

Farmacovigilantie

“Actieve geneesmiddelenbewaking”

Artsen, apothekers, tandartsen, verpleegkundigen en vroedkundigen kunnen vermoedelijke bijwerkingen van geneesmiddelen melden aan het fagg via het online systeem www.gelefiche.be of via de papieren gele fiche beschikbaar via het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium of via de Folia Pharmacotherapeutica van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI, vzw).

Sinds september 2012 kunnen ook patiënten rechtstreeks vermoedelijke bijwerkingen van geneesmiddelen aan het fagg melden via een meldingsfiche die toegankelijk is [via onze website](#). Vragen in verband met de melding door patiënten kunnen worden gericht aan patientinfo@fagg.be.

Iedere maand publiceert het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA, European Medicines Agency) op [haar website](#) een kort overzicht van alle veiligheidssignalen besproken tijdens de laatste vergadering van het Risicobeadelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) en aanbevelingen voor elk van hen.

Sinds de vergadering van het PRAC van januari 2015 heeft het EMA ook deze aanbevelingen vertaald in alle officiële talen van de Europese Unie (EU). De vig-news geeft de besproken signalen van het PRAC weer, die resulteerden in een update van de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) en de bijsluiter van het geneesmiddel in kwestie.

In het kader van de vergunning voor het in de handel brengen (VHB) van een geneesmiddel, kan een risicobeheerplan of (RMP, Risk Management Plan) worden geëist. Het betreft een reeks geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden en -interventies om de risico's van een geneesmiddel te identificeren, te karakteriseren, te vermijden of te minimaliseren, met inbegrip van de beoordeling van de doeltreffendheid van deze interventies. Dat plan omvat een evaluatie van de noodzaak van risicobeperkende activiteiten en, indien van toepassing, een risicobeheerplan dat de risicobeperkende activiteiten (RMA, Risk Minimisation Activities) beschrijft. RMA omvat, enerzijds, routine activiteiten (SKP, bijsluiter), en anderzijds, niet-routine of bijkomende activiteiten (Additional RMA). Deze omvatten beperkende voorwaarden die kunnen gaan om het medisch voorschrift, de afleveringswijze, de distributie, het gebruik of de toediening van het geneesmiddel (met name educatief materiaal), de uitvoering van specifieke klinische proeven. Het educatief materiaal dat wordt ontwikkeld in het kader van de uitvoering van de bijkomende risicobeperkende activiteiten moet, voorafgaand aan zijn verspreiding (vaak voorafgaand aan het in de handel brengen van het betrokken geneesmiddel), het voorwerp uitmaken van de goedkeuring van de bevoegde nationale overheden (fagg in België). De lijst met goedgekeurde RMA-dossiers is beschikbaar [op onze website](#).

Om op de hoogte te worden gebracht van recente informatie, kan u de rubriek "News" van het fagg raadplegen, toegankelijk via de startpagina van de website van het fagg (<http://www.fagg-afmps.be/nl/>) of kan u zich inschrijven voor de nieuwsbrief.

Voor al uw vragen en suggesties, aarzel niet om ons te contacteren via: adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

Farmacovigilantie

“Actieve geneesmiddelenbewaking”

Selectie van recente berichten in het kader van de geneesmiddelenbewaking

Cardiovasculair stelsel

- **Statines** en *immuungemedieerde necrotiserende myopathie*
 - ▼ **Droog extract van Vitis vinifera** (BE: ANTISTAX®): nieuwe specialiteit
 - ▼ **Macitentan** (BE: OPSUMIT®): nieuwe specialiteit
 - **Statines** en *lichenoïde huida eruptie*
 - **Statines** en *spierscheuren*
-

Gastro-intestinaal stelsel

- **Ondansetron IV** (BE: AVESSARON®, ZOFTRAN® en “generieken”): dosisgebonden *verlenging van het QT-interval* - nieuwe dosisbeperking voor intraveneus gebruik (IV)
-

Ademhalingsstelsel

- ▼ **Umeclidiniumbromide** en **vilanterol** (BE: ANORO®): nieuwe specialiteit
 - **Glycopyrronium** en **indacaterol** (BE: ULTIBRO BREEZHALER®): nieuwe vaste associatie
 - **Dextromethorfaan** (BE: ACTIFED NEW®, BISOLTUSSIN®, NORTUSSIN MONO®, TUSSO RHINATHIOL®, VICKS VAPOSYRUP ANTITUSSIF®, VICKS VAPOTABS ANTITUSSIF®, ZYROPHAN® en “generieken”): oneigenlijk gebruik door adolescenten en jongvolwassenen
 - ▼ **Fluticasone** en **vilanterol** (BE: RELVAR®): nieuwe associatie via inhalatie
-

Hormonaal stelsel

- **Leuprorelineacetaat** (BE: DEPO-ELIGARD®) en *risico van onvoldoende werkzaamheid door onjuiste reconstitutie en toediening*
 - ▼ **Alogliptine** (BE: VIPIDIA®): nieuwe specialiteit
 - **Methylprednisolon IV** (BE: SOLU-MEDROL®) en *leverschade*
 - **Anti-androgene hormoontherapie – Abirateron** (BE: ZYTIGA®) en **degarelix** (BE: FIRMAGON®) en *verlenging van het QT-interval bij langetermijngebruik*
 - **Prednisolon** voor *oraal gebruik en de hik*
-

Gynaeco-obstetrie

- ▼ **Droog extract van Cimicifuga racemosa** (BE: DONNAFYTA MENO®): nieuwe specialiteit
-

Urogenitaal stelsel

- ▼ **Solifenacine en tamsulosine** (BE: VESOMNI®): nieuwe specialiteit
 - **Tamsulosine** (BE: OMIC® en “generieken”) en *urine-incontinentie*
-

Pijn en koorts

- **Tapendol** (BE: PALEXIA®, ▼YANTIL®): nieuwe specialiteit
-

Osteoarticulaire aandoeningen

- **Denosumab** (BE: PROLIA® en ▼XGEVA®): bijgewerkte informatie voor minimalisering van het risico op osteonecrose van de kaak en hypocalciëmie
- **Aceclofenac** (BE: AIR-TAL®, BIOFENAC® en “generieken”): nieuwe contra-indicaties en waarschuwingen

Zenuwstelsel

- **Varenicline** (BE: CHAMPIX®): mogelijke interactie met alcohol en risico van *convulsies*
- **Aripiprazol** (BE: ABILIFY®) en *hyperprolactinemie*
- **Paliperidon** (BE: INVEGA® en XEPLION®): accidentele blootstelling van kinderen aan de orale formuleringen
- **Valproaat** (BE: CONVULEX®, DEPAKINE® en “generieken”) en *mitochondriale toxiciteit*
- **Paroxetine** (BE: SEROXAT® en “generieken”) en *agressief gedrag/geweld*
- **Lithium** (BE: CAMCOLIT®, MANIPREX®) en *vaste niertumoren*
- **Valproaat** (BE: CONVULEX®, DEPAKINE® en “generieken”): versterking van de gebruiksbepalingen bij vrouwen en meisjes
- **Dimethylfumaraat** (TECFIDERA®, niet gecommmercialiseerd in België) en *progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)* bij een patiënt met langdurige en ernstige lymfopenie
- **Varenicline** (BE: CHAMPIX®): ervaring van het gebruik in de praktijk
- **Galantamine** (BE: REMINYL®): risico van *ernstige huidreacties*
- **Zopiclon** (BE: IMOVANE®) en risico van *verminderde vaardigheden de dag na inname*: nieuwe aanbevolen dosering
- **Zolpidem** (BE: STILNOCT® en “generieken”) en andere hypnosedaiva: risico van *verminderde waakzaamheid en rijvaardigheid*
- **Dantroleennatrium** (BE: DANTRIUM): gebruik van een filternaald om de gereconstitueerde oplossing op te trekken
- ▼**Perampanel** (BE: FYCOMPA®): nieuwe specialiteit

Infecties

- ▼ **Dolutegravir** (BE: TIVICAY®): nieuwe specialiteit
- ▼ **Simeprevir** (BE: OLYSIO®) en ▼ **sofosbuvir** (BE: SOVALDI®): nieuwe specialiteiten
- ▼ **Fidaxomicine** (BE: DIFICLIR®): nieuwe specialiteit
- **Doxycycline** (BE: DOXYLETS®, VIBRATAB® en “generieken”) en *hyperpigmentatie van de huid*

Immunititeit

- ▼ **Alemtuzumab** (BE: LEMTRADA®): nieuwe specialiteit
- **Hydroxyzine** (BE: ATARAX®): beperking van de gekende risico's van mogelijke bijwerkingen op het hartritme
- **Mycofenolaatmofetil** (BE: CELLCEPT®): risico van *hypogammaglobulinemie* en *bronchiëctasie*
- **Bèta-interferonen** (BE: AVONEX®, BETAFERON®, EXTAVIA®, REBIF®): risico van *trombotische microangiopathie* en *nefrotisch syndroom*
- **Vaccin tegen zona** (BE: ZOSTAVAX®): nieuwe specialiteit
- **Basiliximab** (BE: SIMULECT): off-label gebruik bij harttransplantaties
- **Vaccins tegen het rotavirus** (BE: ROTARIX® en ROTATEQ®): risico van *intestinale invaginatie*

Antitumorale geneesmiddelen

- ▼ **Vemurafenib** (BE: ZELBORAF®) en *pancreatitis*
- ▼ **Vismodegib** (BE: ERIVEDGE®): nieuwe specialiteit
- **Sorafenib** (BE: NEXAVAR®) en *osteonecrose van de kaak (ONJ)*
- ▼ **Pomalidomide** (BE: IMNOVID®): nieuwe specialiteit
- ▼ **Imatinib** (BE: GLIVEC®) en *nierfalen geassocieerd met langdurig gebruik (verminderde geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR))*
- ▼ **Afatinib** (BE: GIOTRIF®): nieuwe specialiteit

