

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

- **Empagliflozine (Jardiance®▼**; hoofdstuk 5.1.9.) is een inhibitor van de natriumglucose-cotransporter 2 (SGLT2) ter hoogte van de nieren, zoals canagliflozine (Invokana®, zie Folia januari 2015). Hun hypoglykemiërend effect berust op een vermindering van de reabsorptie van glucose in de nieren, met uitlokking van glucosurie. Gliflozinen worden gebruikt bij type 2-diabetes, in monotherapie of in associatie met andere antidiabetica. Hun effect op de complicaties van diabetes is niet bekend. De ongewenste effecten van gliflozinen zijn vooral urinaire infecties, vulvovaginale candidose, gastro-intestinale stoornissen, polyurie met risico van dehydratie en hypotensie. Gevallen van diabetische ketoacidose werden recent gerapporteerd bij patiënten behandeld met gliflozinen [zie blz. 72 in dit Foliannummer], wat nog meer aanmaant tot voorzichtigheid bij patiënten met risico van volumedepletie of met verminderde nierfunctie. Rekening houdend met de beperkte doeltreffendheid van gliflozinen op de HbA1c-waarden, de onzekerheden in verband met de veiligheid, en de nog beperkte ervaring zijn gliflozinen geen eerstekeuze-antidiabetica.¹

- **Daclatasvir (Daklinza®▼**; hoofdstuk 11.4.4.) is een nieuw antiviraal middel, voorgesteld voor de behandeling van hepatitis C. Het gaat om een inhibitor van het virale NS5A-eiwit voor gebruik in associatie met andere antivirale middelen (bv. peginterferon alfa, ribavirine, sofosbuvir). De

ongewenste effecten van daclatasvir zijn vooral moeheid, hoofdpijn en nausea. Daclatasvir is een substraat van CYP4A4 en van P-gp, en een inhibitor van P-gp, wat kan leiden tot interacties (zie tabel Ib en Id in de Inleiding van het Repertorium). Zoals met de andere specifieke antivirale middelen tegen hepatitis C, werden in de klinische studies bemoedigende resultaten gerapporteerd in verband met de virologische respons (eradicatiegraad van > 90% in associatie met sofosbuvir), maar de ongewenste effecten op lange termijn van dergelijke antivirale associaties zijn nog niet goed bekend. Gezien de nog beperkte ervaring en de zeer hoge kostprijs is de plaats van daclatasvir, zoals deze van de andere antivirale middelen tegen hepatitis C, nog zeer beperkt.² [Zie ook Folia september 2014]

- **α-Rix-Tetra®** en **Fluenz Tetra®▼** (hoofdstuk 12.1.1.5.) zijn twee nieuwe **tetravalente vaccins tegen influenza**, d.w.z. dat ze een tweede component bevatten van het type B influenzavirus. α-Rix-Tetra® is een geïnactiveerd vaccin voor intramusculaire injectie. Fluenz tetra® is een levend verzwakt vaccin voor intranasale toediening bij kinderen die tot de risicogroepen behoren. Er zijn in de Belgische situatie weinig argumenten om een tetravalent vaccin te verkiezen, zeker bij volwassenen. In verband met de samenstelling van de influenzavaccins voor het seizoen 2015-2016, en de plaats van tetravalente vaccins ten opzichte van trivalente vaccins, ver-

1 *Pharma Selecta* 2015, 5 (via www.pharmaselecta.nl)

2 *La Revue Prescrire* 2014; 34:757-765

wijzen we naar het artikel over influenza verschenen in de Folia van juli 2015.

- **Peginterferon bèta-1a (Plegridy®▼**; hoofdstuk 12.3.2.9.) is een gepegyleerde vorm van interferon bèta-1a, voorgesteld voor de basisbehandeling van recidiverende en herstellende multiple sclerose. Ten opzichte van niet-gepegyleerde interferon bèta-1a heeft de gepegyleerde vorm (d.w.z. geconjugeerd aan een polyethyleenglycol-molecule) een langere halfwaardetijd. Dit laat een minder frequente toediening - één subcutane injectie om de twee weken - toe. De ongewenste effecten van peginterferon bèta-1a zijn vergelijkbaar met deze van de andere interferonen en zijn vooral verhoogde gevoeligheid voor infecties, algemene stoornissen (griepaal syndroom, vermoeidheid), reacties ter hoogte van de injectieplaats, neurologische stoornissen, gastro-intestinale stoornissen, musculo-skeletale pijn. De doeltreffendheid van peginterferon bèta-1a op het aantal opstoten werd aangetoond in placebogecontroleerde studies, maar er zijn geen vergelijkende gegevens beschikbaar ten opzichte van niet-gepegyleerd interferon bèta. Zoals met de andere immunomodulators gebruikt bij multiple sclerose, werd met peginterferon bèta-1a geen effect gezien op de ziekteprogressie.³ [Zie ook hoofdstuk 10.14. in het Repertorium].

