

# Folia

## Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift  
Maart 2015  
Volume 42  
Nummer 3

---

Risico van valproïnezuur en  
andere anti-epileptica tijdens de  
zwangerschap

> **blz. 19**

---

Recente informatie februari 2015:  
umedidinium + vilanterol

> **blz. 23**

---

Goed om te weten

- Mogelijk bevoorradingstekort van  
de hepatitis A-vaccins Havrix® en  
Havrix Junior®

> **blz. 24**

- Positief advies van het EMA voor  
het gebruik van liraglutide bij  
obesitas

> **blz. 24**

---

Het Gecommentarieerd  
Geneesmiddelenrepertorium  
editie 2015

> **blz. 25**

---

Geneesmiddelenbewaking:  
bijkomende documenten  
betreffende het goede gebruik van  
geneesmiddelen op de FAGG-website

> **blz. 27**

## DEZE MAAND IN DE FOLIA

Geneesmiddelen tijdens de zwangerschap gebruiken is nooit vanzelfsprekend. In sommige gevallen is de indicatie bij een zwangere vrouw van die aard dat toch een geneesmiddel moet worden gekozen, zelfs al is er een gekend of vermoed teratogeen risico. Dit is bijvoorbeeld het geval bij de vrouw die lijdt aan epilepsie. Het maken van de beste keuze bij epilepsie wordt bemoeilijkt omdat er voor vele geneesmiddelen onvoldoende betrouwbare gegevens over het teratogene risico te vinden zijn, en het is daarenboven moeilijk om de weinige gegevens goed te interpreteren. In deze Folia wordt daarom een poging gedaan om te helpen bij het maken van de keuze voor de patiënte met epilepsie die zwanger is of het wenst te worden.

Of het nu gaat om het kwijtraken van overtollige kilo's om beter aan het schoonheidsideaal te voldoen, of om het kwijtraken van overtollige kilo's die de gezondheid echt bedreigen, het is de droom van zovelen om eenvoudig, dankzij een pilletje, gewicht te verliezen. Liraglutide, reeds op de Belgische markt voor de behandeling van type 2-diabetes, wordt nu ook, aan een hogere dosis en onder specifieke voorwaarden, voorgesteld voor de aanpak van overgewicht en obesitas. Dit kreeg uiteraard heel wat aandacht in de lekenpers. Toch is de plaats van liraglutide bij de aanpak van obesitas beperkt, net zoals van de andere geneesmiddelen die voor deze indicatie reeds op de markt zijn. U vindt hierover meer details in deze Folia.

### BEZOEK ONZE WEBSITE [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be) of [www.cbip.be](http://www.cbip.be)

#### CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

##### Redactioneel

(betreffende de inhoud van de publicaties van het BCFI)

BCFI

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

E-mail: [redactie@bcfi.be](mailto:redactie@bcfi.be)

##### Administratief en technisch

BCFI

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

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

E-mailadressen:

**specialiteiten@bcfi.be** (betreffende de specialiteiten in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium)

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

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

#### REDACTIERAAD

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

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

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

Verantwoordelijke uitgever:  
T. CHRISTIAENS  
Nekkersberglaan 31  
9000 Gent

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

## RISICO VAN VALPROÏNEZUUR EN ANDERE ANTI-EPILEPTICA TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

Bij toediening tijdens de zwangerschap is er voor vele anti-epileptica een teratogeen risico, maar vaak is het bij vrouwen met epilepsie niet mogelijk om het anti-epilepticum te stoppen tijdens de zwangerschap. Slechts voor valproïnezuur, carbamazepine, lamotrigine, fenytoïne en fenobarbital zijn er voldoende gegevens om een duidelijk zicht te hebben op hun teratogene risico. De meeste gegevens tonen op consistente wijze dat valproïnezuur, meer dan andere anti-epileptica, het risico van congenitale afwijkingen verhoogt, en dat het bij kinderen die in utero zijn blootgesteld, het cognitieve functioneren negatief kan beïnvloeden en het risico van gedragsstoornissen kan verhogen. Voor de nieuwere anti-epileptica zijn meer gegevens nodig om een duidelijk zicht te hebben op hun teratogene risico. Bij vrouwen op anti-epileptica in de vruchtbare leeftijd zonder zwangerschapswens is doeltreffende anticonceptie aangewezen, met aandacht voor de mogelijke interacties. Bij vrouwen op anti-epileptica in de vruchtbare leeftijd met zwangerschapswens is evaluatie van de behandeling, in overleg met de vrouw en liefst lang genoeg vóór de conceptie, belangrijk. Bij zwangere vrouwen met epilepsie bij wie de behandeling wordt voortgezet, dient waar mogelijk te worden gekozen voor één enkel anti-epilepticum aan de laagst mogelijke dosis; valproïnezuur dient enkel gebruikt te worden wanneer andere behandelingen niet doeltreffend zijn of niet verdragen worden.