Mineralen, vitaminen en tonica

- **Selenium** (BE: SELENIUM AGUETTANT®): nieuwe specialiteit

Diagnostica

- **Gadoversetamide** (OPTIMARK®, niet gecommercialiseerd in BE), **gadodiamide** (BE: OMNISCAN®) en **gadopentetinezuur** (BE: MAGNEVIST® en MAGNEGITA®) en *nefroge systemische fibrose (NSF) bij patiënten met acuut nierfalen*

Diverse geneesmiddelen

- ▼ **Ivacaftor** (BE: KALYDECO®): nieuwe specialiteit

Materiovigilantie

- Geüpdatete aanbeveling voor metaal-op-metaal prothesen
-

Afkortingen

ADHD: Attention Deficit Hyperactivity Disorder - Aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit
AKI: Acute Kidney Injury
ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (bevoegde geneesmiddelenautoriteit van Frankrijk)
BCFI: Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie, vzw
BE: Gecommercialiseerd in België
BfArM: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (bevoegde geneesmiddelenautoriteit van Duitsland)
BPH: Benigne prostaathyperplasie
BRAF: B-Raf proto-oncogen, serine/threonine kinase
CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator
COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Chronisch obstructief longlijden
CYP: Cytochroom P450
DHPC: Direct Healthcare Professional Communication
DPP-4: DiPeptidylPeptidase-4
eGFR: Estimated Glomular Filtration Rate - Verminderde geschatte glomerulaire filtratiesnelheid
EMA: European Medicines Agency
ESW: Eénsecondewaarde
EU: Europese Unie
fagg: federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (bevoegde geneesmiddelenautoriteit van België)
FDA: Food and Drug Administration van de Verenigde Staten
GdCA: Gadolinium-containing Contrast Agent
GIST: Gastro-intestinale stromale tumoren
HGR: Hoge Gezondheidsraad van België
HMG-CoA-reductase: Hydroxymethylglutaryl-coënzym A reductase
HMPC: Committee on Herbal Medicinal Products
IMNM: Immungemedieerde necrotiserende myopathie
IV: IntraVeneus
Lareb: Nederlands bijwerkingencentrum
MID: Mitochondriale aandoening
MS: Multiple Sclerose
NSF: Nefrogene Systemische Fibrose
ONJ: Osteonecrose van de kaak
PgWP: Pharmacogenomics Working Party
PhVWP: Pharmacovigilance Working Party
PML: Progressieve Multifocale Leuko-encefalopathie
POLG: Polymerase gamma
PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
RMA: Risk Minimisation Activities - Risicobeperkende activiteiten
RMP: Risk Management Plan - Risicobeheerplan
SKP: Samenvatting van de Kenmerken van het Product
SSRI: Selectieve serotonineheropnameremmer
VHB: Vergunning voor het in de Handel Brengen
WGO: Wereldgezondheidsorganisatie

▼: "black triangle drug" (= geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel en de nieuwe biologische geneesmiddelen, waarvoor bijzondere aandacht wordt gevraagd i.v.m. ongewenste effecten. Het symbool ▼ wordt vermeld gedurende de eerste drie jaar volgend op het in de handel brengen van het geneesmiddel).

Voor al uw vragen en suggesties: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Indien u deze nieuwsbrief niet meer wenst te ontvangen, volstaat het om een mail te sturen naar dit adres.

Over de Vig-news

De Vig-news is een semestieriële elektronische nieuwsbrief, bestemd voor de gezondheidszorgbeoefenaars, ontwikkeld door de Afdeling Vigilantie van het fagg. De Vig-news geeft een selectie van recente mededelingen over geneesmiddelenbewaking komende van diverse bronnen.

Over het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (fagg)

Het fagg is sinds 1 januari 2007 in België de bevoegde overheid voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten. De rol van het fagg is het verzekeren van de kwaliteit, de veiligheid en de doeltreffendheid van geneesmiddelen en gezondheidsproducten op de markt en in klinische ontwikkeling. Het fagg waakt in het belang van de Volksgezondheid, dat de bevolking kan beschikken over de geneesmiddelen en de gezondheidsproducten die zij nodig heeft.

www.fagg.be - Copyright © fagg

Verantwoordelijke uitgever: Xavier De Cuyper, Administrateur-generaal van het fagg



Farmacovigilantie

“Actieve geneesmiddelenbewaking”

Selectie van recente berichten in het kader van de geneesmiddelenbewaking

Cardiovasculair stelsel

- **Statines en immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM)**
Statines zijn geneesmiddelen die het enzym hydroxymethylglutaryl-coënzym-A-reductase (HMG-CoA-reductase) remmen. Statines zijn geïndiceerd voor de behandeling van hypercholesterolemie en de preventie van cardiovasculaire aandoeningen. Sinds de conclusies van de Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) in 2012 omtrent rosuvastatine en immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM), werden verschillende artikels gepubliceerd over de verschillende statines en IMNM. IMNM werd in tussentijd al goed beschreven als zijnde een zeldzaam risico van statines. Immuungemedieerde necrotiserende myopathie wordt gekenmerkt door progressieve spierzwakte, verhoogde spierenzymen, specifieke autoantilichamen tegen HMG-CoA-reductase en progressie van de symptomen en tekenen ondanks stopzetting van de statines. Spierbiopsie toont meestal een necrotiserende myopathie zonder ernstige inflammatie. Zoals de auteurs van verschillende gepubliceerde onderzoeken concludeerden, is het belangrijk om IMNM te herkennen omdat, in tegenstelling tot patiënten met een zelfgelimiteerde statinegeïnduceerde myopathie, patiënten die lijden aan een statine geassocieerde auto-immune myopathie een immunosuppressieve behandeling nodig kunnen hebben om de ziekte te controleren. Bijgevolg besliste het PRAC dat de SKP en de bijsluiters van statines moeten worden geactualiseerd om te informeren over het mogelijk optreden van IMNM bij patiënten die met een statine worden behandeld ([6-9.01.2015 – PRAC](#)).
- ▼ **Droog extract van Vitis vinifera (in België: ANTISTAX®): nieuwe specialiteit**
Een specialiteit op basis van droog extract van Vitis vinifera (rode wijnstok), reeds meerdere jaren beschikbaar als voedingssupplement, is nu als geneesmiddel geregistreerd voor de behandeling van chronische veneuze insufficiëntie (op basis van *well established use*) ([03.10.2014 – BCFI](#)).
- ▼ **Macitentan (in België: OPSUMIT®): nieuwe specialiteit**
Macitentan is een endotheline-kirireceptorantagonist voorgesteld voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie. De bijwerkingen zijn dezelfde als die van de andere endotheline-receptorantagonisten (ambrisentan en bosentan) ([21.08.2014 – BCFI](#)).
- **Statines en lichenoïde huidruptie**
Het Nederlands Bijwerkingencentrum, Lareb, kreeg 13 meldingen van lichen planus en lichenoïde dermatitis geassocieerd met het gebruik van statines. Volgens sommige auteurs is het moeilijk om een medicamenteuze lichenoïde huidruptie te onderscheiden van een idiopathische lichen planus. De tijd tussen de toediening van het verdachte geneesmiddel en het begin van de eruptie kan een indicator zijn, hoewel deze periode kan variëren van enkele dagen tot enkele jaren. Na stopzetting van de behandeling kunnen de symptomen van een medicamenteuze lichenoïde huidruptie verdwijnen na een week tot verschillende maanden; de symptomen kunnen ook irreversibel zijn. Het verband tussen statines en medicamenteuze lichenoïde huidruptie is disproportioneel aanwezig in de databanken van de WGO en het EMA; ze wordt ook ondersteund door verschillende publicaties waaronder één die zelfs een positieve rechallenge rapporteert (heroptreden van de bijwerking nadat het geneesmiddel opnieuw wordt toegediend, na een positieve dechallenge – **d.i. een** herstel of verbetering van de bijwerking na stopzetting van de behandeling met het geneesmiddel). Het is belangrijk om de potentiële rol van statines bij een patiënt met een lichenoïde huidruptie te herkennen, aangezien deze een grote invloed kan hebben op het welzijn van de patiënt ([16.07.2014 – Lareb](#)).
- **Statines en spierscheuren**
Het Nederlands Bijwerkingencentrum, Lareb, ontving 11 meldingen van spierscheuren geassocieerd met het gebruik van statines. Het verband tussen statines en spierscheuren is disproportioneel

aanwezig in de databanken van Lareb, de WGO en het EMA. Hoewel deze associatie niet beschreven wordt in de literatuur, is het aannemelijk dat statine geïnduceerde spiertoxiciteit de spieren vatbaar kan maken voor scheuren. Myotoxiciteit is een bekende bijwerking van statines. De gegevens van Lareb suggereren dat spierscheuring geïnduceerd door statines kan optreden zonder intense spiercontractie en in afwezigheid van myalgie. De associatie tussen statines en spierscheuring is een nieuw farmacovigilantiesignaal ([16.07.2014 – Lareb](#)).

Gastro-intestinaal stelsel

- **Ondansetron IV** (in België: AVESSARON®, ZOFTRAN® en “generieken”): dosisgebonden verlenging van het QT-interval - Nieuwe dosisbeperking voor intraveneus gebruik
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([18.11.2014 - DHPC](#)).

