de ontwikkeling van het kind is immers nog weinig geweten.<sup>1</sup>

Voor meer informatie over de werkzaamheid en veiligheid van melatonine bij kinderen met slapeloosheid, zie de Folia van april 2021.

Volgens een recente studie van de ‘Centers for Disease Control and Prevention’ noteerden Amerikaanse antigifcentra in het afgelopen decennium een sterke stijging van het aantal oproepen over kinderen die melatonine ingenomen hadden, zonder gelijktijdige blootstelling aan andere agentia (*single substance melatonin ingestion*): van 8 337 oproepen in 2012 tot 52 563 oproepen in 2021. De stijging was vooral toe te schrijven aan accidentele innames.<sup>2,3</sup>

De meeste oproepen betroffen kinderen ≤ 5 jaar. De kinderen hadden meestal geen symptomen op het moment van de oproep. Als er wel symptomen gemeld werden, hielden ze in ruim 80% van de gevallen verband met het centraal zenuwstelsel (geen verdere details) en waren ze bijna steeds licht en van voorbijgaande aard. Bij ruim 4 500 (1,6%) van de blootstellingen over de totale opvolgingsperiode werden ernstigere ongewenste effecten gemeld.

Van de 27 795 kinderen die medische zorg kregen, werden er 4 097 gehospitaliseerd, 287 kwamen op intensieve zorgen terecht en vijf hadden kunstmatige beademing nodig. Twee kinderen (resp. 3 en 13 maanden) waren thuis overleden. Omdat antigifcentra geen toegang hebben tot medische dossiers, kon niet nagegaan worden in hoeverre melatonine dan wel andere factoren de hospitalisaties en overlijdens konden verklaren.

Navraag bij het Belgisch Antigifcentrum leert dat er tussen 1 januari 2018 en 31 juli 2022 in totaal 228 oproepen waren over blootstelling aan melatonine als geneesmiddel of voedingssupplement (zonder gelijktijdige blootstelling aan andere agentia) in de leeftijdsgroep van 0 tot 14 jaar. Het aantal blootstellingen verdubbelde van 27 in 2018 tot 57 in 2021 (reeds 35 blootstellingen in de eerste helft van 2022).

Acht blootstellingen aan melatonine (3%) kregen een *Poisoning Severity Score* van drie, wat betekent dat er ernstige symptomen waren en/of een rechtstreekse doorverwijzing naar een ziekenhuis/spoeddienst.<sup>4</sup> Er is geen uitspraak mogelijk over een eventueel oorzakelijk verband met melatonine, omdat verdere medische informatie over de casussen ontbreekt.

Volgens het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) zijn voedingssupplementen met melatonine niet aangewezen bij kinderen tot 12 jaar vanuit het voorzorgsprincipe. Verpakkingen moeten de nodige waarschuwingen vermelden en mogen niet gericht zijn op consumptie door die leeftijdsgroep ([https://www.fagg.be/nl/MENSELIJK\\_gebruik/bijzondere\\_producten/grijze\\_zone/adviezen](https://www.fagg.be/nl/MENSELIJK_gebruik/bijzondere_producten/grijze_zone/adviezen)).

Naast de vrij verkrijgbare voedingssupplementen met melatonine zijn er in België ook enkele geneesmiddelen verkrijgbaar zonder voorschrift, op basis van kortwerkende melatonine. Ze hebben als enige indicatie jetlag bij volwassenen en zijn beschikbaar in dosissen van 3 mg of 5 mg. Het geneesmiddel op basis van langwerkend melatonine 2 mg is uitsluitend op voorschrift te verkrijgen voor de indicatie slapeloosheid bij personen ouder dan 55 jaar. Voor meer informatie over het onderscheid tussen voedingssupplementen en geneesmiddelen, zie de Folia van april 2011.

