

Folia Pharmacotherapeutica januari 2019

## Recente informatie december 2018: ibuprofen + pseudo-efedrine, ceftazidim + avibactam, acetylsalicylzuur + dipyridamol, flavoxaat, misoprostol voor vaginaal gebruik, ezetimibe, dapagliflozine, erratum brivaracetam

### Nieuwigheden in de eerste lijn

- ibuprofen + pseudo-efedrine

### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- ceftazidim + avibactam

### Schrappingen

- acetylsalicylzuur + dipyridamol
- flavoxaat
- misoprostol voor vaginaal gebruik

### Andere wijzigingen

- terugbetaling dapagliflozine
- terugbetaling ezetimibe
- erratum: brivaracetam

▼: 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

#### Vaste associatie ibuprofen + pseudo-efedrine

Het BCFI is van oordeel dat de risico-batenverhouding van de associatie ibuprofen + pseudo-efedrine negatief is. Het gebruik ervan wordt afgeraden.

**Indicaties in de SKP.** Een vaste associatie ibuprofen + pseudo-efedrine (**Sinuphene**<sup>®</sup>, hoofdstuk 17.3.1.3.) is op de markt gezet, met als indicatie in de SKP de symptomatische behandeling van acute rinosinitis, gepaard gaande met hoofdpijn en/of koorts, bij volwassene en adolescenten vanaf 15 jaar.<sup>1</sup>

**Patiëntveiligheid.** De twee bestanddelen kunnen, zelfs aan therapeutische doses, leiden tot de bekende ongewenste effecten van de NSAID's en de vasoconstrictoren: gastro-intestinale bloedingen, cardiovasculair risico (myocardinfarct en CVA), nierinsufficiëntie met ibuprofen, en hypertensie, aritmieën, acute generaliseerde exanthemateuze pustulosis, convulsies, psychose en hallucinaties met pseudo-efedrine. Zoals met elke vaste associatie is het niet mogelijk om de dosering van de bestanddelen apart aan te passen, wat problemen stelt gezien de individuele verschillen in tolerantie. Ook is de patiënt er zich mogelijk niet van bewust dat deze associatie een NSAID bevat, en bijkomend nog een NSAID neemt, met risico van overdosering. De contra-indicaties en medicamenteuze interacties zijn deze van de 2 bestanddelen en zijn talrijk.

**Kostprijs.** De prijs bedraagt 11,15 € voor 24 tabletten.

### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

#### Vaste associatie ceftazidim + avibactam

Het BCFI beveelt aan om het gebruik van deze associatie te beperken om het risico van resistentie-ontwikkeling laag te houden. De laatste jaren zijn enkele nieuwe antibiotica onderzocht om de problemen van resistentie aan te pakken [zie ook Folia oktober 2016]. De studies met deze middelen zijn echter uitgevoerd bij een klein aantal patiënten en het gaat om non-

inferioriteitsstudies. De kostprijs van deze geneesmiddelen is veel hoger dan deze van de referentiemoleculen.<sup>2</sup> Deze associatie zou nuttig kunnen zijn bij patiënten met een cefalosporine-resistente infectie, om het gebruik van carbapenems te beperken.<sup>3</sup>

**Indicaties in de SKP.** Een vaste associatie op basis van ceftazidim (een cefalosporine van de 3<sup>e</sup> generatie) + een nieuwe  $\beta$ -lactamase-inhibitor (avibactam) is in de markt gezet. Deze associatie voor intraveneus gebruik (**Zavicefta**<sup>®</sup>▼, hoofdstuk 11.1.1.2.3.) heeft als indicatie in de SKP de behandeling bij volwassenen van gecompliceerde intra-abdominale infecties, gecompliceerde urineweginfecties en nosocomiale pneumonie, en van infecties met gramnegatieve bacteriën bij patiënten met beperkte behandelingsopties.

**Werkzaamheid.** De werkzaamheid van de associatie ceftazidim + avibactam is onderzocht in kleinschalige non-inferioriteitsstudies bij patiënten met nosocomiale pneumonie of een gecompliceerde abdominale of hoge urinaire infectie. Een gecompliceerde infectie werd gedefinieerd op basis van klinische criteria die geassocieerd zijn aan een risico van complicaties (immundepressie, zwangerschap...). De associatie ceftazidim + avibactam in combinatie met metronidazol was niet minder doeltreffend dan een carbapenem op klinische eindpunten, maar enkel voor niet-ernstige infecties. De associatie ceftazidim + avibactam werd niet vergeleken met een cefalosporine van de derde generatie.