De uitkomst van de zwangerschap bij vrouwen met epilepsie, al dan niet behandeld, is minder gunstig dan in de algemene populatie. Er is een verhoogde incidentie van doodgeboorte, miskraam, vroeggeboorte, laag geboortegewicht en congenitale afwijkingen. De factoren verantwoordelijk voor deze ongunstigere uitkomst zijn complex, en betreffen mogelijk de aandoening zelf, de frequentie van epilepsie-aanvallen tijdens de zwangerschap, socio-economische factoren en, waarschijnlijk als belangrijkste factor, de anti-epileptica. Voor vele anti-epileptica bestaat er inderdaad een risico van teratogeniteit. Vaak echter mag men bij vrouwen met epilepsie de medicatie niet stoppen, en

moet het teratogene risico afgewogen worden tegenover het risico voor de foetus bij het optreden van epileptische aanvallen bij de moeder<sup>1</sup>. In dit artikel wordt, als aanvulling aan de Folia van april 2002 en december 2006, een update gegeven inzake de teratogeniteit van de anti-epileptica, met bijzondere aandacht voor valproïnezuur. In verband met de recente Europese herevaluatie van het risico van valproïnezuur tijdens de zwangerschap, zie Folia december 2014.

### **Beperkingen van de beschikbare gegevens**

De gegevens over gebruik van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap zijn

1 Hoewel een eenmalige veralgemeende aanval op zich in het algemeen geen klinische gevolgen heeft voor het kind, bestaat de mogelijkheid van trauma's ten gevolge van de aanval (vallen, accident... ). Daarenboven kan een convulsieve *status epilepticus* ernstige gevolgen hebben voor moeder en kind, met een foetale mortaliteit van 50%.

vooral afkomstig uit dierstudies en uit observationeel klinisch onderzoek (casuïstiek, cohortstudies, patiënt-controlestudies, zwangerschapsregisters<sup>2</sup>), met hun inherente methodologische beperkingen. Dierstudies geven inzicht in o.a. het mechanisme van toxiciteit, maar de resultaten zijn slechts zeer beperkt te extrapoleren naar de mens. In observationeel onderzoek zijn bias en verstoringe variabelen (o.a. familiale antecedenten van congenitale afwijkingen, type epilepsie, rook- en drinkgedrag, comorbiditeit) mogelijk, waardoor het moeilijk is te besluiten of er een causaal verband bestaat tussen een geneesmiddel en een teratogeen effect. Zwangerschapsregisters zijn zeker een belangrijke bron van informatie, maar ze hebben het nadeel dat er vaak geen controlegroep is en dat ze onderling moeilijk te vergelijken zijn door verschillen in methodologie, bv. qua rekrutering van de vrouwen, definiëring van “majeure congenitale afwijking”, of leeftijd van het kind waarop de afwijking wordt gediagnosticeerd.

### **Majeure congenitale afwijkingen**

- Er wordt aangenomen dat het basisrisico op een kind met een majeure congenitale afwijking, dus zonder inname van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap, 2 tot 4% van de levend geboren kinderen bedraagt, indien gemeten direct na de geboorte; dit percentage is hoger als men dit later berekent omdat sommige afwijkingen niet bij de geboorte kunnen worden vastgesteld.

- Of epilepsie op zich het risico van majeure congenitale afwijkingen verhoogt, is ondui-

delijk; als er een risico is, neemt men aan dat dit zeer gering is.