### Commentaar van het BCFI

Allicht draagt de ruime beschikbaarheid van melatonine bij aan het stijgend aantal blootstellingen bij kinderen zoals gerapporteerd door het Belgisch antigifcentrum. Omdat de talrijke voedingssupplementen

en de specialiteiten voor jet-lag aan de voorschriftplicht ontsnappen, is het gebruik van melatonine een blinde vlek voor zorgverstrekkers en controlerende instanties. Zeker chronisch gebruik bij kinderen is problematisch, omdat we niet weten wat de effecten zijn op hun ontwikkeling.

Artsen en apothekers die een preparaat met melatonine voorschrijven of afleveren aan volwassenen, kunnen er best op wijzen dat ze het niet aan hun kind mogen doorgeven en dat ze het op een veilige plaats dienen te bewaren. Vermoede bijwerkingen van melatonine kunnen gemeld worden via [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be).

## Bronnen

1 Kuehn BM. Climbing melatonin use for insomnia raises safety concerns. *JAMA*. 2022; 328(7):605-607. doi:

10.1001/jama.2022.11506

2 Kuehn BM. Young children increasingly ingest melatonin, with serious outcomes. *JAMA*. 2022; 328(2):123. doi:

10.1001/jama.2022.11156

3 Lelak K, Vohra V, Neuman MI, Toce MS, Sethuraman U. Pediatric melatonin ingestions – United States, 2012-2021. Centers for Disease Control and Prevention. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2022;71:725-9

4 Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, de Pronczuk Garbino J. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1998;36:205-213. doi: 10.3109/15563659809028940.

## Handvaten voor het afbouwen van antidepressiva (Folia juni 2022): de afbouwschema's zijn vereenvoudigd

In het artikel Handvaten voor het afbouwen van antidepressiva in de Folia van juni 2022 worden voor een aantal antidepressiva concrete afbouwschema's voorgesteld. **We hebben de schema's vereenvoudigd, zonder dat de eigenlijke doseringsstappen zijn veranderd.** We hebben nu voor elk antidepressivum drie schema's:

- Schema 1: afbouw naar de gebruikelijke dosering;
- Het "snelle" afbouwschema 2: afbouwschema in afwezigheid van consistente risicofactoren;
- Het "trage" afbouwschema 3: afbouwschema in aanwezigheid van consistente risicofactoren.

In het Folia-artikel is ook de tekst onder de subtitel *"Goed gebruik van de afbouwschema's die in dit artikel worden voorgesteld"* geüpdatet.

### De reden van de vereenvoudiging van onze afbouwschema's is de volgende.

Er was een contradictie in onze schema's, die gebaseerd zijn op het Multidisciplinair document "Afbouwen SSRI's & SNRI's" (samengesteld door enkele Nederlandse organisaties waaronder het KNMP). Bij patiënten die op een hoger dan gebruikelijke dosering staan aan de start van de afbouw, werden het "snelle" en het "trage" afbouwschema als gelijkwaardige opties voorgesteld. Een hoger dan gebruikelijke dosering is evenwel een "consistente risicofactor" (zie Folia-artikel voor uitleg), met a priori de aanbeveling om het "trage" afbouwschema te volgen. Nu wordt in onze schema's voor deze patiënten inderdaad duidelijk het "trage" schema aanbevolen. Enkel in overleg met de patiënt, en wanneer hij/zij eventuele ontrekkingsverschijnselen accepteert, kan toch gekozen worden voor het "snelle" afbouwschema. In ons aangepast artikel is de afbouw naar de gebruikelijke dosering in een aparte tabel geplaatst, en de "snelle" en "trage" schema's worden telkens gestart aan de gebruikelijke dosering. Deze aanpassing kwam er na overleg met één van de auteurs van het Multidisciplinair document (KNMP) en overleg binnen de redactie van het BCFI.



Goed om te weten

## COVID-19: het EMA vergunt aangepaste vaccins van Pfizer en Moderna

Een aangepast vaccin tegen COVID-19 van Pfizer (Comirnaty Original/Omicron BA.1®) en een aangepast vaccin tegen COVID-19 van Moderna (Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.1®) werden op 1 september vergund bij het Europees Geneesmiddelenagentschap EMA.<sup>1,3</sup> De aangepaste vaccins zijn “bivalente” vaccins : ze bevatten mRNA dat codeert voor het spike-eiwit van het originele SARS-CoV-2-virus + mRNA dat codeert voor het spike-eiwit van de Omicron BA.1-subvariant.