**Patiëntveiligheid.** De voornaamste ongewenste effecten zijn deze van ceftazidim (zie hoofdstuk 11.1.1.2.3.), onder andere gastro-intestinale stoornissen en angst. Voorzichtigheid is geboden in verband met het risico van overgevoeligheidsreacties, diarree door *Clostridium difficile*, nierinsufficiëntie, hemolytische anemie, convulsies in geval van nierinsufficiëntie.<sup>3-6</sup>  
Het risico van medicamenteuze interacties is laag.

**Kostprijs.** De prijs van deze associatie bedraagt 1.060 € voor 10 flacons.

## Schrappingen

### Associatie acetylsalicylzuur + dipyridamol

De associatie **acetylsalicylzuur + dipyridamol (Aggrenox**<sup>®</sup>, hoofdstuk 2.1.1.3.) is vanaf eind december niet meer beschikbaar. De risico-batenverhouding van deze associatie in de secundaire preventie na CVA of TIA was controversieel. Bij patiënten die een CVA of TIA hebben doorgemaakt, is er een hoog risico van recidief waarbij een globale en doorgedreven aanpak van het cardiovasculaire risico aangewezen is. Laaggedoseerd acetylsalicylzuur (75 à 100 mg p.d.) is de eerste keuze [zie Transparantiefiche "CVA: secundaire preventie"].

### Flavoxaat

**Flavoxaat (Urispas**<sup>®</sup>, hoofdstuk 7.1.1.) is uit de markt genomen. Het werd zonder bewijs van doeltreffendheid gebruikt bij urge-incontinentie door overactieve blaas. Bij urge-incontinentie berust de aanpak voornamelijk op niet-medicamenteuze maatregelen, met name blaastraining [zie ook Transparantiefiche "Incontinentie voor urine"].

### Misoprostol voor vaginaal gebruik

**Misoprostol voor vaginaal gebruik (Mysodelle**<sup>®</sup>, hoofdstuk 6.4.1.) is om commerciële redenen uit de markt genomen. Het werd gebruikt voor inductie van de arbeid vanaf de 36<sup>ste</sup> zwangerschapsweek.

## Andere wijzigingen

### Terugbetaling dapagliflozine

Sinds 1 oktober zijn de terugbetalingsvoorwaarden voor bepaalde gliflozinen (SGLT2-inhibitoren) gewijzigd. **Dapagliflozine (Forxiga**<sup>®</sup>, hoofdstuk 5.1.8.) en de associatie **dapagliflozine + metformine (Xigduo**<sup>®</sup>, hoofdstuk 5.1.10.) kunnen nu onder bepaalde voorwaarden worden terugbetaald in associatie met een gliptine (DPP-4-inhibitor). Voor meer informatie, zie de website van het RIZIV.

## Terugbetaling ezetimibe

**Ezetimibe (Ezetrol®)**, hoofdstuk 1.12.5.) wordt nu terugbetaald in categorie b en dit vereist geen voorafgaande goedkeuring meer van de adviserend arts. Ezetimibe in monotherapie heeft geen bewezen effect op de morbiditeit of mortaliteit. In associatie met simvastatine werd bij patiënten met nierinsufficiëntie en bij patiënten met recent coronair syndroom, ten opzichte van simvastatine alleen, een gunstig effect op de cardiovasculaire morbiditeit vastgesteld, maar er was geen effect op de mortaliteit.

## Erratum: brivaracetam

In de Recente informatie van oktober 2018 [zie Folia november 2018] schreven we over **brivaracetam (Briviact®)**, hoofdstuk 10.7.3.1.): “De kostprijs bedraagt ongeveer 100 € voor 2 maanden behandeling, wat veel duurder is dan de prijs van *de andere anti-epileptica*”. Dit is niet juist en wordt als volgt gecorrigeerd : “De kostprijs bedraagt ongeveer 100 € voor 2 maanden behandeling, wat veel duurder is dan de prijs van *de meeste andere anti-epileptica*”.

## Specifieke bronnen

- 1 Sinuphene®, SKP
- 2 Deak D et al. Progress in the fight against multidrug-resistant bacteria? A review of U.S. Food and Drug Administration–approved antibiotics, 2010–2015. *Ann Intern Med* 2016 May 31 (<http://dx.doi.org/10.7326/M16-0291>).
- 3 Ceftazidime + avibactam - Zavicefta®. Une option en cas de résistance aux céphalosporines *La Revue Prescrire* 2017;37:816-818
- 4 Zavicefta®, SKP
- 5 Zavicefta®, EPAR Assessment Report EMA
- 6 New Combo Antibacterial Approved for Complicated Intra-Abdominal Infections, UTIs, Kristin J.Kelley. *NEJM Journal Watch* February 27, 2015 <https://www.jwatch.org/fw109913/2015/02/27/new-combo-antibacterial-approved-complicated-intra>

### 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.