- Het risico van majeure congenitale afwijkingen bij vrouwen die anti-epileptica nemen, wordt geschat op 6 tot 12%. Afwijkingen geassocieerd met verschillende anti-epileptica zijn cardiale afwijkingen, neuraalbuisdefecten, urogenitale afwijkingen, craniofaciale afwijkingen en gespleten lip/gehemelte.

- Enkel voor valproïnezuur, carbamazepine, lamotrigine, fenytoïne en fenobarbital zijn de gegevens op dit ogenblik voldoende uitgebreid om een zicht te hebben op hun teratogene risico. De gegevens tonen op consistente wijze dat bij blootstelling in *utero* in het 1<sup>ste</sup> trimester van de zwangerschap, valproïnezuur waarschijnlijk meer dan andere anti-epileptica aanleiding geeft tot majeure congenitale afwijkingen. In zes studies, op basis van verschillende zwangerschapsregisters, werden volgende frequenties van majeure congenitale afwijkingen gevonden.

- Valproïnezuur: 5 tot 11%
- Fenobarbital: 6 tot 7%
- Fenytoïne: 3 tot 7%
- Carbamazepine: 2 tot 6%
- Lamotrigine: 2 tot 3%

- Het risico van majeure congenitale afwijkingen is waarschijnlijk dosisafhankelijk. Gegevens van het EURAP-zwangerschapsregister (zie voetnoot 2) over het risico van majeure congenitale afwijkingen met carbamazepine, lamotrigine, fenobarbital en valproïnezuur tonen het volgende.

- De frequentie van afwijkingen was het hoogst voor:

<sup>2</sup> Zwangerschapsregisters werden 10 à 20 jaar geleden opgestart met als doel grote aantallen zwangere vrouwen met epilepsie of zwangere vrouwen op anti-epileptica (omwille van epilepsie of andere indicaties) prospectief op te volgen over de uitkomst van de zwangerschap. Voorbeelden zijn de *UK Epilepsy and Pregnancy Register*, de *North American AED Pregnancy Register (NAAPR)*, de *European and International Registry of Antiepileptic drugs in Pregnancy (EURAP)*.

- valproïnezuur  $\geq$  700 mg p.d.
- fenobarbital  $\geq$  150 mg p.d.
- carbamazepine  $\geq$  1 g p.d.
- De frequentie van afwijkingen was het laagst was voor:
  - lamotrigine  $<$  300 mg p.d.
  - carbamazepine  $<$  400 mg p.d.

- In het algemeen kan gesteld worden dat voor de nieuwere anti-epileptica de gegevens te beperkt zijn om een gefundeerde uitspraak te doen over hun teratogene risico. Voor topiramaat wordt op basis van gegevens bij de mens een geringe toename van het risico van gespleten lip/gehemelte en hypospadië gesuggereerd. Levetiracetam wordt in sommige bronnen naar voren geschoven als veilig; de gegevens bij de mens tonen inderdaad geen toename van het risico van majeure congenitale afwijkingen, maar de gegevens zijn te beperkt om een goede inschatting te hebben van het risico en er zijn aanwijzingen van groeivertraging in utero.

- Behandeling met meer dan één anti-epilepticum (zeker bij associëren met valproïnezuur) verhoogt het risico van congenitale afwijkingen waarschijnlijk veel meer dan monotherapie.

### **Functionele afwijkingen en gedrags- en ontwikkelingsstoornissen**

- Terwijl de cruciale periode voor structurele congenitale afwijkingen ten gevolge van geneesmiddelen beperkt is tot het eerste zwangerschapstrimester, is de risicoperiode voor functionele afwijkingen en gedrags- en ontwikkelingsstoornissen min-

der duidelijk, en betreft deze mogelijk de ganse duur van de zwangerschap.

- Er zijn aanwijzingen dat blootstelling in *utero* aan bepaalde anti-epileptica een negatieve impact heeft op het cognitieve functioneren op lange termijn en op het ontstaan van gedragsstoornissen. Dit wordt vooral voor valproïnezuur, fenobarbital en fenytoïne gemeld, waarbij valproïnezuur het grootste risico lijkt te hebben.