Beide aangepaste vaccins hebben als indicatie in de SKP het gebruik als boosterdosering (dus na een primovaccinatie tegen COVID-19) vanaf de leeftijd van 12 jaar, met een interval van minstens 3 maanden na de laatste dosis van een COVID-19-vaccin (synthese van de SKP).<sup>1,3</sup>

- **Evidentie over werkzaamheid<sup>1,3</sup>**
  - Enkel **immunogeniciteitsgegevens** (antilichaambepaling) zijn beschikbaar, uit studies bij **personen van 18 jaar en ouder** bij wie het aangepaste vaccin als een **tweede boosterdosering** werd toegediend (de studiepersonen hadden dus tevoren reeds 2 doses + 1 boosterdosering gekregen van Comirnaty® of Spikevax®). Er zijn op dit ogenblik voor de aangepaste vaccins geen gegevens over bescherming tegen besmetting met het coronavirus of COVID-19-gerelateerde hospitalisatie, morbiditeit of mortaliteit.
  - De **immunorespons tegen het originele coronavirus** was minstens even hoog met het aangepaste vaccin als met het originele vaccin. De **immunorespons tegen de Omicron BA.1-subvariant** was hoger voor het aangepaste vaccin dan voor het originele vaccin.
  - Het gebruik van de aangepaste vaccins bij **adolescenten (12 – 17 jaar)** berust op extrapolatie van de immunogeniciteitsgegevens bij personen van 18 jaar en ouder, en op de bevinding met de originele vaccins dat de immunorespons bij 12-17-jarigen minstens even groot is als bij volwassenen.
- **Ongewenste effecten<sup>1,3</sup>**
  - In de immunogeniciteitsstudies waren de ongewenste effecten met de aangepaste vaccins gelijkaardig aan deze met de originele vaccins. Het gaat hier over de ongewenste effecten op korte termijn, uit studies met een beperkt aantal patiënten.

### Commentaar van het BCFI

- Voor de COVID-19-booster-vaccinatiecampagne in de herfst zullen de hier aangekondigde bivalente COVID-19 vaccins worden gebruikt. Bij gebruik op grote schaal is het belangrijk gegevens over klinische werkzaamheid en over ongewenste effecten te verzamelen.
  - Qua werkzaamheid is het belangrijk op te volgen of de aangepaste vaccins bescherming bieden tegen morbiditeit en mortaliteit door de huidig circulerende varianten [op dit ogenblik vooral Omicron BA.5 (Sciensano > *Wekelijks epidemiologisch bulletin van 26/08/22*)] en eventuele nieuwe varianten die opduiken in de toekomst. Een immunorespons tegen de Omicron BA.4/BA.5-subvariant werd gezien met de aangepaste vaccins, maar deze was lager dan tegen de Omicron BA.1-subvariant<sup>4</sup> : wat dit betekent qua klinische bescherming is niet geweten.
  - Qua ongewenste effecten is het belangrijk zeldzame ongewenste effecten (meer bepaald myocarditis en pericarditis) te monitoren [zie *Folia september 2022* in verband met huidige kennis over het risico van myocarditis en pericarditis na een mRNA-COVID-19-vaccin].
- Nog andere aangepaste vaccins (gericht tegen het originele coronavirus + de Omicron BA.4/BA.5-subvarianten) worden op dit ogenblik beoordeeld door het EMA.<sup>1</sup> De Amerikaanse FDA vergunde recent reeds de aangepaste vaccins van Pfizer en Moderna tegen het originele coronavirus + de Omicron BA.4/BA.5-subvarianten. De FDA vergunde deze vaccins op basis van de klinische gegevens met het oorspronkelijke vaccin, immunogeniciteitsgegevens met het bivalente vaccin tegen het originele virus + de Omicron BA.1-subvariant, en preklinische gegevens met het bivalent vaccin tegen het originele virus + Omicron BA.4/5-subvarianten (FDA, 31/08/22).