Ademhalingsstelsel

- ▼ **Umeclidiniumbromide en vilanterol** (in België: ANORO®): nieuwe specialiteit
ANORO® is een vaste associatie van umeclidiniumbromide (een nieuw langwerkend anticholinergicum) en vilanterol (een langwerkend β_2 -mimeticum), voorgesteld in inhalatie voor de onderhoudsbehandeling van chronisch obstructief longlijden (COPD). De associatie van een langwerkend β_2 -mimeticum en een langwerkend anticholinergicum is enkel zinvol indien één van deze twee bestanddelen onvoldoende doeltreffend is. De bijwerkingen zijn deze van de twee bestanddelen. Zoals de andere anticholinergica voor inhalatie geeft umeclidinium anticholinerge bijwerkingen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een instabiele cardiovasculaire aandoening of gesloten-hoekglaucoom ([06.02.2015 – BCFI](#)).
- **Glycopyrronium en indacaterol** (in België: ULTIBRO BREEZHALER®): nieuwe vaste associatie
ULTIBRO BREEZHALER® is een nieuwe vaste associatie van glycopyrronium (een anticholinergicum met lange werkingsduur) en indacaterol (een β_2 -mimeticum met lange werkingsduur) die voorgesteld wordt voor de onderhoudsbehandeling van COPD. De associatie van een sympathicomimeticum en een anticholinergicum is slechts aangewezen wanneer één van de twee componenten onvoldoende doeltreffend is ([11.2014 – BCFI](#)).
- **Dextromethorfaan** (in België: ACTIFED NEW®, BISOLTUSSIN®, NORTUSSIN MONO®, TUSSO RHINATHIOL®, VICKS VAPOSYRUP ANTITUSSIF®, VICKS VAPOTABS ANTITUSSIF®, ZYROPHAN® en “generieken”): oneigenlijk gebruik door adolescenten en jongvolwassenen
Het Franse ANSM wil alle betrokkenen in de gezondheidszorg of sociale zorg voor jongeren waarschuwen voor het oneigenlijke gebruik van antitussiva op basis van dextromethorfaan, afgeleverd met of zonder medisch voorschrift. Deze trend kwam de afgelopen jaren in Frankrijk op de voorgrond bij drugsverslaafden, maar ook bij adolescenten en jongvolwassenen voor recreatieve doeleinden. Deze trend wordt sinds enkele jaren ook waargenomen in de Verenigde Staten en in verschillende Europese landen. Daarom werd in 2012 een officieel *addictovigilance*-onderzoek ingesteld en werden artsen en apothekers geïnformeerd over het opkomende gebruik onder jongeren. Door een toename van het aantal misbruiken sindsdien, werd in Frankrijk in september 2014 nieuwe informatie rondgestuurd naar een uitgebreider professioneel publiek. Zo werden gezondheidszorgbeoefenaars gevraagd om bijzonder alert te zijn voor vragen naar dextromethorfaan die hen verdacht lijken, in het bijzonder van jongvolwassenen of adolescenten. Er werd ook gevraagd om erop toe te zien dat de patiënten geen voorgeschiedenis hebben van misbruik, verslaving of gedrag dat zou kunnen wijzen op oneigenlijk gebruik, alvorens deze specialiteiten voor te schrijven of af te leveren. Bij twijfel moeten gezondheidszorgbeoefenaars een ander antitussivum voorschrijven of afleveren, en mogen apothekers slechts één doos tegelijk afleveren. Er wordt ook gevraagd aan gezondheidszorgbeoefenaars die jongeren opvangen in het kader van drugspreventie, om alert te blijven voor elk verdacht gebruik van dextromethorfaan ([26.11.2014 – ANSM](#)).
- ▼ **Fluticasone en vilanterol** (in België: ▼RELVAR®): nieuwe associatie via inhalatie

Een associatiepreparaat voor toediening via inhalatie op basis van fluticason (een corticosteroid) en vilanterol (een langwerkend β 2-mimeticum) wordt voorgesteld voor de onderhoudsbehandeling van astma en voor de onderhoudsbehandeling van matige tot zeer ernstige vormen van COPD met frequente exacerbaties ([21.08.2014 – BCFI](#)).

Hormonaal stelsel

- **Leuprorelineacetaat** (in België: DEPO-ELIGARD®) en *risico van onvoldoende werkzaamheid door onjuiste reconstitutie en toediening*
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC) rondgestuurd ([25.11.2014 - DHPC](#)).
- **▼Alogliptine** (in België: VIPIDIA®): *nieuwe specialiteit*
Alogliptine is een dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP-4-inhibitor voorgesteld bij type 2-diabetes, en dit enkel in associatie met andere antidiabetica (metformine, hypoglycemiërend sulfamide, glitazon of insuline) bij onvoldoende controle van de glycemie met deze geneesmiddelen. De bijwerkingen zijn vergelijkbaar als deze van de andere gliptines ([03.10.2014 – BCFI](#)).
- **Methylprednisolon IV** (in België: SOLU-MEDROL®) en *leverschade*
Methylprednisolon is een krachtig steroidal anti-inflammatoir geneesmiddel beschikbaar in verschillende farmaceutische vormen. Methylprednisolon intraveneus (IV) is geïndiceerd voor situaties waar een snelle en sterke werking nodig is. Op 30 juni 2014 had Health Canada 4 meldingen ontvangen van leverschade na blootstelling aan intraveneuze methylprednisolon. Eén geval werd beschouwd als mogelijk gerelateerd aan de behandeling met intraveneuze methylprednisolon. In de literatuur zijn achtentwintig gevallen van geneesmiddelgeïnduceerde leverschade geïdentificeerd die mogelijk geassocieerd zijn met intraveneuze toediening van methylprednisolon. In 11 van die gevallen werd een positieve rechallengen vastgesteld (heroptreden van de bijwerking nadat het geneesmiddel opnieuw wordt toegediend, na een positieve dechallenge – d.i. een herstel of verbetering van de bijwerking na stopzetting van de behandeling met het geneesmiddel), wat suggereert dat er een oorzakelijk verband is met het geneesmiddel. Een groot deel van deze positieve rechallenges gebeurde meerdere jaren na de laatste episode van leverschade. De latentietijd voor het optreden van leverschade, inclusief gevallen van acute hepatitis, varieerde van meerdere dagen tot meerdere maanden na het starten van de behandeling; dit interval is verenigbaar met geneesmiddelgeïnduceerde leverschade. Een vroege herkenning van deze bijwerking kan de efficiëntie van de behandeling van leverbeschadiging verbeteren. Gezondheidszorgbeoefenaars worden aangemoedigd om gevallen van leverschade, die vermoedelijk geassocieerd zijn met methylprednisolon, te melden ([10.2014 - Health Canada](#)).
- **Anti-androgene hormoontherapie – Abirateron** (in België: ZYTIGA®) en **degarelix** (in België: FIRMAGON®) en *verlenging van het QT-interval bij langetermijngebruik*
Het PRAC heeft de gegevens geanalyseerd van hormoontherapie met anti-androgenen op lange termijn en het risico van verlenging van het QT-interval. Onderzoek van de gevallen uit de farmacovigilantiedatabank van het EMA, EudraVigilance, leverde geen duidelijk beeld over een mogelijk verband tussen hormoontherapie met anti-androgenen en verlenging van het QT-interval. Dergelijk resultaat werd echter verwacht, gezien de beperking van spontane meldingen bij analyse van dit type bijwerking. De tijdsrelatie en het bestaan van een positieve dechallenge (dit is herstel of verbetering van de bijwerking na stopzetting van de behandeling met het geneesmiddel), wezen in enkele gevallen op een mogelijk oorzakelijk verband.
Onderzoek van de literatuur leverde wat meer bewijs op van QT-verlenging, geassocieerd met anti-androgene therapie. De beoordeelde publicaties toonden een duidelijke tendens naar een effect van anti-androgene therapie op QT-intervalverlenging. Dit effect was echter zwak in alle studies en de klinische relevantie was twijfelachtig. Kortom, rekening houdend met alle gegevens over anti-androgene hormoontherapie, was er voldoende bewijs voor een invloed van anti-androgene therapie op het QT-interval.
Het PRAC benadrukte echter dat een verlengd QT-interval een risicofactor is voor ventriculaire tachycardie; de gemiddelde leeftijd van de populatie met metastatische castratieresistente prostaatkanker ligt hoger, en bijgevolg zijn er in deze populatie mogelijk ook meer bestaande

hartziekten en andere risico's, dan de algemene populatie of de onderzochte patiënten in de beoordeelde studies. Daarom kan zelfs een matig effect op de verlenging van het QT-interval klinisch relevant zijn voor de patiënten.

Tot slot werd gevraagd dat de SKP's en bijsluiters van anti-androgene therapieën zouden worden bijgewerkt om te wijzen op het risico van verlenging van het QT-interval ([8-11.09.2014 – PRAC](#)).

- **Prednisolon voor oraal gebruik (geen specialiteit in België) en de hik**

Prednisolon is een corticosteroïde, met een voornamelijk glucocorticoïde werking en, in mindere mate, een mineralocorticoïde werking. Prednisolon wordt gebruikt voor de behandeling van verschillende inflammatoire aandoeningen en auto-immuunziekten. Het Nederlands Bijwerkingencentrum, Lareb, heeft 3 meldingen van de hik ontvangen na het gebruik van prednisolon. Er werden 2 positieve dechallenges en 1 positieve rechallenge gerapporteerd. Het verband tussen prednisolon en de hik is disproportioneel aanwezig in de databanken van het Lareb en de WGO; dat geldt ook voor andere glucocorticoïden. De literatuur vermeldt gevallen van de hik vooral bij het gebruik van dexamethason; het lijkt erop dat het veranderen van een corticosteroïde naar (methyl)prednisolon de hik vermindert. Het onderliggende mechanisme is niet duidelijk. Andere glucocorticoïden zoals betamethason worden ook beschreven als zijnde uitlokker van de hik. In verschillende SKP's van glucocorticoïden staat de hik al beschreven als een mogelijke bijwerking ([16.07.2014 – Lareb](#)).

Gynaeco-obstetrie

- ▼ **Droog extract van Cimicifuga racemosa (in België: DONNAFYTA MENO®): nieuwe specialiteit**
DONNAFYTA MENO® is een droog extract van Cimicifuga racemosa (zilverkaars) dat geregistreerd is voor de behandeling van menopauzale klachten. Dit geneesmiddel is al meer dan 10 jaar gecommercialiseerd in meerdere Europese landen, en deze indicatie staat vermeld als *well-established use* in de monografie van het Comité voor geneesmiddelen op basis van planten (HMPC, Committee on Herbal Medicinal Products) van het EMA ([18.09.2014 – BCFI](#)).