- In een recente prospectieve studie<sup>3</sup> was op de leeftijd van 6 jaar, het IQ lager bij kinderen wiens moeder tijdens de zwangerschap valproïnezuur  $\geq$  1 g per dag had genomen dan bij kinderen wiens moeder tijdens de zwangerschap valproïnezuur  $<$  1 g per dag, lamotrigine, carbamazepine of fenytoïne had genomen: gemiddeld IQ 94 versus 104 tot 107 afhankelijk van het anti-epilepticum.

- In een andere recente studie werd een hogere incidentie van autismespectrumstoornis gevonden bij kinderen wiens moeder tijdens de zwangerschap valproïnezuur had genomen dan bij kinderen wiens moeder geen valproïnezuur had genomen<sup>4</sup>: 4,42 % versus 1,53 % (Relatief Risico of RR: 2,9; 95%-BI 1,7 tot 4,9). Voor autisme bedroegen deze cijfers 2,5 % versus 0,48 % (RR: 5,2; 95%-BI 2,7 tot 10). De studie toonde geen statistisch significante toename van het risico met de andere onderzochte anti-epileptica: carbamazepine, oxcarbazepine, lamotrigine, clonazepam.

Er dient te worden benadrukt dat de gegevens over een effect van anti-epileptica op het cognitieve functioneren en op het ont-

3 Niet-gecontroleerde studie bij 224 kinderen; moeders werden geïnccludeerd uit 25 epilepsiecentra in het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten.

4 De cohort betrof kinderen geboren in Denemarken tussen 1996 en 2006:  $\pm$  655.000 niet-blootgestelde kinderen en 508 kinderen blootgesteld aan valproïnezuur. Gemiddelde leeftijd van de kinderen op het einde van de follow-up: 8,8 jaar (range 4-14 jaar).

staan van gedragsstoornissen beperkt zijn, en dat voor vele anti-epileptica gegevens ontbreken. Hoewel deze studies door hun methodologisch karakter geen definitieve besluiten toelaten, geven de resultaten in verband met valproïnezuur zeker reden tot waakzaamheid.

### Enkele commentaren

#### *Vrouwen in de vruchtbare leeftijd zonder zwangerschapswens*

Bij vrouwen die anti-epileptica nemen en geen zwangerschapswens hebben, is doeltreffende anticonceptie aangewezen, met aandacht voor een aantal belangrijke interacties.

- Carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital en primidon zijn sterke inductoren van CYP3A4, waardoor de doeltreffendheid van oestroprogestagene anticonceptiva kan verminderen. Vrouwen op deze anti-epileptica schakelen bij voorkeur over naar een anticonceptiemethode die niet wordt beïnvloed door enzyminductoren (koperspiraalje, levonorgestrel-IUD of prikpil); wanneer toch gekozen wordt voor een oraal oestroprogestagene anticonceptivum, wordt aanbevolen een preparaat met minstens 50 µg ethinylestradiol (max. 70 µg door inname van twee comprimés aan 35 µg) te gebruiken en het preparaat gedurende een drietal cycli continu te gebruiken, gevolgd door een pilvrije periode van 4 dagen.<sup>5</sup>

- De plasmaconcentraties van lamotrigine kunnen dalen door orale anticonceptiva en door enzyminductoren zoals carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, primidon en rifampicine.

#### *Vrouwen in de vruchtbare leeftijd met zwangerschapswens*

- Bij vrouwen met zwangerschapswens dient reeds vóór de conceptie de anti-epi-

leptische behandeling te worden geëvalueerd. Discussie met de vrouw over de risico's is belangrijk. Bij vele vrouwen blijft een anti-epileptische behandeling tijdens de zwangerschap noodzakelijk.

- Waar mogelijk wordt behandeld met één enkel anti-epilepticum, en dit aan de laagst mogelijke dosis.

