

## Recente informatie mei 2019

### Nieuwigheden in de eerste lijn

- doxylamine + pyridoxine
- semaglutide

### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- humane cytomegalovirus immunoglobulinen

### Nieuwigheden in oncologie

- abemaciclib
- durvalumab
- liposomaal irinotecan

### Schrappingen

- natriumcromoglicaat
- domperidon suspensie voor oraal gebruik "pediatrie"
- fenoxymethylpenicilline

▼: 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

#### doxylamine + pyridoxine (Navalit® )

**Plaatsbepaling en advies van het BCFI.** De combinatie **doxylamine + pyridoxine (Navalit®**, hoofdstuk 12.4.1.3) wordt voorgesteld voor de behandeling van misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap die niet reageren op conservatieve behandeling. Doxylamine (in België niet beschikbaar in monotherapie) en pyridoxine worden al lang "*off-label*" in monotherapie gebruikt in deze indicatie. Het is niet bewezen dat de combinatie van deze actieve bestanddelen doeltreffender zou zijn dan elk van de bestanddelen afzonderlijk of dan andere anti-emetica. Er is geen indicatie van nadelig effect op de foetus. Navalit® wordt niet terugbetaald (situatie op 1 mei 2019) en is duurder dan de andere aanbevolen behandelingsopties (meclozine, metoclopramide, domperidon). Zie ook Folia maart 2012 voor de behandeling van misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap. Het BCFI oordeelt dat dit geneesmiddel een optie is voor de behandeling van misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap.

Navalit® is een nieuwe combinatie op basis van doxylamine (H<sub>1</sub>-antihistaminicum) en van pyridoxine (vitamine B<sub>6</sub>). Beide bestanddelen worden al sinds lange tijd voorgesteld voor de behandeling van misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap, hoewel ze in deze indicatie "*off-label*" worden gebruikt. Doxylamine was sinds 1997 niet meer op de markt.

**Indicatie volgens de SKP** "Symptomatische behandeling van misselijkheid en braken tijdens zwangerschap bij volwassenen die niet reageren op conservatieve behandeling". Navalit® heeft niet de indicatie "hyperemesis gravidarum".

#### Doeltreffendheid

- Een Cochrane Review van 2015 vond één studie die aantoonde dat de combinatie doxylamine + pyridoxine doeltreffender was dan placebo.
- Het is niet bewezen dat de combinatie van deze 2 actieve bestanddelen doeltreffender zou zijn dan elk van de bestanddelen in monotherapie. Er werd geen enkele vergelijkende studie met andere anti-

emetica gevonden.<sup>4</sup>

## Veiligheid

- De ongewenste effecten, contra-indicaties, voorzorgen bij gebruik en interacties van Navalit® zijn vooral te wijten aan het sedatieve en anticholinerge effect van doxylamine (zie 12.4.1 H<sub>1</sub>-antihistaminica en Intro 6.2.3 Anticholinerge ongewenste effecten).
- Een verlaging van de dosis is noodzakelijk in geval van lever- of nierinsufficiëntie<sup>4,5</sup>.
- Epidemiologische gegevens over duizenden vrouwen hebben geen toegenomen risico van foetale misvormingen aangetoond. Toezicht op de pasgeborene is aanbevolen in geval van inname kort vóór de bevalling.<sup>2-6</sup>

**Dosering** 2 capsules 's avonds in geval van misselijkheid in de ochtend. Zo nodig een capsule 's ochtends en 's middags toevoegen.

**Kostprijs** 22,40€ voor 24 capsules, niet terugbetaald (op 1 mei 2019)

## semaglutide (Ozempic®)

**Plaatsbepaling en advies van het BCFI.** Semaglutide (Ozempic® ▼, hoofdstuk 5.1.6) is een nieuw incretinemimeticum (GLP-1-analoog) voor wekelijkse injectie. Het biedt geen meerwaarde ten opzichte van de andere incretinemimetica. De doeltreffendheid en de kostprijs zijn vergelijkbaar. In combinatie met insuline lijkt het risico van complicaties van diabetische retinopathie groter dan met placebo. Zie Folia mei 2019 voor een analyse van de nieuwe aanbevelingen voor de behandeling van diabetes type 2.

**Indicatie volgens de SKP** “Behandeling van volwassenen met onvoldoende gereguleerde diabetes mellitus type 2, als toevoeging aan dieet en lichaamsbeweging; als monotherapie wanneer metformine ongeschikt wordt geacht als gevolg van intolerantie of contra-indicaties; of in aanvulling op andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes”.