## Bronnen

1. EMA. First adapted COVID-19 booster vaccines recommended for approval in the EU News (01/09/22).
2. EPAR Comirnaty®. Zie ook SKP (blz. 67 en volgende) (laatst geraadpleegd op 12/09/22).
3. EPAR Spikevax®. Zie ook SKP (Engelstalig, blz. 22 en volgende) (laatst geraadpleegd op 12/09/22).
4. GOV.UK. The Green Book. COVID-19: the green book, chapter 14a (last updated: 05/09/22)

Goed om te weten

## COVID-19: herfstcampagne voor tweede booster tegen COVID-19: prioritaire doelgroepen en praktische info

Op 12 september is de herfstcampagne gestart voor een **tweede boostervaccinatie tegen COVID-19**. De bivalente vaccins gericht tegen het originele virus + Omicron BA.1 worden gebruikt : Comirnaty Original/Omicron BA.1® (Pfizer) en Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.1® (Moderna) . We verwijzen naar ons Goed om te weten-bericht van 12/09/22 voor een korte bespreking van deze bivalente vaccins. **[Nota.** Een tweede bivalent vaccin, gericht tegen het originele + Omicron BA.4/5, is recent vergund op Europees niveau (EMA, 12/09/22): COVID-19 vaccine Comirnaty Original/Omicron BA.4-5® (Pfizer). Dit vaccin is op dit ogenblik niet beschikbaar in België (communicatie met FAGG, situatie op 19/09/22).]

De tweede booster is in eerste instantie gericht op een aantal risicogroepen.

De **Hoge Gezondheidsraad** beveelt in haar advies van juli 2022 (Advies 9724, 06/07/22) een tweede booster prioritair aan voor:

1. personen met verhoogd risico van ernstige ziekte of overlijden door COVID-19: personen  $\geq$  65 jaar, personen die in een instelling verblijven, personen met immuundepressie, personen met comorbiditeit (bv. chronische long en hartziekten, diabetes), zwangere vrouwen,
2. voor alle personen werkzaam in de zorgsector,
3. voor personen die onder hetzelfde dak wonen als een persoon beschreven in punt 1 (cocoonvaccinatie).

De HGR beveelt een interval aan van minimum 3 maanden en idealiter van 6 maanden tussen de eerste booster en de tweede booster.

Naar aanleiding van vragen bij het BCFI, geven we hier **praktische informatie en nuttige links** over de herfstcampagne voor de tweede booster.

### • Vlaanderen

- De boostervaccinaties gebeuren allemaal via de **vaccinatiecentra**.
- **Doelgroepen. Prioritair** personen  $\geq$  65 jaar, bewoners van woonzorgcentra, personen met een immuunstoornis (vanaf leeftijd 12 jaar) en het zorgpersoneel (met inbegrip van minderjarige stagairs in de zorg). **Vervolgens** alle personen van 18 tot 59, in dalende leeftijd. Binnen deze groep van 18-59-jarigen beveelt het Agentschap Zorg en Gezondheid vaccinatie sterk aan bij zwangere vrouwen, huisgenoten van kwetsbare groepen en personen met risicofactoren zoals obesitas en andere onderliggende aandoeningen.
- **Meer informatie** via [laetjevacineren.be](https://laetjevacineren.be) (COVID-19).