- De huidige gegevens wijzen erop dat ten opzichte van valproïnezuur, het teratogene risico geringer is voor lamotrigine in lage dosis (< 300 mg p.d.) en voor carbamazepine in lage dosis (< 400 mg p.d.). Valproïnezuur dient enkel gebruikt te worden wanneer andere behandelingen niet doeltreffend zijn of niet verdragen worden, en doses  $\geq 1$  g per dag moeten zeker vermeden worden. Wanneer valproïnezuur niet kan gestopt worden, raden sommige bronnen aan om piekwaarden te vermijden door de dagdosis te verdelen over meerdere innames, of een preparaat met vertraagde vrijstelling te gebruiken, maar dit advies is weinig onderbouwd en niet unaniem.

- Tijdens de zwangerschap neemt de klaring van sommige anti-epileptica toe, met gedaalde plasmaconcentraties tot gevolg; dit is in het bijzonder beschreven voor lamotrigine, fenytoïne en carbamazepine, maar ook voor levetiracetam en oxcarbazepine. Voor valproïnezuur, fenobarbital, primidon en ethosuximide ontbreken gegevens hierover. Plasmaconcentratie monitoring, met eventueel aanpassen van de dosis kan aangewezen zijn. Indien de dosis van het anti-epilepticum werd verhoogd, moet de dosis binnen de twee weken na de bevalling opnieuw worden verlaagd om intoxicatie te voorkomen.

- Ook bij vrouwen die anti-epileptica nemen in het kader van andere indicaties zoals

<sup>5</sup> Stockley's Drug Interactions (elektronische versie)

bipolaire stoornis, migraine of neuropathische pijn<sup>6</sup>, moet bij zwangerschapswens de risico-batenverhouding opnieuw geëvalueerd worden. Topiramaat is in het kader van migraineprofylaxis gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie nemen. Ook valproïnezuur, dat *off-label* gebruikt wordt ter preventie van migraine, is bij deze vrouwen gecontra-indiceerd [zie ook Folia december 2014].

- Het is algemeen bekend dat toediening van foliumzuur rond de conceptie (8 weken vóór de conceptie tot minstens 8 weken na de conceptie) het risico van neuraalbuisde-

fecten vermindert. Hoewel er bij vrouwen op anti-epileptica weinig onderbouwing bestaat over het effect van foliumzuur op het door het anti-epilepticum geïnduceerde risico van neuraalbuisdefecten en over de optimale dosis foliumzuur, wordt bij deze vrouwen meestal extra inname van 4 à 5 mg per dag aanbevolen. Tijdens behandeling met anti-epileptica blijft ook prenatale diagnostiek (echografie, bepaling van het alfa-foetoproteïne rond week 16, eventueel vruchtwaterpunctie) aangewezen.

#### Nota

De referentielijst kan geraadpleegd worden via [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)

6 Andere indicaties vermeld in de SKP, zijn:

- neuropathische pijn: carbamazepine, gabapentine, pregabaline;
- bipolaire stoornis: carbamazepine, lamotrigine, valproïnezuur;
- profylaxis van migraine: topiramaat;
- veralgemeende angst: pregabaline.

## Recente informatie februari 2015

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

**Anoro**▼ (hoofdstuk 4.1.3.2.) is een vaste associatie van **umeclidiniumbromide** (een nieuw langwerkend anticholinergicum) + **vilanterol** (een langwerkend  $\beta_2$ -mimeticum; zie 4.1.1.), voorgesteld in inhalatie voor de onderhoudsbehandeling van COPD. De associatie van een langwerkend  $\beta_2$ -mimeticum en een langwerkend anticholinergicum is enkel zinvol indien één van deze twee bestanddelen onvoldoende doeltreffend is. De ongewenste effecten zijn deze van de twee bestanddelen. Zoals de andere anticholinergica voor in-

halatie, geeft umeclidinium anticholinerge ongewenste effecten (zie 4.1.2.), en voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een instabiele cardiovasculaire aandoening of gesloten-hoekglaucoom. Er is geen bewijs van meerwaarde van de associatie van umeclidinium + vilanterol ten opzichte van de andere associaties van langwerkende bronchodilatoren.<sup>1</sup>

- De specialiteit **Pre-Par**® op basis van ritodrine, een  $\beta_2$ -mimeticum dat gebruikt werd als tocolyticum, is uit de markt genomen in januari 2015.

