

Folia Pharmacotherapeutica december 2018

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

- insuline glargine + lixisenatide
- lesinurad
- ramipril + amlodipine

**Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde**

- cladribine
- dimethylfumaraat

**Nieuwigheden in de oncologie**

- telotristat-ethyl

**Schrappingen**

- methoxsaleen
- morfinesulfaat in oplossing voor oraal gebruik
- piperonylbutoxide

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

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

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

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

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

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

**lesinurad**

**Lesinurad (Zurampic®**, hoofdstuk 9.3.3.) is een uricosuricum dat gebruikt wordt in associatie met een xanthine-oxidase-inhibitor wanneer deze onvoldoende doeltreffend is ter preventie van jichtaanvallen.

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

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

### ramipril + amlodipine

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

## Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

### cladribine

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

Contra-indicaties zijn bepaalde infecties (HIV, tuberculose, hepatitis), immuundepressie, actieve maligniteit, matige tot ernstige nierinsufficiëntie, zwangerschap en borstvoeding. Het is raadzaam om het lymfocytengehalte, het optreden van infecties en van maligne aandoeningen op te volgen, en te starten met een doeltreffende anticonceptie tot minstens 6 maanden na de laatste inname, zowel bij mannen als bij vrouwen. De meest frequent gerapporteerde ongewenste effecten zijn labiale herpes,

zona, lymfopenie, rash, alopecie. Omwille van het risico van complexvorming met andere geneesmiddelen wordt een minimum van 3 uur tussen de inname van cladribine en van een ander geneesmiddel aanbevolen.<sup>14,15</sup> De dosering is gericht op een cumulatieve dosis van 3,5 mg/kg over 2 jaar, met een behandeling gedurende 2 weken per jaar. De kostprijs bedraagt € 2.254.

### dimethylfumaraat

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

De meest gerapporteerde ongewenste effecten zijn warmte-opwellingen en gastro-intestinale stoornissen in het begin van de behandeling, evenals lymfopenie. Ernstige ongewenste effecten zijn zeldzaam en zijn deze van immunomodulatoren: risico van infectie, kankers, progressieve multifocale leuko-encefalopathie, Fanconi-syndroom. Dimethylfumaraat is niet onderzocht bij patiënten met ernstige lever- of nierinsufficiëntie en is in deze situaties gecontra-indiceerd, evenals tijdens de zwangerschap en borstvoeding, of bij patiënten met ernstige gastro-intestinale stoornissen. Het is aan te raden het bloedbeeld en de lever- en nierfunctie tijdens de behandeling te controleren. Er zijn geen gegevens over interacties tussen dimethylfumaraat en CYP450 of transporteiwitten, wat onwaarschijnlijk lijkt. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van andere psoriasisbehandelingen, nefrotxische stoffen, alcohol of geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge (als de patiënt diarree heeft na inname van dimethylfumaraat). De dosering is progressief te verhogen in functie van wat verdragen wordt, met een maximum van 720 mg p.d.<sup>18-19</sup> De kostprijs voor een gemiddelde dosering van 360 mg p.d. bedraagt € 229/maand.

## Nieuwigheden in de oncologie

### telotristat-ethyl

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

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

## Schrappingen

### methoxsaleen

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

### morfinesulfaat in oplossing

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

## piperonylbutoxyde

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

## Specifieke bronnen

- 1 EMA-EPAR assessment report Suliqua®
- 2 Suliqua® SKP
- 3 Med Lett Drugs Ther. 2017 Aug 14;59(1527):136-8
- 4 Med Lett Drugs Ther. 2017 Jan 30;59(1513):19-21
- 5 Martindale, the complete drug reference
- 6 British National Formulary
- 7 EMA. EPAR-assessment report Zurampic®
- 8 Lesinurad (Zurampic) for Gout-Associated Hyperuricemia. The Medical Letter, 2016; 58 :148-150.
- 9 Transparantiefiche Jicht, <https://tf.bcfi.be/nl/frontend/indication-group/10/summary>
- 10 La Revue Prescrire 2009, 29 (311)
- 11 La Revue Prescrire 2012, 32 (343)
- 12 Cladribine for multiple sclerosis DTB 2018;56:21-24
- 13 Cladribine et sclérose en plaques, LRP 2018,38(416): 419
- 14 EMA. EPAR-assessment report Mavenclad®
- 15 Mavenclad® SKP
- 16 Skilarence® SKP
- 17 EMA-EPAR-assessment report-Skilarence®
- 18 Newer agents for psoriasis in adults, BMJ 2014;349:g4026
- 19 Supplément interactions médicamenteuses LRP juni 2018
- 20 EMA. EPAR-assessment report Xermelo®
- 21 Xermelo® SKP
- 22 Telotristat Ethyl (Xermelo®) for Carcinoid Syndrome Diarrhea. Med Lett Drugs Ther. 2017 Jul 17;59(1525):119-20
- 23 Pédiculose du cuir chevelu" Rev Prescrire 2017 ; 37 (402) : 291-293.

### 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.