

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JANUARI 2025

### NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

#### Stopzettingen van commercialisatie

- cetrimide (Aseptiderm®)
- darvadstrocel (Alofisel®)
- exenatide (Bydureon®)
- flunarizine (Sibelium®)
- flutamide (Flutamide EG)
- isoconazol crème (Travogen®)
- itraconazol siroop (Sporanox®)
- lidocaïne + tetracaïne crème (Pliaglis®)
- nordazepam (Calmday®)

### GENEESMIDDELENBEWAKING

#### Olmesartan: een rappel van het risico van ernstige enteropathie

Het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking ontving recent twee nieuwe meldingen van ernstige diarree bij patiënten die reeds meerdere jaren behandeld werden met olmesartan. Na stoppen van olmesartan verbeterden of verdwenen de symptomen.


## Nieuwigheden geneesmiddelen januari 2025


### Stopzettingen van commercialisatie

- cetrimide (Alofisel®)
- darvadstrocel (Alofisel®)
- exenatide (Bydureon®)
- flunarizine (Sibelium®)
- flutamide (Flutamide EG)
- isoconazol crème (Travogen®)
- itraconazol siroop (Sporanox®)
- lidocaïne + tetracaïne crème (Pliaglis®)
- nordazepam (Calmday®)

▼: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (onder andere geneesmiddelen die een nieuwe werkzame stof bevatten, biologische geneesmiddelen).

▽: geneesmiddelen waarvoor de autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen afgeeft aanvullende procedures voor risicobeperking (*Risk Minimization Activities: RMA*) heeft opgelegd (zie Folia maart 2015), zoals educatief materiaal of brochures.

 contra-indicatie of dosisverlaging in het geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 en 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

 contra-indicatie of dosisverlaging reeds bij matige nierinsufficiëntie (dus vanaf creatinineklaring van 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of lager), of bij nierinsufficiëntie zonder verdere vermelding van de ernst.

Voor de nieuwigheden geneesmiddelen van deze maand houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 3 januari 2025 op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van februari.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 23 januari 2025 aangepast.

### Stopzettingen van commercialisatie

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

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

#### **cetrimide (Aseptiderm®)**

Cetrimide (Aseptiderm®) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Volgens de SKP had het als indicaties de reiniging en ontsmetting van de huid bij kleine wondjes en de reiniging en ontsmetting van kleine instrumenten. Cetrimide is nog beschikbaar in associatie met chloorhexidine (Hospaq®). Antiseptische associaties hebben geen bewezen voordelen en er is een groter risico op reacties en toxiciteit.

Andere antiseptica zijn beschikbaar, zie 15.1.1. Antiseptica – desinfectantia.

#### **darvadstrocel (Alofisel®)**

Darvadstrocel (Alofisel®), dat onbeschikbaar is sinds april 2024, zal niet meer gecommmercialiseerd worden. Na een evaluatie door het EMA (European Medicines Agency) werd beslist dat het klinische voordeel ervan niet langer voldoende aangetoond is om het te blijven gebruiken. Darvadstrocel had als indicatie de behandeling van complexe perianale fistels bij patiënten met de ziekte van Crohn.

#### **exenatide (Bydureon®)**

Exenatide (Bydureon®) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Exenatide is een GLP-1-analoog met als

indicatie type 2-diabetes (synthese van de SKP). Andere GLP-1-analogen voor wekelijkse toediening zijn beschikbaar als alternatief, zie 5.1.6. GLP-1-analogen (incretinemimetica).

### flunarizine (Sibelium®)

Flunarizine (Sibelium®) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Volgens de SKP had flunarizine als indicatie profylaxe van migraine bij kinderen (> 6 jaar) en volwassenen wanneer de andere profylactische behandelingen niet werkten. Het had ook de behandeling van vestibulaire vertigo bij volwassenen als indicatie.

Wat de **profylaxe van migraine** betreft, was het gebruik van flunarizine erg zwak onderbouwd. De Belgische richtlijn Migraine stelt metoprolol en propranolol voor als eerste keuze. Indien bèta-blokkers niet werken, kan topiramaat worden overwogen. Ook amitriptyline heeft deze indicatie in de SKP. Valproïnezuur bleek eveneens effectief, maar profylaxe van migraine staat niet vermeld in de SKP, zie 10.9.2. Profylactische middelen.

Bij kinderen toont het merendeel van de studies geen superioriteit van profylactische middelen ten opzichte van placebo aan. Het is evenmin duidelijk welk profylactisch middel een betere therapeutische respons geeft bij kinderen.

Wat de **behandeling van vertigo** bij volwassenen betreft, heeft de associatie van cinnarizine + dimenhydrinaat (Arlevertan®) deze indicatie in de SKP. Het gebruik van cinnarizine is echter gebaseerd op beperkte gegevens. Het eventuele voordeel moet worden afgewogen tegen de mogelijke ongewenste effecten, zie 17.2.2. Vertigo (draaiduizeligheid).

### flutamide (Flutamide EG)

Flutamide EG wordt niet meer gecommmercialiseerd. Er bestaat geen specialiteit meer op basis van flutamide, een anti-androgeen met als indicatie de behandeling van vergevorderde prostaatcarcinomen (synthese van de SKP). Andere anti-androgenen zijn beschikbaar, zie 13.5.4. Anti-androgenen.

### isoconazol crème (Travogen®)

Isoconazol crème (Travogen®) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Het is een antimycoticum dat volgens BAPCOC geïndiceerd is bij candida-infecties en bij dermatofyten.

BAPCOC vermeldt dat er op het vlak van de werkzaamheid geen verschil is tussen de lokale azoolderivaten. Er zijn dan ook andere antimycotische crèmes op basis van azoolderivaten beschikbaar als alternatief, zie 15.1.3. Antimycotica.