Urogenitaal stelsel

- ▼ **Solifenacine en tamsulosine (in België: VESOMNI®): nieuwe specialiteit**
Solifenacine is een anticholinergicum en tamsulosine, een alfa1-blokker. Deze associatie wordt voorgesteld voor de behandeling van irritatieve symptomen (zoals pollakiurie, nycturie, aandrang, urge-incontinentie) en obstructieve symptomen van benigne prostaathypertrofie bij onvoldoende respons op een alfa1-blokker in monotherapie. De contra-indicaties, bijwerkingen en interacties zijn deze van de verschillende bestanddelen, onder andere anticholinerge bijwerkingen ([18.09.2014 – BCFI](#)).
- **Tamsulosine (in België: OMIC® en "generieken") en urine-incontinentie**
Tamsulosine is een antagonist van alfa-1-adrenerge receptoren in de prostaat. Tamsulosine is geïndiceerd voor de behandeling van tekenen en symptomen geassocieerd met benigne prostaathyperplasie (BPH). Het wordt ook off-label gebruikt voor de behandeling van nierstenen bij vrouwen. Het Nederlands Bijwerkingencentrum, Lareb, heeft 11 meldingen ontvangen van urine-incontinentie na inname van tamsulosine. Deze meldingen hebben betrekking op 9 mannen en 2 vrouwen. In 5 gevallen werd een positieve dechallenge gemeld en in 2 gevallen was er sprake van een positieve rechallenge, wat het oorzakelijk verband ondersteunt. Er is echter ook een negatieve dechallenge (geen verbetering van de bijwerking na stopzetting van de behandeling). Het verband tussen tamsulosine en urine-incontinentie is disproportioneel aanwezig in de databanken van het Lareb, de WGO en het EMA; ze wordt beschreven in de literatuur en lijkt farmacologisch plausibel. Hoewel BPH kan worden beschouwd als een versturende factor, beschrijven patiënten met BPH vaak overflow incontinentie, die niet is vermeld in de door de Lareb ontvangen meldingen. In 2 gevallen kan BPH bovendien uitgesloten worden als versturende factor omdat de patiënten vrouwen waren; in twee andere gevallen werd er specifiek melding gemaakt van urgentie- en stressincontinentie. Leeftijd zou in al deze gevallen echter kunnen worden beschouwd als versturende factor ([16.07.2014 – Lareb](#)).

Pijn en koorts

- **Tapentadol** (in België: PALEXIA®, ▼YANTIL®): **nieuwe specialiteit**
Tapentadol is een krachtig narcotisch analgeticum. Het is een zuivere agonist ter hoogte van de opiaatreceptoren en heeft ook een noradrenerge werking. Tapentadol is aanvaard voor de behandeling van matig ernstige tot ernstige acute pijn. In studies van korte duur bleek de werkzaamheid van tapentadol bij postoperatieve pijn vergelijkbaar met deze van andere narcotische analgetica zoals oxycodon of morfine. Tapentadol is gecontra-indiceerd bij personen met ernstige lever- of nierinsufficiëntie. Omwille van een verhoogd risico van convulsies is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige inname van geneesmiddelen die de convulsiedrempel verlagen. Gezien de beperkte vergelijkende gegevens met andere analgetica (waaronder niet-narcotische analgetica die vaak de eerste stap zijn in de aanpak van acute pijn) en de beperkte ervaring met het middel, is de plaats van tapentadol momenteel niet duidelijk ([02.2015 – BCFI](#)).

Osteoarticulaire aandoeningen

- **Denosumab** (in België: PROLIA® en ▼XGEVA®): **bijgewerkte informatie voor beperking van het risico op osteonecrose van de kaak en hypocalciëmie**
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC) rondgestuurd (09.2014 – [DHPC PROLIA](#) – [DHPC XGEVA](#)).
- **Aceclofenac** (in België: AIR-TAL®, BIOFENAC® en “generieken”): **nieuwe contra-indicaties en waarschuwingen**
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC) rondgestuurd ([01.09.2014 - DHPC](#)).

Zenuwstelsel

- **Varenicline** (in België: CHAMPIX®): **mogelijke interactie met alcohol en risico van convulsies**
De FDA (Food and Drug Administration, VS) waarschuwt voor de mogelijke interactie tussen alcohol en varenicline, die bij sommige patiënten resulteert in een toename van de toxische effecten van alcohol, soms geassocieerd met agressief gedrag en/of geheugenverlies. De FDA adviseert patiënten om tijdens de behandeling hun alcoholgebruik te verminderen. Er werden ook zeldzame gevallen van convulsies gemeld bij patiënten behandeld met varenicline. De FDA adviseert gezondheidszorgbeoefenaars om het potentiële risico van convulsies af te wegen tegen de mogelijke voordelen vooraleer dit geneesmiddel voor te schrijven bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies of andere factoren die de epileptische drempel kunnen verlagen. Patiënten worden geadviseerd om hun behandeling onmiddellijk te stoppen indien zij neuropsychiatrische symptomen (agitatie, agressie, depressieve stemming, gedragsveranderingen, suicidale gedachten en gedrag) ontwikkelen. De FDA adviseert om de productinformatie (CHANTIX® in de Verenigde Staten) te actualiseren en deze informatie erin op te nemen ([09.03.2015 – FDA](#)). Op Europees niveau waarschuwen de SKP en de bijsluiter van Champix® voor het risico van convulsies en neuropsychiatrische symptomen, en worden gezondheidszorgbeoefenaars aangeraden om dit geneesmiddel voorzichtig te gebruiken bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies of bepaalde omstandigheden die tot een aanval kunnen leiden. Daarnaast moet de behandeling worden gestaakt bij patiënten met tekenen van agitatie, depressieve stemming, suicidale gedachten of suïcidaal gedrag. Wat het risico van interactie met alcohol betreft, staat in de Europese SKP en bijsluiter dat de beschikbare gegevens momenteel beperkt zijn.
- **Aripiprazol** (in België: ABILIFY®) en **hyperprolactinemie**
Tijdens routinematige activiteiten van signaaldetectie identificeerde het EMA een signaal van hyperprolactinemie op basis van de aanwezigheid van 8 meldingen in de EudraVigilance-databank. Gevallen van hyperprolactinemie en verhoogde bloedconcentraties van prolactine werden al in eerdere evaluaties van regelgevende procedures en in de literatuur beschreven. Aripiprazol is, in de gebruikelijke therapeutische doses, een partiële agonist van de receptoren D2 en 5HT1A en een

5HT2A-antagonist. Een gepubliceerd rapport stelde als hypothese dat aripiprazol, bij hogere doses, werkt als een complete antagonist van de D2-receptor die interfereert met de fysiologische remmende werking van dopamine op de prolactineafscheiding ([10.2014 – PRAC](#)). Op zijn bijeenkomst in maart 2015, besprak het PRAC de cumulatieve beoordeling van alle gevallen van hyperprolactinemie of verhoogde prolactine geassocieerd met aripiprazol, de herziening van de literatuur en de klinische gevallen door de VHB-houder, en de commentaren van de VHB-houder over de frequentie, de intensiteit, en de klinische evolutie na dechallenge, zowel wat de prolactine als de onderliggende psychiatrische aandoening betreffen. Van de 250 gevallen die de VHB-houder terugvond in zijn klinische en post-marketingmeldingen, hielden 17 gevallen duidelijk verband met aripiprazol. Elf van de 17 gevallen vertoonden een positieve dechallenge (dit is een herstel of verbetering van de bijwerking na stopzetting van de behandeling met het geneesmiddel), en twee gevallen een positieve rechallenge. Disproportionaliteitsonderzoek toont aan dat er een mogelijk verband is tussen aripiprazol- en de stijging van de prolactinespiegels. Het PRAC acht het daarom noodzakelijk om hyperprolactinemie, naast de al vermelde hypoprolactinemie, op te nemen in de SKP en de bijsluiter van de betrokken producten en gezondheidszorgbeoefenaars en patiënten te informeren over het risico van verhoogde prolactinespiegels, hoewel de gevolgen van dit effect in de meeste gevallen matig waren ([02.2015 – PRAC](#)).

▪ **Paliperidon** (in België: INVEGA® en XEPLION®): *accidentele blootstelling van kinderen aan de orale formuleringen*

Tijdens routinematige activiteiten van signaaldetectie identificeerde het EMA, op basis van de gegevens uit de EudraVigilance-databank, 8 gevallen van toxiciteit na het accidenteel inslikken van paliperidon door kinderen. Momenteel zijn paliperidontabletten verkrijgbaar in flessen met een kindveilige dop met inductiesluiting of in witte/doorschijnende blisterverpakkingen met doordruklaag. Op de buitenverpakking staat een speciale waarschuwing om het geneesmiddel buiten het zicht en het bereik van kinderen te houden. In het risicobeheersplan (RMP) van de producten staat dat de blisters voldoen aan de lokale eisen over de ondoorzichtigheid, zodat kinderen de tabletten niet kunnen zien. Na evaluatie van de gevallen was het PRAC desalniettemin van mening dat een evaluatie van dit signaal noodzakelijk was ([09.2014 – PRAC](#)). De cumulatieve evaluatie van het signaal liet echter niet toe om een specifieke oorzaak van dergelijke accidentele blootstellingen te identificeren. Het PRAC meent dat het risico van potentieel ernstige intoxicatie bij kinderen moet worden geëvalueerd voor de verschillende bestaande verpakkingen (flessen en ampullen) aangezien er regionale verschillen bestaan in de verpakkingen, en dat de VHB-houder de gevallen van accidentele blootstelling moet onderzoeken en een herziening van de SKP, de bijsluiter en, indien nodig, het RMP moet indienen ([02.2015 – PRAC](#)).