<sup>1</sup> *Pharma Selecta* 2014; 30:62-4; *Australian Prescriber*, First published online 19 december 2014

### MOGELIJK BEVOORRADINGSTEKORT VAN DE HEPATITIS A-VACCINS HAVRIX® EN HAVRIX JUNIOR®

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 20/01/15]

De firma GSK voorziet een daling van de beschikbaarheid tot op een derde van de normale hoeveelheid van de hepatitis A-vaccins Havrix® en Havrix Junior® voor België, met pas tegen eind 2015 - begin 2016 een terugkeer naar de normale bevoorrading. Hetzelfde geldt voor Havrix® van de firma Impexco.

De Hoge Gezondheidsraad heeft naar aanleiding hiervan een advies gepubliceerd voor het meest efficiënte gebruik van de nog beschikbare vaccins Havrix® en Havrix Junior®, en het gebruik van andere hepatitis

A-vaccins of gecombineerde vaccins tegen hepatitis A<sup>1</sup>. Zo kan bijvoorbeeld besloten worden om voorlopig enkel de eerste dosis te geven (één dosis geeft reeds meerdere jaren bescherming) en het vaccinatieschema af te werken wanneer de bevoorrading weer normaal is. De Hoge Gezondheidsraad stelt onder andere verder dat de verschillende hepatitis A-vaccins zonder probleem onderling verwisselbaar zijn (dus Havrix® uitwisselbaar met Vaqta®, en Havrix Junior® met Vaqta Junior®).

<sup>1</sup> Aanbevelingen betreffende het risico op schaarste aan hepatitis A-vaccins. Hoge Gezondheidsraad, advies nr. 9260, via [www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19100366\\_nl.pdf](http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19100366_nl.pdf); zie ook bericht van het FAGG van 12/01/15 (via [www.fagg.be](http://www.fagg.be))

### POSITIEF ADVIES VAN HET EMA VOOR HET GEBRUIK VAN LIRAGLUTIDE BIJ OBESITAS

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 06/02/15]

Het Europees Geneesmiddelenbureau (*European Medicines Agency*, EMA) heeft een positief advies gegeven voor een nieuw geneesmiddel op basis van liraglutide (Saxenda®), voorgesteld voor de aanpak van obesitas en overgewicht; dit geneesmiddel is nog niet geregistreerd (de Europese Commissie moet de finale goedkeuring nog geven) of gecommercialiseerd in België. Het geneesmiddel kreeg recent ook aandacht in de lekenpers.

Liraglutide is een GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*)-analoog die reeds gecommercialiseerd is (onder de specialiteitsnaam Victoza®) voor

de behandeling van type 2-diabetes. De twee specialiteiten worden toegediend in één subcutane injectie per dag, maar de aanbevolen dosis van Saxenda® (3 mg per dag) is hoger dan deze van Victoza® (0,6 à 1,8 mg per dag). Saxenda® wordt voorgesteld, als aanvulling bij dieetmaatregelen en fysieke activiteit, bij volwassenen met BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, of met BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> geassocieerd aan andere risicofactoren zoals type 2-diabetes, arteriële hypertensie, hypercholesterolemie of obstructieve slaapapneu. In de klinische studies was de vermindering van het lichaamsgewicht na één jaar iets meer uitgesproken met liraglutide dan



met placebo (verschil van ongeveer 4%); de langetermijneffecten van liraglutide zijn niet bekend en, zoals met de andere geneesmiddelen gebruikt bij obesitas, is gewichtstoename te vrezen bij stoppen van de behandeling. De ongewenste effecten van liraglutide zijn voornamelijk gastro-intestinale last, vooral nausea; ernstiger ongewenste effecten zoals acute pancreatitis en schildklierstoornissen werden eveneens gerapporteerd. Zoals voor de ande-

re geneesmiddelen tegen obesitas zijn er geen gegevens beschikbaar over een langetermijneffect op de mortaliteit en morbiditeit. De plaats van liraglutide bij de aanpak van obesitas lijkt dan ook beperkt.

