

## Incretinemimetica = GLP-1 analogen = GLP 1 receptoragonisten

### INTERACTIES

#### DIABETES IN HET ALGEMEEN:

- ✓ Bepaalde antidiabetica o.a. sulfamiden, insuline en gliniden kunnen op zich al een **hypo** geven maar dit risico zal nog vergroten in combinatie met een **β-blokker**, vooral met de niet-selectieve β-blokkers. Bovendien zal de hypo minder gemakkelijk herkend worden door de patiënt (behalve zweten, ev. zelfs meer uitgesproken). De β-blokker zal tachycardie en tremor onderdrukken. Bij personen die nog voldoende alert zijn en die de andere symptomen van een hypo nog kunnen gewaar worden, kan de combinatie overwogen worden. U kunt contact opnemen met de arts met de vraag of er een ander geneesmiddel uit een andere klasse of een cardioselectieve β-blokker moet worden meegegeven. Als de combinatie moet worden gehandhaafd, waarschuwt u de patiënt ervoor dat de tachycardie of de tremor minder aanwezig zullen zijn. Het zweten, hongergevoel, wazig zien, zal men wel nog ondervinden. Hoewel het risico veel kleiner is, moet men toch ook voorzichtig zijn met β-blokkers o.v.v. oogdruppels.
  - Gelijktijdig gebruik wordt afgeraden. Voorkeur voor vasodilerende (bv. carvedilol, celiprolol, nebivolol) of cardioselectieve (bv. atenolol, betaxolol, celiprolol, metoprolol, nebivolol).
  - Bij combinatie: opvolging van de glykemie (bij opstart en bij posologieaanpassingen) en informeer de patiënt van afwezigheid van alarmsymptomen van hypoglykemie (geen tachycardie, wel zweten).
  
- ✓ **Corticosteroïden** hebben een **glykemieverhogend** effect. Men ziet dit effect bij orale en intra-articulaire corticoïden maar niet bij inhalatiepreparaten. Dit komt vooral voor bij prednison, prednisolon en methylprednisolon, vanaf een dosering van 7.5 mg prednison of equivalent/dag en/of voor een langdurige behandeling (> 10 dagen). In zo'n gevallen kan de dosis van het antidiabeticum verhoogd worden. Voor insuline is dit geen probleem maar in het geval van een orale vorm zal eerst bekeken worden hoelang de corticoïdenkuur zal duren. Bij een korte kuur wordt er geen posologieaanpassing gedaan. Gaat het om een lange kuur, dan moet de dosis traag verhoogd worden na glykemiecontrole. Er wordt ook geadviseerd om de dosis glucocorticoïd in 1 dagdosis toe te dienen.
  
- ✓ **Antidiabetica + ACE-inhibitoren, sartanen, renine-inhibitoren en fenelzine** (Nardelzine®): mogelijks verhoogd risico op hypoglykemie.
  
- ✓ **Antidiabetica + alcohol**: verhoogd risico van hypoglykemie en vermindering van de subjectieve symptomen ervan bij gelijktijdige inname van alcohol. Vooral in combinatie met metformine kan overmatig alcoholgebruik ook leiden tot een verhoogd risico op lactaatacidose.
  - Occasioneel en matig alcoholgebruik (max. 1 à 2 standaardglazen/dag; met metformine max. 1 glas/dag) telkens in combinatie met een snack of maaltijd.

- ✓ **Antidiabetica + (fluoro)chinolonen:** toegenomen risico op hypo- of hyperglykemie, vooral de eerste 2 dagen van de gelijktijdige toediening (waarschijnlijk niet klinisch relevant). Risicofactoren zijn oudere leeftijd en verminderde nierfunctie.
  - Controle van de glykemie gedurende de eerste 3 dagen van de gelijktijdige behandeling en bij het stopzetten van de chinolone. Informeer de patiënt over het risico op hypo- of hyperglykemie en de symptomen.
  
- ✓ Antidiabetica + **suikerbevattende geneesmiddelen:** significant effect vanaf 5g saccharose/inname of vanaf 15 g saccharose/dag.
  - Overweeg een alternatief zonder saccharose. Indien een alternatief niet mogelijk is, adviseer de patiënt rekening te houden met de extra suikerinname, door aanpassing in dieet en/of insulinetoediening.

SPECIFIEK VOOR DE GLP-1 ANALOGEN:

- ✓ Vertraging van de maaglediging, met **mogelijks** wijzigingen van de **resorptiesnelheid van andere geneesmiddelen**. Dit is klinisch vastgesteld maar **niet altijd relevant** en een dosisaanpassing is niet altijd nodig. Bij langwerkende incretinemimetica zijn geen maatregelen nodig maar bij de **kortwerkende** met een grotere impact op de maaglediging wordt geadviseerd de geneesmiddelen **1 uur voor de incretinetoediening** in te nemen. In sommige gevallen moet er toch bijzondere aandacht besteed worden:
  - GM met smalle therapeutische index:
    - Inname bij een maaltijd waarbij de GLP-1 analoog niet wordt toegediend.
  - GM die zorgvuldige klinische monitoring vragen:
    - Inname op gestandaardiseerde manier in relatie tot de GLP-1 analogen.
    - Combinatie met warfarine en/of cumarinederivaten: Zorgvuldige controle van de INR bij aanvang, dosisverhoging of stoppen van de behandeling met GLP-1 analoog.
  - GM die een snelle gastro-intestinale absorptie vereisen of GM met verlengde afgifte:
    - Inname op gestandaardiseerde manier in relatie tot de GLP-1 analogen.
  - GM die voor hun werkzaamheid afhankelijk zijn van drempelconcentraties (bv. antibiotica) en maagsapresistente geneesmiddelen:
    - Inname ten minste 1 uur voor of meer dan 4 uur na het GLP-1 analoog.
  
- ✓ Exe-, lixisenatide: renale excretie → pas op met **nefrotoxische geneesmiddelen!**

- ✓ **Semaglutide:** bij het instellen van de behandeling met semaglutide bij patiënten die warfarine of andere coumarinederivaten gebruiken → frequente controle van INR!
- ✓ **Acarbose:** voorzichtig bij combinatie acarbose-incretinemimetica (geen ervaring + contra-indicatie voor intestinale obstructie).

#### Orale Incretinemimetica (Rybelsus®)

Semaglutide vertraagt de maagleding, wat de absorptie van andere orale geneesmiddelen kan beïnvloeden.

- ✓ **Thyroxine:** De totale blootstelling aan thyroxine was 33% hoger na toediening van een enkelvoudige dosis levothyroxine. Monitoring van schildklierparameters moet worden overwogen bij gelijktijdige behandeling van patiënten met semaglutide en levothyroxine.
- ✓ **Warfarine:** Bij het instellen van de behandeling met semaglutide bij patiënten die warfarine of andere coumarinederivaten gebruiken, wordt frequente controle van de INR aanbevolen.
- ✓ **Rosuvastatine:** verandering in blootstelling is niet klinisch relevant.
- ✓ **Geneesmiddelen met zeer lage biologische beschikbaarheid:** niet geëvalueerd.
- ✓ **Studie naar de farmacokinetiek bij gelijktijdige toediening met vijf andere tabletten:** AUC van semaglutide nam af met 34%,  $C_{max}$  met 32%. Meerdere tabletten in de maag beïnvloedt absorptie van semaglutide indien gelijktijdig ingenomen. Patiënt moet 30 minuten wachten na gebruik van semaglutide voordat ze andere orale geneesmiddelen gebruiken.