▪ **Valproaat** (in België: CONVULEX®, DEPAKINE® en “generieken”) en *mitochondriale toxiciteit*

BfArM heeft van een VHB-houder van een generiek een signaal ontvangen van mitochondriale toxiciteit geassocieerd met valproaat. De VHB-houder identificeerde 10 meldingen van mitochondriale toxiciteit in de literatuur, waarbij er een tijdsrelatie was tussen de toediening van valproaat en de diagnose van mitochondriale aandoening (MID) of symptoomverergering bij patiënten met MID. MID's worden voornamelijk, maar niet uitsluitend, veroorzaakt door een storing van de ademhalingsketen, die vaker overgeërfd dan verworven is. Epilepsie is een frequent teken van MID's van het centraal zenuwstelsel. Vergelijkende studies van de veiligheid van anti-epileptica hebben aangetoond dat het meer waarschijnlijk is dat valproaat interfereert met de mitochondriale paden, dan de andere, meer gebruikelijke geneesmiddelen. Dit suggereert dat valproïnezuur moet worden beschouwd als de laatste optie om epilepsie te behandelen bij patiënten met een MID. In de SKP en de bijsluiter van producten die valproaat bevatten, staat geen waarschuwing of contra-indicatie voor het gebruik van valproïnezuur bij patiënten met MID. Daarom besloot het PRAC dat verder onderzoek gerechtvaardigd was ([05.2014 – PRAC](#)). Het PRAC heeft de resultaten van het onderzoek uitgevoerd door de VHB-houders beoordeeld: in de literatuur en in hun algemene databank voor geneesmiddelenbewaking. De evaluatie focuste op leverstoornissen gemeld bij patiënten. De gerapporteerde gevallen van rhabdomyolyse, pancreatitis en convulsies, die het vaakst worden waargenomen bij deze patiënten, werden ook onderzocht, net als gevallen van verergering van de mitochondriale aandoening. Het PRAC oordeelde dat de cumulatieve gegevens voldoende waren om een oorzakelijk verband tussen het gebruik van valproaat en een verslechtering van onderliggende mitochondriale aandoeningen te ondersteunen, met inbegrip van het risico van hepatotoxiciteit, die vooral voorkomt bij patiënten met het syndroom van Alpers-Huttenlocher (POLG-genmutatie; polymerase gamma) ([10.2014 – PRAC](#)). Het PRAC heeft advies ingewonnen bij de werkgroep farmacogenomica (PgWP, Pharmacogenomics Working Party) met betrekking tot het minimaliseren van het risico. Deze wees erop dat er testen haalbaar zijn om POLG-

mutaties te detecteren bij patiënten. Het PRAC concludeerde dat het gerechtvaardigd is om een contra-indicatie voor valproaat in te voeren voor patiënten met mitochondriale aandoeningen veroorzaakt door deze genetische mutatie, en ook bij kinderen jonger dan 2 jaar van wie vermoed wordt dat zij aan stoornissen lijden die verband houden met deze mutatie ([01.2015 – PRAC](#)).

- **Paroxetine** (in België: SEROXAT® en “generieken”) en *agressief gedrag/geweld*
Tijdens routinematige activiteiten van signaaldetectie werd in Nederland een signaal van agressief gedrag geïdentificeerd op basis van de periodieke evaluatie van verdachte voorvallen ontvangen door het Lareb in de loop der jaren. Het PRAC heeft de informatie uit de gerapporteerde gevallen van vermoedelijk agressief gedrag onderzocht en heeft geoordeeld dat een oorzakelijk verband tussen het gebruik van paroxetine en het optreden van agressief gedrag moeilijk te beoordelen was op basis van de farmacovigilantiedata. Er moet namelijk rekening worden gehouden met versturende factoren, namelijk de onderliggende ziekte en de maatschappelijke context. De beschikbare wetenschappelijke literatuur bevat tegenstrijdige bevindingen over selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en agressief gedrag, waarbij sommige een gunstig effect toonden en andere een verhoogd risico. Er werden verschillende mogelijke mechanismen geïdentificeerd die de neiging naar agressief gedrag kunnen uitleggen in het kader van het gebruik van SSRI's. Een mogelijke biologische verklaring zou kunnen liggen in de farmacodynamische eigenschappen van paroxetine: agressief gedrag is een uiting van de disinhiberende werking geïnduceerd door een behandeling met SSRI's. Het PRAC oordeelde dat een cumulatief onderzoek van het signaal gerechtvaardigd was ([09.2014 – PRAC](#)). Op zijn vergadering van januari 2015 besprak het PRAC de evaluatie van het cumulatief onderzoek van meldingen van agressief gedrag/geweld geassocieerd met paroxetine in klinische studies, de medische literatuur, post-marketinggegevens en de resultaten van preklinische toxicologische studies. Klinische gegevens uit placebogecontroleerde studies bij volwassenen hebben geen verschil aan het licht gebracht in de incidentie van vijandige voorvallen in de paroxetinegroep in vergelijking met de placebogroep. In de actief gecontroleerde studies bij volwassenen werden vijandige voorvallen waargenomen met een lagere incidentie in de paroxetinegroep dan in de groep met de werkzame comparator. Dit verschil was echter niet statistisch significant. In placebogecontroleerde studies bij kinderen lag de incidentie van vijandige voorvallen statistisch hoger in de behandelde groep. Naast deze resultaten wijzen een aantal meldingen van gevallen op een mogelijk oorzakelijk verband op basis van het waarnemen van een dechallenge en een rechallenge, of door het feit dat paroxetine het enige gemelde geneesmiddel was. Het PRAC merkt op dat de SKP en de bijsluiter van alle SSRI's melding maken van agressie als bijwerking bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar, maar adviseert om ze bij te werken en de post-marketinggegevens over gevallen van agressie waargenomen bij volwassenen erin op te nemen ([01.2015 – PRAC](#)).
- **Lithium** (in België: CAMCOLIT®, MANIPREX®) en *vaste niertumoren*
BfarM heeft een signaal van vaste niertumoren geïdentificeerd op basis van een onderzoek ingediend in het kader van een nationale variatie door de VHB-houder van een product op basis van lithiumcarbonaat. Hoewel het aantal gemelde gevallen zeer laag was in vergelijking met het wijdverbreide klinische gebruik van lithium, oordeelde het PRAC dat dit signaal nader moest worden onderzocht, gezien de bekende nefrotoxiciteit van lithium en aangezien het gebruik van lithium op lange termijn kan leiden tot chronische nierinsufficiëntie door tubulaire schade met vorming van cysten ([09.2014 – PRAC](#)). Tijdens de vergadering van januari 2015, evalueerde het PRAC de resultaten van het onderzoek. De meeste gevallen waren afkomstig uit de literatuur en beschreven niercysten, maar een klein aantal gevallen maakte melding van nierkanker, niercelcarcinoom, nieroncocytoom. De meeste patiënten met tumoren namen al minstens 10 jaar lithium in (gemiddelde duur: 21 jaar) en bevonden zich bij de diagnose in verschillende stadia van nierfalen. Al deze patiënten vertoonden chronische nierinsufficiëntie, gewoonlijk asymptomatisch. Deze tumoren waren afkomstig van de verzamelbuis. De meeste patiënten met nierkanker ondergingen een nefrectomie en herstelden zonder de lithiumtherapie te stoppen. Er werd geen enkele terugval waargenomen na een klinische opvolging van minstens één jaar. Op basis van de beoordeling van de gemelde gevallen en het literatuuronderzoek, acht het PRAC dat het gerechtvaardigd is om de SKP en de bijsluiter van lithiumbevattende producten bij te werken met vermelding van het risico van microcysten, oncocytoom en nierverzamelbuiscarcinomen geassocieerd met langdurig gebruik van lithium. Bovendien moet de routinematige geneesmiddelenbewaking behouden blijven om dit risico beter te kunnen karakteriseren ([01.2015 – PRAC](#)).

- **Valproaat** (in België: CONVULEX®, DEPAKINE® en “generieken”): versterking van de gebruiksbependingen bij vrouwen en meisjes

Na een herbeoordeling van de beschikbare gegevens over de effecten van blootstelling aan valproaat tijdens de zwangerschap die wijzen op een verhoogd risico van aangeboren afwijkingen, een risico van ontwikkelingsstoornissen bij peuters die in de baarmoeder werden blootgesteld aan valproaat en een verhoogd risico van autismespectrumstoornis en infantiel autisme, en aangezien beperkte gegevens een verhoogd risico van aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) suggereren, adviseert het PRAC om de gebruiksbependingen voor geneesmiddelen met valproaat te versterken. Valproaat mag niet worden gebruikt om epilepsie en bipolaire stoornissen te behandelen bij meisjes en bij vrouwen die zwanger zijn of die zwanger kunnen worden, tenzij andere behandelingen niet effectief zijn of niet worden verdragen. Vrouwen voor wie de behandeling met valproaat de enige optie is, na het proberen van andere behandelingen, moeten doeltreffende anticonceptie gebruiken tijdens het gebruik van valproaat, en de behandeling moet worden gestart en gecontroleerd door een arts met ervaring in de behandeling van dergelijke aandoeningen. Vrouwen aan wie valproaat werd voorgeschreven, mogen niet stoppen met de behandeling zonder eerst met hun arts te overleggen. In landen waar valproaat bevattende geneesmiddelen vergund zijn voor de preventie van migraine, mogen vrouwen valproaat niet gebruiken om migraine te voorkomen als ze zwanger zijn. Zwangerschap moet voor de aanvang van de behandeling van migraine worden uitgesloten, en de vrouw moet doeltreffende anticonceptie gebruiken. Het PRAC beveelt aan om educatief materiaal te voorzien voor alle gezondheidszorgbeoefenaars in de EU en voor vrouwen aan wie valproaat werd voorgeschreven om hen te informeren over deze risico's. Artsen worden verzocht om de behandeling bij meisjes en vrouwen regelmatig te herzien, met name in de puberteit en wanneer een vrouw plant om zwanger te worden. De SKP en de bijsluiters bestemd voor de patiënten moeten worden bijgewerkt met de laatste informatie en aanbevelingen ([13.10.2014 – fagg](#)). Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC) rondgestuurd ([09.12.2014 - DHPC](#)). Ook het BCFI publiceerde hierover een artikel ([03.2015 – BCFI](#)).