## Doeltreffendheid

- Semaglutide is, zoals de andere incretinemimetica, doeltreffend op het vlak van glykemische controle en kan helpen om gewichtsverlies te bekomen.
- De doeltreffendheid van semaglutide is vergelijkbaar met die van exenatide, een ander incretinemimeticum, en met die van insuline glargine. Het lijkt iets doeltreffender dan dulaglutide, een ander incretinemimeticum, voor wat betreft HbA<sub>1c</sub> (-0,4%) en gewichtsreductie (-2 tot -3 kg).
- Voorzichtigheid is geboden met de beweringen over een positief effect op cardiovasculair vlak. Deze steunen op studies die, onder meer volgens de auteurs zelf, onvoldoende power hebben om superioriteit aan te tonen.<sup>7,8</sup>
- Zie Folia mei 2019 (artikel over het nieuw ADA/EASD-consensusrapport) voor de plaatsbepaling van de incretinemimetica bij de behandeling van diabetes type 2 en de beweringen over een cardiovasculair beschermend effect.

## Veiligheid

- De ongewenste effecten, contra-indicaties, voorzorgen bij gebruik en interacties zijn die van de GLP-1-analogen (zie 5.1.6 Incretinemimetica).
- Bepaalde gegevens wijzen op een verergering van al bestaande diabetische retinopathie bij toevoeging van semaglutide aan insuline, vergeleken met placebo. Dit zou te wijten kunnen zijn aan een snelle daling van HbA<sub>1c</sub> en werd al genoemd in de SKP van sommige insulines. Een studie met liraglutide wees ook op een verslechtering van diabetische retinopathie (zie Folia februari 2017).<sup>9-11</sup>
- Volgens de SKP is het niet nodig de dosering aan te passen in geval van lever- of nierinsufficiëntie.

**Dosering** 0,25 tot 1 mg per week via subcutane injectie

**Kostprijs** 112,51€ voor een maand behandeling, terugbetaald in a<sup>1</sup>

## Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

### humane cytomegalovirus immunoglobulinen (Megalotect®)

**Plaatsbepaling.** Humane CMV immunoglobulinen (Megalotect®), hoofdstuk 12.2.5), hebben als indicatie de profylaxe van klinische manifestaties van cytomegalovirusinfectie bij patiënten die een immunosuppressieve therapie ondergaan, vooral bij ontvangers van een transplantaat.

#### Veiligheid

- De intraveneuze toediening van immunoglobulines houdt een risico in van trombo-embolie, acute nierinsufficiëntie, hemolytische anemie, aseptisch meningitisyndroom en overgevoeligheidsreactie.<sup>12</sup>

**Dosering** zie SKP

**Kostprijs** 917€/50 ml, niet terugbetaald (op 1 mei 2019)

## Nieuwigheden in oncologie

### abemaciclib (Verzenios®)

**Plaatsbepaling.** Abemaciclib (Verzenios®▼ hoofdstuk 13.7) is een antitumoraal middel, een proteïne-kinase-inhibitor voor oraal gebruik, voorgesteld voor de behandeling van gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, alleen of in combinatie met hormoontherapie. Het werd niet vergeleken met andere actieve behandelingen.

#### Veiligheid

- De ongewenste effecten zijn voornamelijk deze van de antitumorale middelen: gastro-intestinale stoornissen, verminderde eetlust, vermoeidheid, neutropenie, infecties. Trombo-embolieën kunnen optreden, evenals verhoogde traansecretie, smaakstoornissen, duizeligheid, stijging van de leverenzymen.
- Voorzichtigheid is geboden in geval van ernstige lever- of nierinsufficiëntie.
- Abemaciclib is een substraat van CYP3A4 en een inhibitor van P-gp<sup>13</sup>

**Kostprijs** 4049€ voor een maand behandeling, niet terugbetaald (op 1 mei 2019)

### durvalumab (Imfinzi®)

**Plaatsbepaling.** Durvalumab (Imfinzi® ▼, hoofdstuk 13.6) is een monoklonaal antilichaam dat gebruikt wordt als antitumoraal middel voor de behandeling van niet-kleincellige longkanker. Het werd niet vergeleken met andere actieve behandelingen.