### • Brussel en Wallonië

- De boostervaccinaties kunnen gebeuren in een **vaccinatiecentrum**, in **bepaalde "maison médicales" / "centres médicales"**, in **huisartspraktijken die hiervoor geopteerd hebben** en in **bepaalde apotheken**: zie **coronavirus.brussels (où se faire vacciner à Bruxelles)** (Brussel) of **jemevaccine.be (lieux et horaires de vaccination)** (Wallonië) om te weten waar vaccinatie kan gebeuren. Onder toezicht van een arts kunnen ook verpleegkundigen vaccineren, evenals vroedkundigen die gediplomeerd zijn vóór 01/10/2018.
- **Apothekers** kunnen enkel vaccineren onder bepaalde voorwaarden, o.a. na volgen van een opleiding (vaccinatie en reanimatie) en na goedkeuring door de regionale gezondheidsinstantie AVIQ.
- **Doelgroepen. Prioritair** personen  $\geq$  65 jaar, bewoners van woonzorgcentra, zorgpersoneel en personen vanaf 18 jaar met immuundepressie. Ook zwangere vrouwen worden sterk aangemoedigd voor een boostervaccinatie. **Vervolgens** personen van 50 tot en met 64 jaar, in dalende leeftijd. Personen van 18 tot 49 jaar ontvangen geen uitnodiging, maar kunnen zich op eigen initiatief inschrijven voor vaccinatie via het QVAX-systeem. Binnen de groep van 18-64-jarigen worden met name personen met risicofactoren zoals obesitas en andere onderliggende aandoeningen

aangemoedigd om zich te laten vaccineren.

– **Meer informatie** via :

- **Wallonië** : AVIQ : Vaccination COVID-19 : informations à destinations des professionnels, apb.be (Wallonie, FAQ campagne de vaccination automnale en région Wallonne, 16/09/22), apb.be (Wallonie, vaccination en pharmacie, 10/06/22).
- **Brussel**: Coronavirus.brussels (vaccination Covid-19), apb.be (Bruxelles, vaccination dans l'officine à Bruxelles, 18/03/22).

## Recente informatie september 2022: nieuwigheden, stopzettingen en onderbrekingen van commercialisatie, andere wijzigingen

### Nieuwigheden in de eerste lijn

- clindamycine ovules
- aangepaste mRNA-COVID-19-vaccins tegen Omicron BA.1
- hooggedoseerd influenzavaccin

### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- bimekizumab
- ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor
- meropenem + vaborbactam

### Stopzettingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)

- piracetam injecteerbaar

### Andere wijzigingen

- Gewijzigde terugbetaling: atorvastatine + ezetimibe
- Medische noodprogramma's en programma's voor gebruik in schrijnende gevallen

▼: 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).

▼ : geneesmiddelen waarvoor bijkomende "risicobeperkende activiteiten" (*Risk Minimization Activities*: RMA) werden opgelegd door de overheid die de vergunning voor het in de handel brengen toekent (zie Folia van maart 2015), zoals educatief materiaal of brochures.

De recente informatie van de maand september 2022 houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 30 augustus 2022. De wijzigingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van de maand oktober opgenomen.

### Nieuwigheden in de eerste lijn

#### clindamycine ovules (Yenlip®)

**Clindamycine** wordt nu gecommmercialiseerd als **ovules voor intravaginale toediening (Yenlip®**, hoofdstuk 6.1.2). Het heeft als indicatie de behandeling van **bacteriële vaginose** (synthese van de SKP). Clindamycine bestond reeds als vaginale crème.

Het veiligheidsprofiel is hetzelfde als dat van clindamycine crème.

#### Commentaar van het BCFI :

Volgens BAPCOC zijn metronidazol via vaginale of orale weg en clindamycine via vaginale weg gelijkwaardige opties in geval van bacteriële vaginose (BAPCOC vermeldt momenteel clindamycine enkel als crème). Clindamycine, als ovules of crème, wordt **niet terugbetaald** en is **veel duurder** dan metronidazol via orale of vaginale weg.