- **Dimethylfumaraat** (TECFIDERA®, niet gecommmercialiseerd in België) en *progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)* bij een patiënt met langdurige en ernstige lymfopenie

Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC) rondgestuurd ([28.11.2014 - DHPC](#)).

- **Varenicline** (in België: CHAMPIX®): ervaring van het gebruik in de praktijk

Hoewel een aantal bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van varenicline zijn bekend, is er weinig bekend over het gebruik ervan in de praktijk en over de tijdsrelatie zoals de latentietijd. Een prospectieve cohortstudie werd uitgevoerd met een totaal van 1.418 patiënten. Van deze patiënten maakte 58,8% melding van minstens één bijwerking. De meest gemelde bijwerkingen waren misselijkheid (30,8%), buikpijn (11,2%) en abnormale dromen (10,4%). De meeste patiënten hebben hun behandeling niet stopgezet toen deze bijwerkingen optraden. De mediane latentietijd van de bijwerkingen die meer dan 50 keer werden gemeld, bedroeg 3 tot 7 dagen, met uitzondering van de bijwerking “depressieve stemming”, waarvoor een mediane latentietijd van 10 dagen werd waargenomen. Deze studie gaf een overzicht van de latentietijd en de getroffen maatregelen wanneer een bijwerking optreedt tijdens de behandeling met varenicline in de dagelijkse praktijk. Deze bevestigt wat voor de commercialisering van het geneesmiddel was waargenomen ([20.11.2014 – Lareb](#)).

- **Galantamine** (in België: REMINYL®): risico van *ernstige huidreacties*

Janssen Inc. en Health Canada melden dat er voor REMINYL® ER geen gecontroleerde klinische studies van meer dan zes maanden zijn geweest en dat het geneesmiddel enkel mag worden voorgeschreven door artsen gespecialiseerd in de diagnose en behandeling van de ziekte van Alzheimer (of na overleg met een dergelijke arts). Er werden zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties, waaronder Stevens-Johnson-syndroom, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose en erythema multiforme gemeld bij patiënten behandeld met REMINYL® ER. In Canada werden de SKP en de bijsluiters van REMINYL® ER bijgewerkt met vermelding van deze nieuwe veiligheidsinformatie. Gezondheidszorgbeoefenaars moeten patiënten en zorgverleners informeren over de tekenen van deze ernstige huidreacties en hen adviseren om te stoppen met REMINYL® ER zodra er huiduitslag optreedt ([18.11.2014 – Health Canada](#)).

- **Zopiclon** (in België: IMOVANE®) en risico van *verminderde vaardigheden de dag na inname*: *nieuwe aanbevolen dosering*

Health Canada en Sanofi-Aventis Canada Inc waarschuwen gezondheidszorgbeoefenaars en patiënten voor de inhiberende werking van IMOVANE® op het centraal zenuwstelsel dat, net als andere sedativa/hypnotica (zie onderwerp **Zolpidem** hieronder), de dag na inname kan leiden tot een verminderde waakzaamheid en rijvaardigheid, en dit zelfs als de patiënt zich volledig wakker voelt. De wijzigingen in de doseringsaanbevelingen zijn gebaseerd op de data voor de dosis van 7,5 mg zopiclon, die wijzen op een verhoogd risico van verminderde rijvaardigheid tijdens onderzoeken gevoerd tot 11 uur na een avonddosis. Sommige patiënten kunnen inderdaad voldoende hoge bloedspiegels van zopiclon hebben om te leiden tot verminderde vaardigheden, zelfs als Imovane® wordt ingenomen zoals voorgeschreven. In Canada werd de aanbevolen startdosis verlaagd tot 3,75 mg (een halve tablet van 7,5 mg) eenmaal per nacht voor het slapengaan. Deze startdosis wordt ook aanbevolen in de Belgische SKP en bijsluiter bij risicopatiënten. De risico's zijn groter bij ouderen en bij andere speciale populaties met verhoogde residuele bloedspiegels (lever- en nierinsufficiëntie). Voor sommige patiënten die lagere doseringen nemen, kunnen de bloedspiegels van zopiclon in de ochtend voldoende hoog zijn om te leiden tot een vermindering van de vaardigheden. Daarom moeten alle patiënten die IMOVANE® gebruiken, worden gewaarschuwd voor het risico van verminderde vaardigheden 's anderendaags. De laagste effectieve dosis voor elke patiënt moet worden gebruikt en mag niet hoger zijn dan 5 mg bij oudere patiënten en bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie, of bij patiënten die momenteel worden behandeld met krachtige CYP3A4-remmers. Een aanpassing van de dosis kan nodig zijn bij gelijktijdig gebruik van andere remmers van het centraal zenuwstelsel. Patiënten moeten worden gewaarschuwd om minstens 12 uur na toediening van het geneesmiddel te wachten alvorens te rijden of andere activiteiten uit te voeren die volledige mentale alertheid vergen, in het bijzonder oudere patiënten en patiënten die doses van 7,5 mg nemen. Patiënten moeten worden geïnformeerd over het risico van verminderde alertheid 's anderendaags en dat dit risico wordt verhoogd als de doseringsinstructies niet nauwkeurig worden opgevolgd. Er kan sprake zijn van verstoorde waakzaamheid, ook al voelt men zich volledig wakker. Alle patiënten moeten ervoor worden gewaarschuwd dat ze geen voertuig mogen besturen of gevaarlijke activiteiten mogen uitvoeren die volledige alertheid vergen totdat ze weten hoe de voorgeschreven dosis hen de volgende dag beïnvloedt. De behandeling mag meestal niet meer dan 7 tot 10 opeenvolgende dagen duren. Bij gebruik van meer dan 2 tot 3 opeenvolgende weken moet de patiënt volledig opnieuw worden geëvalueerd. De in België goedgekeurde SKP en bijsluiter van Imovane® werden bijgewerkt ([19.11.2014 – Health Canada](#)).

- **Zolpidem** (in België: STILNOCT® en “generieken”) en andere hypnosedativa: *risico van verminderde waakzaamheid en rijvaardigheid*

Naar aanleiding van de herevaluatie van zolpidem op Europees niveau werd beslist om de waarschuwingen in de SKP en de bijsluiter van producten op basis van zolpidem te versterken wat het risico van verminderde waakzaamheid en rijvaardigheid de dag na de inname van het geneesmiddel betreft. Zolpidem wordt, zoals zopiclon, gebruikt voor de kortetermijnbehandeling van slapeloosheid. Deze geneesmiddelen (“Z-producten”) zijn chemisch verschillend van benzodiazepines, maar hun werkingsmechanisme en bijwerkingen zijn vergelijkbaar. Om de risico's van verminderde waakzaamheid en rijvaardigheid te beperken, moeten een aantal voorzorgsmaatregelen worden gerespecteerd. Zo moeten patiënten de laagst werkzame dosis innemen, éénmaal daags net vóór het slapengaan en deze dosis mag 's nachts niet worden herhaald. De maximale aanbevolen dosis van zolpidem is 10 mg; bij oudere patiënten en patiënten met leverinsufficiëntie wordt een lagere dosis van maximum 5 mg aanbevolen. Zolpidem mag niet samen worden ingenomen met andere sederende geneesmiddelen of met alcohol. Na de inname van zolpidem moet minstens 8 uur worden gewacht alvorens een voertuig te besturen of een andere activiteit uit te voeren die waakzaamheid vereist. Commentaar van het BCFI: analoge aanbevelingen gelden in het algemeen voor alle “Z-producten” en benzodiazepines (zie onderwerp **Zopiclone** hierboven). De duur van het sederend effect kan echter variëren. Men verwacht theoretisch dat stoffen met een lange halfwaardetijd meer accumuleren in het lichaam en dus meer sedatie geven 's anderendaags dan middelen met een kortere halfwaardetijd. Deze relatie is in de praktijk echter niet zo duidelijk. Ook de individuele gevoeligheid speelt een belangrijke rol. Het is dus moeilijk om concrete adviezen te geven over hoelang er gewacht moet worden na de inname van een “Z-product” - ook zopiclon - of van een benzodiazepine alvorens een taak uit te oefenen waarbij waakzaamheid nodig is. Vooral bij ouderen (let op in verband met

valrisico), verzwakte patiënten en patiënten met nier- of leverinsufficiëntie is voorzichtigheid geboden en dient zo laag mogelijk te worden gedoseerd ([10.2014 – BCFI](#)).

- **Dantroleennatrium** (in België: DANTRIUM): gebruik van een filternaald om de gereconstitueerde oplossing op te trekken
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC) rondgestuurd ([10.09.2014 - DHPC](#)).
- ▼ **Perampanel** (in België: Fycompa®): nieuwe specialiteit
Perampanel is een nieuw anti-epilepticum dat wordt voorgesteld, in associatie met andere anti-epileptica, als bijkomende (“add on”) behandeling van partiële epileptische aanvallen met of zonder secundaire veralgemening bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar. De voornaamste bijwerkingen van perampanel zijn vertigo, slaperigheid, coördinatiestoornissen met valrisico vooral bij ouderen, neurologische en psychotische stoornissen, vooral bij de start van de behandeling. Perampanel is een substraat van CYP3A4 met mogelijkheid van interacties, vooral met andere anti-epileptica ([21.08.2014 – BCFI](#)).