- **Anakinra (Kineret®▼**; hoofdstuk 12.3.2.16.), een inhibitor van de interleukine 1-receptor, is een immunosuppressivum voorgesteld voor de behandeling van reumatoïde artritis in associatie met methotrexaat bij patiënten die niet voldoende

reageren op methotrexaat alleen. Anakinra is reeds meerdere jaren gecommmercialiseerd in andere Europese landen. Anakinra wordt subcutaan toegediend aan één injectie per dag. Reacties op de injectieplaats zijn zeer frequent. Anakinra heeft daarenboven dezelfde ongewenste effecten en contra-indicaties als de andere immunosuppressiva. De immunosuppressiva kunnen nuttig zijn bij bepaalde patiënten die niet voldoende reageren op de DMARD's (*disease modifying antirheumatic drugs*). Het is echter niet bewezen dat anakinra een meerwaarde heeft in termen van doeltreffendheid, veiligheid of gebruiksgemak ten opzichte van andere antireumatica zoals de TNF-remmers.⁴

- **Ibrutinib (Imbruvica®▼**; hoofdstuk 13.7.) is een inhibitor van Bruton's tyrosinekinase (BTK), een enzym dat tussenkomt in de groei van normale en abnormale B-cellen. Ibrutinib wordt gebruikt bij bepaalde vormen van chronische lymfatische leukemie en mantelcellymfoom. De voornaamste ongewenste effecten van ibrutinib zijn verlenging van het QT-interval, pneumonie, bloedingen, hematologische stoornissen, gastro-intestinale stoornissen en musculo-skeletale pijn.⁵

- De specialiteit **Alvesco®** is uit de markt genomen, en er bestaat geen specialiteit meer op basis van **ciclesonide**. Ciclesonide is een corticosteroïd dat, via inhalatie, voorgesteld wordt bij de behandeling van persisterend astma.

- De specialiteit **Cardiphar®**, een niet-maagsapresistent preparaat op basis van **80 mg acetylsalicylzuur**, is uit de markt genomen. Acetylsalicylzuur 80 mg is nog

3 www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14093_PLEGRIDY_PIS_INS_Avis2_CT14093.pdf

4 *Australian Prescriber* 2004;27:160-1; *La Revue Prescrire* 2003;23:577; *Pharma Selecta* 2002;18:105-7

5 *Pharma Selecta* 2015 (mei) nr 6; *Australian Prescriber* 26 juni 2015

beschikbaar onder vorm van maagsapresistente comprimés (Asaflow®).

- In de Folia van maart 2015 berichtten we over een mogelijk bevoorradingstekort van de **hepatitis A-vaccins Havrix®**

en **Havrix Junior®**. De firma GSK laat weten dat Havrix® opnieuw beschikbaar is; Havrix Junior® blijft op dit ogenblik slechts beperkt beschikbaar.

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

RISICO VAN DIABETISCHE KETOACIDOSE MET DE GLIFLOZINEN

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 19/06/15]

De gliflozinen (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine; syn. inhibitoren van de natriumglucose-cotransporter 2 of SGLT2), behoren tot een nieuwe klasse orale anti-diabetica. Hun hypoglykemiërend effect is gebaseerd op vermindering van de reabsorptie van glucose in de nieren, wat resulteert in glucosurie en osmotische diurese. Canagliflozine (Invokana®) en empagliflozine (Jardiance®) zijn op dit ogenblik in België gecommmercialiseerd is [zie deze Folia onder "Recente Informatie", Folia januari 2015 en hoofdstuk 5.1.9. in het Repertorium].

Het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) is begonnen met een herevaluatie van de gliflozinen naar aanleiding van een honderdtal rapporten van ketoacidose bij patiënten behandeld met een gliflozine, die sedert hun commercialisering zijn gemeld in de Europese Unie¹. De Amerikaanse *Food and Drug Administration (FDA)* had een maand geleden reeds gewaarschuwd in dit verband².

Ketoacidose is een ernstige complicatie van type 1-diabetes, minder vaak van type 2-diabetes, die bijna altijd een dringende hospitalisatie vereist. Ketoacidose treedt op in geval van insulinetekort en de productie van ketonen ten gevolge van de afbraak van vetten. Het risico van ketoacidose is verhoogd in geval van hypovolemie en vermindering van de nierfunctie. De symptomen van ketoacidose zijn ademhalingsproblemen, verwardheid, nausea, braken, abdominale pijn, vermindering van de eetlust en ongewone vermoeidheid. Hoewel diabetische ketoacidose gewoonlijk gepaard gaat met sterk verhoogde bloedsuikerwaarden, was de glykemie in een aantal van de gevallen gerapporteerd met de gliflozinen, slechts matig verhoogd; hierdoor kan de diagnose en de aanpak van de ketoacidose vertraagd zijn.

De artsen hebben een *Dear Doctor Letter* van de firma's die de producten commercialiseren, ontvangen, met informatie over het risico en de aanpak van diabetische ketoacidose.

1 EMA/390062/2015 via www.ema.europa.eu

2 www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm446994.htm