#### Veiligheid

- De ongewenste effecten zijn voornamelijk deze van de monoklonale antilichamen: koorts, immuungemedieerde reacties: pneumonitis, hepatitis, colitis, endocriene aandoeningen (in het bijzonder schildklierproblemen), nefritis, huiduitslag. Dysfonie, nachtelijk zweten, spierpijn, perifeer oedeem, dysurie, stijging van de leverenzymen en van het serumcreatinine worden frequent beschreven.
- Een aanpassing van de dosering in geval van lever- of nierinsufficiëntie lijkt niet nodig.
- Er worden geen interacties met andere geneesmiddelen verwacht.<sup>14</sup>

**Kostprijs** ongeveer 650€/maand, niet terugbetaald (op 1 mei 2019)

### liposomaal irinotecan (Onivyde®)

**Plaatsbepaling.** **Liposomaal Irinotecan (Onivyde®**, hoofdstuk 13.4.1) wordt voorgesteld als behandeling van progressieve pancreaskanker. Het werd niet vergeleken met andere actieve behandelingen.

### Veiligheid

- De voornaamste ongewenste effecten zijn vermoeidheid, neutropenie, diarree en braken<sup>15</sup>
- Het is aanbevolen om het bloedbeeld op te volgen en bedacht te zijn op het optreden van een cholinerg syndroom volgend op diarree (rinitis, verhoogde speekselvloed, zweten, bradycardie, miose, hyperperistaltiek), allergische reacties, trombo-embolieën, interstitiële longziekte, leverinsufficiëntie.
- Voorzichtigheid is geboden in geval van leverinsufficiëntie.
- Irinotecan is een substraat van CYP3A4.<sup>16</sup>

**Kostprijs** 840€/10 ml niet terugbetaald (op 1 mei 2019)

### **Schrappingen**

#### **natriumcromoglicaat (Lomudal®)**

**Natriumcromoglicaat voor inhalatie (Lomudal®**, hoofdstuk 4.1.9) is uit de markt genomen. Het had een beperkte plaats in de behandeling van astma. Andere behandelingen zijn beter onderzocht en aanbevolen (zie 4.1 Astma en COPD).

#### **domperidon suspensie voor oraal gebruik "pediatrie" (Motilium susp. Pediatrie®)**

Domperidon suspensie voor pediatrisch gebruik **Motilium susp. Pediatrie®**, hoofdstuk 3.4.1) is uit de markt genomen. Recente gegevens over de risico-batenverhouding hebben ertoe geleid het gebruik ervan bij kinderen te beperken (zie Goed om te weten april 2019).

#### **fenoxymethylpenicilline (Peni-Oral®)**

**Fenoxymethylpenicilline (Peni-Oral®**, hoofdstuk 11.1.1.1.1) is op 1 mei 2019 uit de markt genomen. Het middel blijft als magistrale bereiding te verkrijgen, maar praktische aspecten (onder meer de kostprijs van de grondstof) bemoeilijken het voorschrijven ervan (zie Folia juni 2016). Volgens de BAPCOC-richtlijn heeft fenoxymethylpenicilline nog 2 indicaties: acute bacteriële faryngitis indien antibiotica aangewezen zijn en cellulitis en erysipelas bij klinisch vermoeden van infectie door streptokokken. In beide gevallen zijn alternatieven mogelijk: cefadroxil voor bacteriële faryngitis (dat echter een veel breder antibacterieel spectrum bezit) en flucloxacilline voor huidinfecties (die in dit geval de eerste keus was).

### Specifieke bronnen

1 Doxylamine/pyridoxine for nausea and vomiting in pregnancy, DTB 2019;57:38-41.

2 Navalit®, SKP

3 Femmes enceintes et médicaments oraux des nausées-vomissements modérés . La Revue Prescrire août 2013, 358, 595-600

4 Nausées ou vomissements bénins liés à une grossesse, La Revue Prescrire, actualisation avril 2018

5 Briggs, Drugs in pregnancy and Lactation

6 CRAT, Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, www.lecrat.fr

7 Ozempic®-EPAR [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ozempic-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ozempic-epar-public-assessment-report_en.pdf)

8 Semaglutide (Ozempic)- Another Injectable GLP-1 Receptor Agonist for Type 2 Diabetes, Med Lett Drugs Ther. 2018 Jan 29;60(1539):19-21

9 Ozempic®, SKP

10 Cardiovascular Benefits of SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes. Med Lett Drugs Ther. 2019 Feb 25;61(1566):26-8

11 Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy, Diabetes Obes Metab. 2018 Apr; 20(4): 889–897.

12 Megalotect®, SKP

13 Verzenios®, SKP

14 Imfinzi®, SKP

15 In Brief: Liposomal Irinotecan (Onivyde) for Pancreatic Cancer (online only). Med Lett Drugs Ther. 2016 Jun 6;58(1496):e76

16 Onivyde®, SKP

### **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.