**Dosering:** 1 ovule via vaginale weg bij het slapengaan gedurende 3 dagen

**Kostprijs:** 25,97€ voor een behandeling van 3 dagen (dezelfde kostprijs als 7 dagen behandeling met vaginale crème)

#### aangepaste mRNA-COVID-19-vaccins tegen Omicron BA.1 (Comirnaty Original/Omicron BA.1®▼ en Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.1®▼)

**Aangepaste vaccins tegen COVID-19** van Pfizer (**Comirnaty Original/Omicron BA.1®▼**, hoofdstuk 12.1.1.15.) en van Moderna (**Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.1®▼**, hoofdstuk 12.1.1.15.) werden op 1 september vergund bij het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA).<sup>2-4</sup> Deze aangepaste vaccins zijn « **bivalent** »: ze bevatten mRNA dat codeert voor het Spike-eiwit van het **originele SARS-CoV-2-virus**, en mRNA dat codeert voor het Spike-eiwit van de **Omicron BA.1-**

subvariant. Beide aangepaste vaccins hebben als indicatie het **gebruik als booster dosis** (na primovaccinatie tegen COVID-19) vanaf de leeftijd van 12 jaar, met een interval van minstens drie maanden na de laatste dosis van een COVID-19-vaccin (synthese van de SKP).<sup>2-4</sup>

Deze aangepaste vaccins geven een **grotere immuunrespons tegen de Omicron BA.1-variant** dan de originele vaccins. Bij gebruik op grote schaal als booster dosis is **monitoring van de klinische werkzaamheid** (bescherming tegen morbiditeit en mortaliteit door de huidig circulerende varianten) en de **veiligheid** (vooral myocarditis en pericarditis) aangewezen. Voor meer informatie, zie Goed om te weten-bericht van 12 september 2022.

### hooggedoseerd influenzavaccin (Efluelda®▼)

Een **quadrivalent hooggedoseerd influenzavaccin** (met 60 µg antigeen van elke griepstam, **Efluelda®**, hoofdstuk 12.1.1.5.1) wordt voor het seizoen 2022-2023 gecommmercialiseerd. Het heeft als indicatie de immunisatie bij volwassenen van 60 jaar en ouder voor de **preventie van griep** (synthese van de SKP).

Dit vaccin werd besproken in de Folia van maart 2022.

Het is niet bewezen dat het hooggedoseerde vaccin betere bescherming biedt tegen de ernstige complicaties van griep dan de standaardgedoseerde vaccins. De gebruikelijke lokale en systemische ongewenste effecten treden iets frequenter op dan met de standaardgedoseerde vaccins.<sup>5</sup>

De **Hoge Gezondheidsraad** geeft in zijn advies voor seizoen 2022-2023, **geen voorkeur voor een bepaald vaccin**. Zie ook het advies van het BCFI over de influenzavaccins van het griepseizoen 2022-2023.

Het hooggedoseerde vaccin is **duurder** dan de standaardgedoseerde vaccins, zowel voor de maatschappij als voor de patiënt. Het wordt enkel terugbetaald indien voorgeschreven door een arts voor personen ouder dan 65 jaar die in de residentiële zorg of in een andere vorm van instelling verblijven. Het wordt niet terugbetaald indien het door een apotheker wordt voorgeschreven.

Als de arts op stofnaam "influenzavaccin" voorschrijft, mag de apotheker slechts een standaardgedoseerd vaccin afleveren.

**Dosering:** 1 injectie in de deltaspier

**Kostprijs:** 43,43€, terugbetaald in b !

### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

#### bimekizumab (Bimzelx®▼)

**Bimekizumab (Bimzelx®▼**, hoofdstuk 12.3.2.2.7) is, net als brodalumab, ixekizumab en secukinumab, een interleukine-17-inhibitor (IL-17). Allen inhiberen zij IL-17A, en bimekizumab inhibeert ook IL-17F. Het heeft als indicatie de behandeling van **matige tot ernstige plaque-psoriasis** bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische therapie (synthese van de SKP). Het wordt subcutaan toegediend.

Het veiligheidsprofiel is dat van de IL-17-inhibitoren.

#### **Commentaar van het BCFI**

Bimekizumab is een **bijkomende optie** voor de systemische behandeling van volwassenen met psoriasis die niet reageert op de klassieke topische en systemische behandelingen. Het lijkt **werkzamer dan bepaalde behandelingen** met TNF- of interleukine-inhibitoren. Net als deze immunomodulatoren houdt het een risico in van **potentieel ernstige ongewenste effecten**: allergische reacties, infecties, vermoeden van maligne tumoren, met daarnaast mogelijke cardiovasculaire ongewenste effecten.