Meer informatie via [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2015/01/WC500180857.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/01/WC500180857.pdf) [www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm427913.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm427913.htm)

## Het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium editie 2015

De editie 2015 van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium wordt binnenkort verspreid. Deze gedrukte versie bevat de specialiteiten gecommmercialiseerd in België op 1 januari 2015. In de elektronische versie van het Repertorium op onze website ([www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)) zijn de inleidende teksten reeds aangepast aan de gedrukte versie 2015; de specialiteiten op de website en op de nieuwe smartphone/tablet-applicaties worden maandelijks geüpdatet. Een pdf-versie van het Repertorium editie 2015 is beschikbaar via [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be) > Download > GGR-Archief. De smartphone/tablet-applicaties kunnen via *App Store* of *Google Play Store* gratis worden gedownload (zoeken op “bcfi” of “geneesmiddelenrepertorium”).

- Zoals elk jaar werden de **inleidende teksten van alle hoofdstukken** geüpdatet, mede dankzij de hulp van talrijke experts. Met deze inleidende teksten wordt getracht de geneesmiddelen te situeren, met hun voor- en nadelen. Ze geven de *state of the art* op farmacotherapeutisch vlak, zonder in te gaan op alle mogelijke details. Voor informatie over ongewenste effecten en interacties en over het gebruik tijdens

de zwangerschap en de periode van borstvoeding is het selecteren van de klinisch relevante informatie niet altijd gemakkelijk, temeer daar de gezaghebbende bronnen daarover niet altijd unaniem zijn. Meer uitleg over de motivatie en de inhoud van de rubrieken van de verschillende hoofdstukken is te vinden in de Inleiding (zie Inl.2).

- **Belangrijke veranderingen in de editie 2015 zijn de volgende.**

- De **rubriek “Contra-indicaties”** werd systematisch nagekeken. Het *British National Formulary* werd als belangrijkste bron gebruikt, waar nodig aangevuld met informatie uit de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) en andere bronnen zoals Farmacotherapeutisch Kompas en *Martindale*.

- De **rubriek “Interacties”** werd systematisch nagekeken. Er is meer aandacht besteed aan de farmacodynamische interacties, waarvoor *Stockley's Drug Interactions* als belangrijkste bron werd gebruikt. De farmacokinetische interacties op basis van de cytochroom P450(CYP)-iso-enzymen en P-glycoproteïne (P-gp) zijn nagekeken volgens de geijkte methodologie (zie Inl.2. in het Repertorium).

- De **koperhoudende intra-uteriene devices (“koperspiraaltsjes”)** worden nu ook vermeld in het Repertorium: zie hoofdstuk 6.2.3.

- Een nieuw hoofdstukje **“10.14. Middelen bij multiple sclerose”** werd toegevoegd.

- **Hoofdstuk 15.10. Actieve verbandmiddelen** is herwerkt, met introductie van het wondobservatie-instrument “TIME” (T=*Tissue viability*; I=*Infection*; M=*Moisture imbalance*; E=*Edge of the wound*). Op basis van TIME kan de won-

de worden beoordeeld en het wondbeleid worden bepaald. Dit kwam tot stand mede dank zij het advies van de mensen van *EduWond UZGent* ([www.augent.be/eduwond](http://www.augent.be/eduwond)).

- In hoofdstuk **“18.2. Lokale anesthesie”** worden nu, op vraag van een aantal tandartsen, ook de **lokale anesthetica voor tandheelkundig gebruik** vermeld: het gaat daarbij zowel om de preparaten voor toepassing op de mucosa, als om de inspuitsbare preparaten.

## Errata

- In de “Recente informatie” van oktober 2014, gepubliceerd in de Folia van november 2014, wordt voor de **vaste associatie glycopyrronium + indacaterol (Breezhaler®)** vermeld: “Er is geen bewijs van meerwaarde van glycopyrronium en indacaterol ten opzichte van andere bronchodilatoren met lange werkingsduur”. Deze zin kan aanleiding geven tot een verkeerde interpretatie en wordt gewijzigd als volgt: “Er is geen bewijs dat de werkzaamheid van eender welke associatie van een langwerkend  $\beta_2$ -mimeticum + een langwerkend anticholinergicum (in vaste associatie of apart toegediend) onderling verschilt. Associëren van een langwerkend anticholinergicum aan een langwerkend  $\beta_2$ -mimeticum geeft, ten opzichte van één enkele langwerkende bronchodilator, een beperkte winst voor een aantal parameters, maar de klinische impact is niet duidelijk.”