Infecties

- ▼ **Dolutegravir** (in België: TIVICAY®): nieuwe specialiteit
Dolutegravir is, zoals raltegravir, een integrase-inhibitor die wordt voorgesteld in associatie met andere antiretrovirale middelen voor de behandeling van HIV-infectie ([03.10.2014 – BCFI](#)).
- ▼ **Simeprevir** (in België: OLYSIO®) en ▼ **sofosbuvir** (in België: SOVALDI®): nieuwe specialiteiten
Simeprevir en sofosbuvir zijn specifieke inhibitoren van eiwitten van het hepatitis C-virus en worden voorgesteld in associatie met andere geneesmiddelen (bv. peginterferon α en ribavirine) voor de behandeling van chronische hepatitis C ([21.08.2014 – BCFI](#)).
- ▼ **Fidaxomicine** (in België: DIFICLIR®): nieuwe specialiteit
Fidaxomicine is een antibioticum dat structureel verwant is met de macroliden en -behoort tot de groep van de macrocyclische antibacteriële middelen. Het heeft een nauw werkingsspectrum en een geringe gastro-intestinale resorptie. Fidaxomicine wordt voorgesteld langs orale weg voor de behandeling van diarree door *Clostridium difficile* ([21.08.2014 – BCFI](#)).
- **Doxycycline** (in België: DOXYLETS®, VIBRATAB® en “generieken”) en *hyperpigmentatie van de huid*
Doxycycline is een antibioticum dat behoort tot de groep van de tetracyclines. Tussen 1999 en 2013 ontving het Nederlands Bijwerkingencentrum, Lareb, 5 meldingen van hyperpigmentatie van de huid geassocieerd met het gebruik van doxycycline. Dit verband tussen doxycycline en hyperpigmentatie wordt ondersteund door een statistisch significante disproportie in de databanken van de WGO en het EMA, en in de literatuur beschreven gevallen en door een eventueel farmacologisch mechanisme. Lareb ontving eveneens 3 meldingen van nagelverkleuring na het gebruik van doxycycline. Twee van deze patiënten leden echter ook aan onycholyse en het is onduidelijk of dit ook de oorzaak van de verkleuring was. Foto-onycholyse wordt vermeld in de SKP en de bijsluiters van geneesmiddelen op basis van doxycycline in België. Bovendien wordt hyperpigmentatie van de huid vermeld in de SKP en de bijsluiters van geneesmiddelen op basis van minocycline in België. Er werden verschillende hypothesen geformuleerd om de hogere frequentie van gevallen van hyperpigmentatie met minocycline in vergelijking met doxycycline te verklaren. Minocycline is een klassiek antibioticum voor patiënten die lijden aan acné of rosacea, en wordt soms voorgeschreven voor langdurige behandelingen, wat meestal niet het geval is met doxycycline. Minocycline is twee keer lipofieler dan doxycycline en dringt gemakkelijker in de weefsels. De risicofactoren voor pigmentatieveranderingen veroorzaakt door tetracyclines omvatten de duur van de behandeling, de cumulatieve dosis (hoog risico boven 50 g), de aanwezigheid van reeds bestaande aantastingen van de huid door inflammatie of overmatige blootstelling aan zonlicht of het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die pigmentatie kunnen veroorzaken ([16.07.2014 – Lareb](#)).

Immuniteit

- ▼ **Alemtuzumab** (in België: LEMTRADA®): *nieuwe specialiteit*
 Alemtuzumab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen het glycoproteïne CD52 op het oppervlak van de lymfocyten, en is een immunosuppressivum geïndiceerd voor de behandeling van actieve recidiverende en herstellende multiple sclerose (MS). Alemtuzumab was vroeger beschikbaar onder de specialiteitsnaam MABCAMPATH® voor de behandeling van bepaalde vormen van leukemie, maar werd door de firma in oktober 2012 uit de handel genomen. Alemtuzumab kan ernstige bijwerkingen veroorzaken, vooral infuusgerelateerde reacties, auto-immuunaandoeningen (vooral schildklierstoornissen, nefropathie, immuungemedieerde trombocytopenische purpura) en opportunistische infecties (o.a. herpes/varicella, tuberculose) ([02.2015 – BCFI](#)).
- **Hydroxyzine** (in België: ATARAX®): *beperking van de gekende risico's van mogelijke bijwerkingen op het hartritme*
 Het PRAC heeft de herziening van geneesmiddelen die hydroxyzine bevatten, afgerond. Deze herziening kwam er nadat er bezorgdheid was ontstaan over het risico van mogelijke effecten van deze geneesmiddelen op het hartritme. Deze geneesmiddelen zijn beschikbaar in de meeste Europese landen. Toch variëren de vergunde indicaties sterk van land tot land: deze geneesmiddelen kunnen worden gebruikt voor de behandeling van angststoornissen, voor de verlichting van pruritus, als premedicatie voor een operatie en voor de behandeling van slaapstoornissen. Het PRAC is van mening dat hydroxyzine is geassocieerd met een klein maar beslist risico van verlenging van het QT-interval en torsade de pointes. Op basis van de herziene gegevens verschilt het risico niet afhankelijk van de indicatie en oordeelt het PRAC dat hydroxyzine bevattende geneesmiddelen verder kunnen worden gebruikt binnen hun goedgekeurde indicaties op voorwaarde dat er nieuwe maatregelen worden genomen om het risico van mogelijke bijwerkingen op het hartritme te beperken. De SKP en de bijsluiter van deze geneesmiddelen moeten dienovereenkomstig worden aangepast ([13.02.2015 – fagg](#)).
- **Mycofenolaatmofetil** (in België: CELLCEPT®): *risico van hypogammaglobulinemie en bronchiëctasie*
 Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC) rondgestuurd ([12.12.2014 - DHPC](#)).
- **Bèta-interferonen** (in België: AVONEX®, BETAFERON®, EXTAVIA®, REBIF®): *risico van trombotische microangiopathie en nefrotisch syndroom*
 Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC) rondgestuurd ([01.09.2014 - DHPC](#)).
- **Vaccin tegen zona** (in België: ZOSTAVAX®): *nieuwe specialiteit*
 Het vaccin wordt voorgesteld voor de preventie van zona en postherpetische neuralgie bij personen vanaf 50 jaar. Dit vaccin bestaat uit levend verzwakte virussen, en dit aan een sterkere concentratie dan in het vaccin tegen varicella. Het vaccin wordt in één subcutane dosis toegediend. Omwille van het risico van vermindering van de immunogeniciteit van het vaccin tegen zona, mag het 23-valent vaccin tegen pneumokokken niet gelijktijdig worden toegediend. Dit levend vaccin is gecontra-indiceerd bij immuungedeprimeerde patiënten, dit zijn de personen met het hoogste risico van ernstige zona. Het effect van de vaccinatie op hospitalisaties omwille van zona is niet gekend. ([11.2014 – BCFI](#)).
- **Basiliximab** (in België: SIMULECT): *off-label gebruik bij harttransplantaties*
 Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC) rondgestuurd ([02.09.2014 - DHPC](#)).
- **Vaccins tegen het rotavirus** (in België: ROTARIX® en ROTATEQ®): *risico van intestinale invaginatie*
 De lichte stijging van het risico van intestinale invaginatie na vaccinatie tegen het rotavirus, vooral binnen de eerste 7 dagen na de vaccinatie, is gekend en wordt vermeld in de SKP. Onlangs werden twee nieuwe observationele studies, gefinancierd door de Amerikaanse overheid, gepubliceerd met betrekking tot het risico van intestinale invaginatie met het rotavirusvaccin. In de eerste studie werd voor Rotateq® het bijkomende risico van intestinale invaginatie geschat op 1,1 geval per 100.000 gevaccineerde kinderen binnen 7 dagen na de eerste dosis, en op 1,5 gevallen binnen 21 dagen. Na de tweede en derde dosis werd geen risicoverhoging opgemerkt. Voor Rotarix® was het aantal gevaccineerde kinderen te laag om het risico te kunnen beoordelen. In de tweede studie werd het

bijkomende risico van intestinale invaginatie bij kinderen die de twee doses Rotarix® hadden gekregen, geschat op 5,3 gevallen per 100.000 gevaccineerde kinderen binnen 7 dagen na de vaccinatie. Voor Rotateq® werd geen statistisch significante verhoging van het risico gezien. De auteurs van het bijbehorend editoriaal stellen dat de verschillen in de resultaten van de twee studies mogelijk kunnen worden verklaard door verschillen in methodologie, maar ook door toeval en door niet-gecontroleerde bias en versturende factoren. Het is in ieder geval mogelijk dat de twee types vaccins tegen het rotavirus het risico van intestinale invaginatie verhogen in de eerste dagen na de vaccinatie. Deze risicoverhoging is zeer laag (1 tot 5 gevallen per 100.000 gevaccineerde kinderen). De kosten-batenverhouding van de vaccinatie is in een geïndustrialiseerd land zoals België minder gunstig dan in landen met een slechtere basisgezondheidszorg, vermits hier het risico van complicaties na een rotavirusinfectie zoals dehydratie, zeer gering is. Vaccinatie tegen het rotavirus is gecontra-indiceerd in geval van antecedenten van intestinale invaginatie of bij een niet-gecorrigeerde aangeboren afwijking van het gastro-intestinale stelsel die een voorbeschikkende factor kan zijn. De vaccinatie moet in elk geval voor de leeftijd van 6 maanden zijn afgerond. Voor de dagelijkse praktijk is het wenselijk om aandacht te hebben voor klachten die kunnen wijzen op intestinale invaginatie bij kinderen die recent werden gevaccineerd met een rotavirusvaccin, zoals ernstige buikpijn, aanhoudend braken, bloederige stoelgang, zwelling van de buik, hoge koorts ([09.2014 – BCFI](#)). In Frankrijk verzocht het ANSM, door middel van een DHPC verzonden eind maart 2015, gezondheidszorgbeoefenaars om gezinnen te sensibiliseren voor tekenen van acute intestinale invaginatie binnen een maand na de vaccinatie, en indien het geval onmiddellijk hun arts te raadplegen ([31.03.2015 – ANSM](#)). In België zijn de aanbevelingen over dit risico opgenomen in de [vaccinatiefiche](#) door de Hoge Gezondheidsraad (HGR).