**Dosis:** 2 SC injecties van 160 mg/ml elke 4 weken gedurende 16 weken, daarna elke 8 weken

**Kostprijs:** 1859,61€ voor 2 injecties van 160 mg/ml, terugbetaald in b !

### ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor (Kaftrio®▼)

**De associatie ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor (Kaftrio® ▼**, hoofdstuk 20.3, weesgeneesmiddel, aflevering in het ziekenhuis), in combinatie met ivacaftor, heeft als indicatie de behandeling van **mucoviscidose** bij patiënten van 6 jaar en ouder die ten minste één F508del-mutatie in het *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR)-gen hebben (synthese van de SKP). De F508del-mutatie van het CFTR-gen is aanwezig bij ongeveer 90% van de patiënten met mucoviscidose. Ivacaftor was reeds gecommmercialiseerd als monotherapie en in combinatie met tezacaftor of lumacaftor. Elexacaftor is een nieuw werkzaam bestanddeel dat het CFTR-eiwit « corrigeert » (net als tezacaftor en lumacaftor).

Voor meer informatie over mucoviscidose en de geneesmiddelen die gebruikt worden als basisbehandeling gericht tegen het CFTR-eiwit naargelang van het genetisch profiel, zie het artikel ivacaftor « 5 jaar later » in de Folia van juli 2020.

Het veiligheidsprofiel stemt overeen met dat van de bitherapie ivacaftor + tezacaftor.

#### Commentaar van het BCFI

De tritherapie ivacaftor + elexacaftor + tezacaftor is **werkzaam** op de klinische eindpunten en verruimt het behandelingspectrum voor een groot aantal patiënten met mucoviscidose. Het betreft echter nog steeds **gegevens op korte termijn**. De werkzaamheid en het veiligheidsprofiel op langere termijn moeten nog nader bepaald worden.

**Dosering:** dosering in functie van leeftijd en gewicht (zie de SKP), in één dosis 's morgens, met een vetrijke maaltijd

**Kostprijs:** 10 408€ voor 56 tabletten, terugbetaald in a !

### meropenem + vaborbactam (Vaborem®▼🔴)

**De associatie meropenem + vaborbactam (Vaborem®▼🔴**, hoofdstuk 11.1.1.3, hospitaalgebruik) heeft als indicatie de intraveneuze behandeling van gecompliceerde urineweginfecties, gecompliceerde intra-abdominale infecties en nosocomiale pneumonie bij volwassenen (synthese van de SKP). Meropenem is een carbapenem dat al gebruikt wordt in monotherapie, en vaborbactam is een carbapenemase-inhibitor klasse A en C.

Het spectrum en het veiligheidsprofiel zijn die van de carbapenems.<sup>14</sup>

Om het risico van ontstaan van resistentie te beperken, wordt de associatie meropenem + vaborbactam in bepaalde bronnen voorgesteld als **laatste redmiddel** in geval van ernstige infectie door een carbapenemresistente bacterie, na uitvoering van een antibiogram.<sup>15-17</sup>

**Kostprijs:** 398€ voor 6 flacons, terugbetaald in b

### 🔴 Stopzettingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)


Worden in deze rubriek vermeld

- de stopzettingen van commercialisatie
- de onderbrekingen van commercialisatie (verwachte duur langer dan één jaar)

De tijdelijke onderbrekingen worden hier niet opgenomen, zij worden in het repertorium met dit teken aangeduid : ■

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

### piracetam opl. IV inj. (Nootropil® )

Piracetam als oplossing voor intraveneuze injectie (Nootropil® ) is uit de markt genomen. Alleen de orale vorm blijft beschikbaar. Het is niet bewezen dat piracetam een klinisch relevant effect heeft (zie hoofdstuk 1.10.).