- In de “Recente informatie” van december 2014, gepubliceerd in de Folia van januari 2015, worden voor **canagliflozine (Invokana®)** ten onrechte “luchtweginfecties” vermeld als ongewenst effect. De correcte tekst is: “De voornaamste ongewenste effecten van canagliflozine zijn urineweginfecties, candida-vulvovaginitis, gastro-intestinale stoornissen, polyurie met risico van dehydratie en van hypotensie, wat tot voorzichtigheid noopt, vooral bij ouderen.”

- In het artikel “Natrium in geneesmiddelen” gepubliceerd in de Folia van november 2014 is een fout geslopen in de tabel bij het artikel op onze website. De specialiteit **Steovit 1000/880®** bevat 69 mg Na per comprimé (overeenkomstige hoeveelheid NaCl: 176 mg/comprimé) [en niet 138 mg Na resp. 352 mg NaCl]. Het is een lacune dat de hoeveelheid natrium per bruiscomprimé niet in alle Samenvattingen van de Kenmerken van het Product (SKP's) wordt vermeld.

### BIJKOMENDE DOCUMENTEN BETREFFENDE HET GOEDE GEBRUIK VAN GENEESMIDDELEN OP DE FAGG-WEBSITE

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 20/01/15]

Wanneer een nieuw geneesmiddel wordt vergund door het *European Medicines Agency* of het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) wordt een risicobeheerprogramma (*Risk Management Plan* of RMP) goedgekeurd. In het RMP wordt onder andere beschreven wat men wel en wat men niet weet over de risico's van het geneesmiddel, hoe het geneesmiddel veilig moet gebruikt worden, welke risicobeperkende activiteiten (*Risk Minimization Activities* of RMA's) noodzakelijk zijn om een zo veilig mogelijk gebruik te garanderen, en welke stappen gepland zijn om nieuwe risico's te detecteren<sup>1</sup>.

De Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) en de bijsluiter zijn voor alle geneesmiddelen een verplicht onderdeel van de risicobeperkende activiteiten.

Voor sommige geneesmiddelen zijn echter bijkomende risicobeperkende activiteiten vereist. Dit kan onder andere gaan om educatief materiaal en brochures gericht aan de gezondheidszorgbeoefenaar en/of aan de

patiënt. Een voorbeeld zijn de documenten waarin de voorwaarden (o.a. inzake anticonceptie) worden beschreven voor het voorschrijven en afleveren van het teratogene geneesmiddel isotretinoïne (Roaccutane® en generieken) aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Een ander voorbeeld zijn de documenten waarin wordt uitgelegd hoe kinderen en adolescenten die voor ADHD behandeld worden met methylfenidat (Rilatine® en generieken) of atomoxetine (Strattera®), moeten opgevolgd worden.

Voor de geneesmiddelen waarvoor dergelijke bijkomende risicobeperkende maatregelen van toepassing zijn, publiceert het FAGG vanaf heden het educatieve materiaal en de brochures op haar website<sup>2</sup>. De gezondheidszorgbeoefenaars zullen de documenten dus niet meer systematisch ontvangen, maar zullen wel via brief of e-mail op de hoogte worden gebracht, met verwijzing naar de informatie op de FAGG-website, waar de documenten kunnen gedownload worden.

1 Meer informatie over het RMP via [www.fagg-afmips.be/nl/MENSELIJK\\_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/goed\\_gebruik\\_geneesmiddel/risicobeheerprogramma/](http://www.fagg-afmips.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/goed_gebruik_geneesmiddel/risicobeheerprogramma/) of via [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) > Human regulatory > Pharmacovigilance > Risk-Management Plans

2 Zie bericht van 09/01/15 op de website van het FAGG ([www.fagg.be](http://www.fagg.be)); directe link naar het educatieve materiaal en de brochures: [www.fagg-afmips.be/nl/MENSELIJK\\_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/goed\\_gebruik\\_geneesmiddel/risicobeheerprogramma/rma/](http://www.fagg-afmips.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/goed_gebruik_geneesmiddel/risicobeheerprogramma/rma/)