Voor infecties met dermatofyten stelt BAPCOC ook terbinafine 1% voor als keuze. Dat zou eveneens een alternatief kunnen zijn voor Travogen®, zie 11.5.3.10.2. Antimicrobiële behandeling.

### itraconazol siroop (Sporanox®)

Itraconazol in de vorm van siroop wordt niet meer gecommmercialiseerd. Volgens BAPCOC is itraconazol geïndiceerd voor de behandeling van **mycosen van de vingernagels** bij volwassenen en kinderen (*off label*-gebruik bij kinderen). Het is ook geïndiceerd voor de behandeling van **infecties met dermatofyten** indien de lokale behandeling niet werkzaam is.

Itraconazol blijft beschikbaar in de vorm van harde capsules. Als er alternatieven voor itraconazol nodig zijn, stelt BAPCOC voor om lokaal ciclopirox te gebruiken voor de behandeling van mycosen van de vingernagels (een minder effectief alternatief) en oraal terbinafine voor de behandeling van infecties met dermatofyten, zie 11.5.3.12.2. Antimicrobiële behandeling en 11.5.3.10.2. Antimicrobiële behandeling.

### lidocaïne + tetracaïne crème (Pliaglis®)

De associatie van lidocaïne en tetracaïne in de vorm van een crème (Pliaglis®) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Ze had als indicatie lokale anesthesie van de huid voorafgaand aan een

dermatologische ingreep bij volwassenen (synthese van de SKP). Deze associatie wordt ook gecommmercialiseerd in de vorm van pleisters (Rapydan®), maar deze zijn tijdelijk onbeschikbaar tot maart 2025.

Er zijn andere specialiteiten op basis van lokale anesthetica voor de huid en slijmvliezen beschikbaar, maar deze zijn lager gedoseerd, zie 18.2. Lokale anesthesie.

### **nordazepam (Calmday®)**

Nordazepam (Calmday®) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Het had als indicatie de behandeling van angsttoestanden.

Nordazepam is een langwerkend benzodiazepine. Andere langwerkende benzodiazepines zijn beschikbaar, zie 10.1.1. Benzodiazepines. Voor meer informatie over het gebruik van benzodiazepines bij angststoornissen, zie 10.1. Hypnotica, sedativa, anxiolytica.

### **Bronnen**

Naast de algemene bronnen die systematisch geraadpleegd worden door het BCFI (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), werden de volgende bronnen geraadpleegd voor het opstellen van de artikelen 'Nieuwe geneesmiddelen': SKP en evaluatiedossier van het EMA (EPAR) van het product, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

## Olmesartan: een rappel van het risico van ernstige enteropathie

Het risico van **ernstige enteropathie (severe sprue-like enteropathy) door olmesartan** werd reeds besproken in de Folia van februari 2014. Het gaat om een zeldzaam ongewenst effect. Specifiek er aan is dat de enteropathie maanden tot zelfs jaren na starten van olmesartan kan optreden. De enteropathie wordt gekenmerkt door ernstige diarree met belangrijk gewichtsverlies en door villieuze atrofie bij biopsie.

We willen herinneren aan dit risico naar aanleiding van **twee nieuwe recente meldingen bij het Centrum Voor Geneesmiddelenbewaking**.

- **Eerste melding:** man (leeftijd onbekend) die 3 jaar na starten van de associatie olmesartan + amlodipine + hydrochloorthiazide, ernstige diarree ontwikkelde. De patiënt verloor 14 kg lichaamsgewicht. Na stoppen van de associatie trad volledig herstel op.
- **Tweede melding:** vrouw van 65 jaar die ongeveer 4 jaar na starten van de associatie olmesartan + amlodipine, ernstige diarree ontwikkelde. Vijf weken na stoppen van de associatie was de patiënte herstellende. Biopsie toonde microscopische lymfocyttaire colitis.

### Wat doen wanneer ernstige intestinale stoornissen optreden bij een patiënt behandeld met olmesartan?

Denk aan olmesartan als mogelijke oorzaak en overweeg olmesartan te stoppen en over te schakelen op een andere molecule. Er zijn op dit ogenblik geen aanwijzingen dat de andere sartanen dergelijke enteropathie veroorzaken. Bij gebruik van combinatiepreparaten bij hypertensie, denk ook aan de aanwezigheid van olmesartan in het preparaat.

### Commentaar van het BCFI

Olmesartan heeft als enige indicatie in de SKP de behandeling van hypertensie. Er is geen bewijs dat olmesartan werkzamer is dan de andere sartanen op eender welk eindpunt. Het gaat wel gepaard met een risico van ernstige enteropathie en van auto-immune hepatitis<sup>2</sup>. Deze risico's zijn niet beschreven met de andere sartanen. Ons zusterblad "La Revue Prescrire" neemt olmesartan om die redenen op in haar lijst van "médicaments à écarter"<sup>1</sup>.

### Specifieke bronnen

<sup>1</sup> Pour mieux soigner, des médicaments à écarter. Bilan 2025. La Revue Prescrire 2024;44 (494):931-45 (december 2024)

<sup>2</sup> Olmésartan et hépatites auto-immunes : un maintien injustifié sur le marché. La Revue Prescrire 2022;42(465):506

### Specialiteitsnamen

- Olmesartan: Belsar®, Olmesartan, Olmetec® (zie Repertorium)
- Olmesartan + hydrochlorothiazide: zie Repertorium
- Olmesartan + amlodipine: zie Repertorium
- Olmesartan + amlodipine + hydrochlorothiazide: zie Repertorium

## 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.