## Andere wijzigingen

### Gewijzigde terugbetaling

#### *atorvastatine + ezetimibe (Atozet®)*


Zoals al het geval is voor de andere associaties op basis van een statine en ezetimibe, is **deterugbetaling in categorie « b » van de associatie van atorvastatine en ezetimibe (Atozet®) niet langer onderworpen aan het akkoord van de adviserend arts.**

Een akkoord is wel vereist voor de terugbetaling in categorie « a » in geval van familiale hypercholesterolemie.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het mogelijke voordeel van de toevoeging van ezetimibe aan atorvastatine voor de preventie van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit [zie 1.12.10].

### Medische noodprogramma's en programma's voor gebruik in schrijnende gevallen

Voor meer informatie over deze programma's, zie Folia van december 2019.

- Tralokinumab (Adtralza® ) werd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) goedgekeurd in het kader van het medisch noodprogramma (*medical need*).
- Teclistamab, nog niet gecommmercialiseerd, werd goedgekeurd in het kader van het programma voor gebruik in schrijnende gevallen (*compassionate use*).
- Informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming zijn te vinden op de website van het FAGG: tralokinumab, teclistamab.

## Bronnen

Naast de algemene bronnen die het BCFI systematisch raadpleegt (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), voor de redactie van de Goed om te weten "Recente Informatie", worden volgende bronnen geraadpleegd: SKP en evaluatiedossier van het EMA (EPAR) van het product, The Medical Letter, NEJM Journal Watch, de Bulletins d'Information de Pharmacologie.

## Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, laatst geraadpleegd op 1 september 2022
- Martindale, The Complete Drug Reference, laatst geraadpleegd op 1 september 2022
- Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. <https://www.lareb.nl/mvm-kennis>. Laatst geraadpleegd op 1 september 2022

## Specifieke bronnen



- 1 Yenlip®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 2 EMA. First adapted COVID-19 booster vaccines recommended for approval in the EU News (01/09/22)
- 3 EPAR Comirnaty®. Voir aussi RCP (en anglais, p. 65 et suivantes)(versie van 06/09/22)
- 4 EPAR Spikevax®. Voir aussi RCP (en anglais, p. 22 et suivantes)(versie van 06/09/22)
- 5 Efluelda®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 6 Bimekizumab. Aust Prescr 2022;45:132–3. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2022.038>
- 7 Bimekizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. Technology appraisal guidance . Published: 1 September 2021  
[www.nice.org.uk/guidance/ta723](http://www.nice.org.uk/guidance/ta723)
- 8 Bimzelx®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 9 Ivacaftor + tézacaftor + élexacaftor (Kaftrio®) et mucoviscidose avec au moins une mutation deltaF508. Moins de symptômes respiratoires à court terme. Rev Prescrire 2021 ; 41 (458) : 885-889
- 10 Aust Prescr 2021;44:137–8. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2021.031>
- 11 Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (Trikafta) for Cystic Fibrosis. Med Lett Drugs Ther. 2020 Jan 13;62(1589):5-7
- 12 Elexacaftor Added to Current Therapies Provides Benefit for Most Patients with Cystic Fibrosis. F. Bruder Stapleton, MD, reviewing Middleton PG et al. N Engl J Med 2019 Oct 31 Heijerman HGM et al. Lancet 2019 Oct 31. NEJM November 5, 2019
- 13 Kaftrio®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 14 Vaborem®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 15 Méropénem + vaborbactam - Vaborem°. Infections graves : un recours en cas de résistance aux carbapénèmes. Rev Prescrire 2020 ; 40 (443) : 648-650
- 16 Meropenem/Vaborbactam (Vabomere) for Complicated Urinary Tract Infection (Méropénem/vaborbactame (Vabomere) contre les infections urinaires compliquées). Med Lett Drugs Ther. 2018 Jun 18;60(1549):103-5
- 17 Antimicrobial prescribing: meropenem with vaborbactam. Evidence summary Published: 20 November 2019.  
[www.nice.org.uk/guidance/es21](http://www.nice.org.uk/guidance/es21)

## Colofon

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

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

### Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

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

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.