Antitumorale geneesmiddelen

- **▼Vemurafenib** (in België: ZELBORAF®) en *pancreatitis*
Vemurafenib is een BRAF-proteïnekinaseremmer en is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met een inoperabelof gemetastaseerd melanoom dat positief is voor de BRAF-V600-mutatie. Health Canada heeft de beschikbare gegevens over het risico van pancreatitis geëvalueerd en concludeerde dat er een verband bestaat tussen vemurafenib en pancreatitis. Dit verband kan gedeeltelijk worden toegeschreven aan de stimulatie van celproliferatie die tot obstructieve pancreatitis kan leiden. De informatie bestemd voor Canadese voorschrijvers over ZELBORAF® werd bijgewerkt en bevat nu het risico van pancreatitis. De gegevens die hebben bijgedragen aan het veiligheidsonderzoek waren afkomstig van de wetenschappelijke en medische literatuur, meldingen van bijwerkingen in Canada en in het buitenland, en ook van de kennis over het gebruik van ZELBORAF® in Canada en internationaal ([12.02.2015 - Health Canada](#)).
- **▼Vismodegib** (in België: ERIVEDGE®): *nieuwe specialiteit*
Vismodegib is een antitumoraal middel dat wordt voorgesteld langs orale weg voor de behandeling van bepaalde gemetastaseerde of lokaal verspreide basaalcelcarcinomen wanneer chirurgie of radiotherapie ongeschikt is ([03.10.2014 – BCFI](#)).
- **Sorafenib** (in België: NEXAVAR®) en *osteonecrose van de kaak (ONJ)*
Sorafenib is een remmer van verschillende kinases en wordt gebruikt in gemetastaseerd niercelcarcinoom en levercarcinoom. Aangezien osteonecrose meestal wordt beschouwd als een onderbreking van de vasculaire irrigatie, is remming van angiogenese één van de belangrijkste hypothesen om de fysiopathologie van ONJ te verklaren. Steeds meer wetenschappelijke publicaties ondersteunen het bestaan van een verband tussen osteonecrose van de kaak en andere botten en de nieuwe anti-angiogene geneesmiddelen (tyrosinekinaseremmers en monoklonale antilichamen gericht tegen de vasculaire endotheliale groeifactor). Sorafenib staat op de lijst van anti-angiogene middelen die een vermoedelijk verband hebben met ONJ. Informatie over Nexavar® beschikbaar in de Verenigde Staten vermeldt dat ONJ werd gemeld na post-marketinggebruik van sorafenib. Op 29 augustus 2014 telde de VigiBase-databank van de WGO 8 meldingen van ONJ vermoedelijk geassocieerd met gebruik van sorafenib. De risicofactoren voor ONJ omvatten radiotherapie, dentoalveolaire chirurgie, waaronder ook tandextracties en de plaatsing van implantaten, het dragen van tandprothesen, parodontopathieën en de aanwezigheid van andere comorbiditeiten zoals kanker, anemie en diabetes. De geneesmiddelen vermeld als risicofactoren voor ONJ omvatten botresorptieremmers, zoals bisfosfonaten en denosumab, corticosteroiden, chemotherapie en anti-angiogene middelen. Om het risico van ONJ te verminderen,

worden patiënten aanbevolen om een goede mondhygiëne te behouden. Een volledig tandheelkundig onderzoek en het aannemen van preventieve maatregelen rond mondhygiëne voor aanvang van de behandeling kunnen helpen om het risico van geneesmiddelgeïnduceerde ONJ te verminderen. Gezondheidszorgbeoefenaars worden aangemoedigd om deze bijwerking te melden aan het fagg om een beter inzicht te verwerven in het potentiële risico van ONJ bij patiënten behandeld met sorafenib ([10.2014 - Health Canada](#)).

- **▼Pomalidomide** (in België: IMNOVID®): *nieuwe specialiteit*
Pomalidomide is een immunostimulans dat structureel verwant is aan thalidomide en lenalidomide; pomalidomide wordt gebruikt voor de behandeling van multipel myeloom resistent aan andere behandelingen ([18.09.2014 – BCFI](#)).
- **▼Imatinib** (in België: GLIVEC®) en *nierfalen geassocieerd met langdurig gebruik (verminderde geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR))*
Imatinib is een kinaseremmer, geïndiceerd in de behandeling van chronische myeloïde leukemie en gastro-intestinale stromale tumoren (GIST). Het PRAC heeft de gegevens over chronisch nierfalen geassocieerd met imatinib besproken, met inbegrip van een onderzoek van de epidemiologische gegevens over de nierfunctie in de populatie van dezelfde leeftijd als de populatie behandeld met imatinib, een overzicht van de literatuur over imatinib, een onderzoek van de gegevens over de nierfunctie in geselecteerde klinische proeven en een herziening van individuele gevallen. Uit het onderzoek van de gesponsorde klinische proeven is een consistente trend gebleken in de stijging van de serumcreatinine en de daling van de eGFR. Uit de post-marketinggegevens konden gevallen worden geïdentificeerd van verminderde of abnormale eGFR of verminderde of abnormale creatinineklaring met positieve dechallenge, in sommige gevallen een positieve rechallenge. De meeste patiënten met een verminderde of abnormale GFR en die dialyse volgen en/of een niertransplantatie hebben ondergaan, hadden andere comorbiditeiten of namen geneesmiddelen die de nierfunctie kunnen aantasten. Hoewel veroudering wordt geassocieerd met een afname van de nierfunctie, oordeelde het PRAC op basis van de beschikbare gegevens, dat een langdurige behandeling met imatinib de nierfunctie kan aantasten. Bijgevolg werd een herziening van de SKP en de bijsluiters van geneesmiddelen op basis van imatinib noodzakelijk geacht om deze resultaten te weerspiegelen ([8-11.09.2014 – PRAC](#)).
- **▼Afatinib** (in België: GIOTRIF®): *nieuwe specialiteit*
Afatinib is een proteïne-kinase-inhibitor ter hoogte van de receptoren voor de epidermale groeifactor, die wordt voorgesteld voor de behandeling van bepaalde gevallen van niet-kleincellig longcarcinoom ([21.08.2014 – BCFI](#)).

Mineralen, vitaminen en tonica

- **Selenium** (in België: SELENIUM AGUETTANT®): *nieuwe specialiteit*
SELENIUM AGUETTANT® is een inspuitable oplossing op basis van selenium, voorgesteld voor de preventie van seleniumtekort in geval van parenterale voeding of bij bewezen ernstig seleniumtekort. De serumspiegel voor selenium moet regelmatig worden gecontroleerd om overdosering te vermijden ([21.08.2014 – BCFI](#)).

Diagnostica

- **Gadoversetamide** (OPTIMARK®, niet gecommmercialiseerd in België), **gadodiamide** (in België: OMNISCAN®) en **gadopentetinezuur** (in België: MAGNEVIST® en MAGNEGITA®) en *nefrogene systemische fibrose (NSF) bij patiënten met acute nierschade*
Hoewel er geen nieuwe gevallen van nefrogene systemische fibrose (NSF) zijn gemeld, heeft het PRAC opgemerkt dat het mogelijk is dat de veranderingen in geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) een gevolg kunnen zijn van nierfunctiestoornis bij personen met acute nierschade (AKI, Acute Kidney Injury). Bijgevolg zou het kunnen dat kwetsbare patiënten niet optimaal worden beschermd tegen het risico van NSF door de bestaande renale contra-indicaties voor contrastmiddelen die gadolinium bevatten (GdCA) met een "hoog risico" voor NSF. Het PRAC heeft ook rekening gehouden met het feit dat in de Verenigde Staten, alle GdCA's met een hoog risico (gadodiamide, gadoversetamide en

gadopentetinezuur) de bijkomende contra-indicatie van acuut acute nierschade (AKI) bevatten. Het *American College of Radiology Manual on Contrast Media* (2013) merkte op dat tussen de 12 en 20% van de bevestigde gevallen van NSF zijn opgetreden bij patiënten met een AKI, vaak bovenop een chronische nierziekte, en dat de richtlijnen van de *European Society of Urogenital Radiology* (2013) vermelden dat contrastmiddelen op basis van gadolinium met het hoogste risico van NSF gecontra-indiceerd zijn bij patiënten met acuut nierfalen. Na onderzoek van de ingediende bewijselementen, oordeelde het PRAC dat een herziening van de SKP en bijsluiters van GdCA's met een hoog risico zich opdringt om de al aanwezige formulering nader te verduidelijken ([6-9.01.2015 – PRAC](#)).

Diverse geneesmiddelen

- ▼ **Ivacaftor** (in België: Kalydeco®): nieuwe specialiteit

Ivacaftor is een activator van de CFTR-proteïne (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) en wordt voorgesteld voor de behandeling van vormen van mucoviscidose met G551D-mutatie (5%). In klinische studies leidde ivacaftor tot een verbetering van de ESW (éénsecondewaarde) en een vermindering van het aantal exacerbaties van longafwijkingen, maar zonder effect op het aantal hospitalisaties en intraveneuze antibioticabehandelingen. Ivacaftor geeft vele farmacokinetische interacties en de effecten op lange termijn zijn niet bekend. Het gaat om een weesgeneesmiddel waarvan de plaats nog niet duidelijk is ([18.09.2014 – BCFI](#)).

Materiovigilantie

- Geüpdatete aanbeveling voor metaal-op-metaal prothesen

Naar aanleiding van het rapport gepubliceerd door SCENHIR, zijn de aanbevelingen omtrent de patiënten met een metaal-op-metaal prothese geüpdatet. De aanbevelingen met betrekking tot de implantatie zijn eveneens gepubliceerd op de website van het fagg ([22.07.2015-fagg](#)).