

Uw geneesmiddelen en gezondheidsproducten, onze zorg

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.

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

- **Ivabradine** (BE: PROCORALAN®): herziening van de risico-batenverhouding
- **Geneesmiddelen die het renine-angiotensine systeem beïnvloeden**: herziening van de risico-batenverhouding van gecombineerd gebruik van deze geneesmiddelen
- **Piracetam** (BE: NOOTROPIL® en PIRACETAM UCB®): wijziging in de rubriek “Dosering en wijze van toediening”
- **Olmesartan** (BE: BELSAR®, OLMETEC®, en in de combinaties BELSAR PLUS®, OLMETEC PLUS®, FORZATEN®, SEVIKAR®, FORZATEN/HCT®, SEVIKAR/HCT®) en *enteropathie*
- **Angiotensine II-receptorblokkers (of “sartanen”)** en *koude handen en voeten*

Bloed en stolling

- **▼Lipegfilgrastim** (BE: LONQUEX®): nieuwe specialiteit
- **Lenograstim** (BE: GRANOCYTE®): risico van *capillaireleksyndroom* bij kankerpatiënten en gezonde donoren

Gastro-intestinaal stelsel

- **Metoclopramide** (BE: PRIMPERAN®, DIBERTIL® en “generieken” en in de combinatie met acetylsalicylzuur MIGPRIV®): update van de indicaties en posologie om de kans op (voornamelijk neurologische) bijwerkingen te beperken

Ademhalingsstelsel

- **Ambroxol** (BE: SURBRONC® en MUCOANGIN®) en broomhexine (in België: BISOLVON® en "generieken"): herziening van de risico-batenverhouding
- **Codeïne** gebruikt voor de behandeling van hoest en verkoudheid bij kinderen (BE: BROMOPHAR®, BRONCHODINE®, BRONCHOSDAL CODEINE®, BRONCHO-PECTORALIS CODEINE®, GLOTTYL®, TOULARYNX CODEINI®, TOUX-SAN CODEINE®, EUCALYPTINE LE BRUN®, EUCALYTUX® en INALPIN®): herziening van de risico-batenverhouding in de pediatrie
- ▼**Aclidinium** (BE: BRETARIS GENUAIR®): nieuwe specialiteit

Hormonaal stelsel

- **Testosteron** (BE: ANDROGEL®, ITNOGEN®, NEBIDO®, SUSTANON®, TESTIM® en TESTOCAPS®): herziening van de risico-batenverhouding na bezorgdheid om cardiale bijwerkingen
- ▼**Enzalutamide** (XTANDI®, momenteel niet op de markt in België) en *myalgie*
- **Vildagliptine** (BE: GALVUS® en in combinatie met metformine: EUCREAS®) en *rhabdomyolyse*
- Corticosteroiden voor epidurale injectie: risico van *zeldzaam, doch ernstig neurologisch probleem*
- **Exenatide** met verlengde afgifte (BE: BYDUREON®): nieuwe specialiteit
- **Triamcinolonacetonide** (BE: ALBICORT®, KENACORT A®) en *postmenopauzale bloedingen na parenteraal gebruik*

Gynaeco-obstetrie

- Morning-afterpil: herziening van de risico-batenverhouding volgens het gewicht van de patiënten
- ▼**Vitex agnus castus** (BE: DONNAFYTA PREMENS®): nieuwe specialiteit

Urogenitaal stelsel

- ▼**Avanafil** (BE: SPEDRA®): nieuwe specialiteit

Pijn en koorts

- **Paracetamol**: richtlijnen ter harmonisering van de Samenvatting van de Kenmerken van het Product en de bijsluiters van deze geneesmiddelen
- Transdermaal **fantanyl** (in België: DUROGESIC®, MATRIFEN® en "generieken"): accidentele blootstelling met mogelijk levensbedreigende gevolgen

Osteoarticulaire aandoeningen

- **Hydroxychloroquine** (BE : PLAQUENIL®) en *hypoglycemie*
- Langdurig gebruik van hoge dosissen **ibuprofen**: herziening van de cardiovasculaire risico's
- ▼**Strontiumranelaat** (BE : PROTELOS®): bijkomende beperkingen bij het voorschrijven

Zenuwstelsel

- **Valproaat** (BE: DEPAKINE®, CONVULEX® en "generieken"): versterking van de beperkingen voor gebruik bij meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd
- **Bromocriptine** (BE: PARLODEL®): beperking van het gebruik voor het voorkomen of stoppen van de lactatie
- **Bupropion** (BE: WELLBUTRIN®): signaal van *pancytopenie*
- ▼**Tetrabenazin** (BE: Tetrabenazine AOP Orphan Pharmaceuticals®): nieuwe specialiteit
- **Quetiapine** (BE: SEROQUEL® en "generieken") en *acuut leverfalen*
- ▼**Nalmefeën** (BE: SELINCRO®): nieuwe specialiteit
- **Buprenorfine** (BE: TRANSTEC®) en *ontsteking leidend tot huiddepigmentatie*
- **Lamotrigine** (BE: LAMICTAL® en "generieken") en *nachtmerries*
- **Mirtazapine** (BE: REMERGON® en "generieken") en *urineretentie*
- **Flunitrazepam** (BE: FLUNITRAZEPAM EG®): belangrijke aanbevelingen voor een correct gebruik

Infecties

- ▼ **Fidaxomicine** (BE: DIFICLIR®): nieuwe specialiteit
- ▼ **Simeprevir** (BE: OLYSIO®): nieuwe specialiteit
- Fluorochinolonen en *netvliesloslating*
- **Saquinavir** (BE: INVIRASE®): update van belangrijke veiligheidsinformatie voor het voorschrijven
- ▼ **Bedaquiline** (BE: SIRTURO®): nieuwe specialiteit
- **Azithromycine** (BE: ZITROMAX® en "generieken") en *DRESS-syndroom*
- ▼ **Tenofovir disoproxil** (BE: VIREAD® en in de vaste combinaties ATRIPLA®, EVIPLERA®, TRUVADA® et STRIBILD®): signaal van acuut nierfalen bij gelijktijdig gebruik van **diclofenac**
- ▼ **Elvitegravir, emtricitabine, tenofovir en cobicistat** (BE: STRIBILD®): nieuwe specialiteit (vaste combinatie)

Immunititeit

- **Mycofenolaatmofetil** (BE: CELLCEPT® en "generieken"): signaal van *bronchiëctasis en hypogammaglobulinemie*
- **Basiliximab** (BE: SIMULECT®): signaal van *fatale cardiovasculaire instabiliteit* als gevolg van off-label gebruik in het kader van een harttransplantatie
- **Hydroxyzine** (BE: ATARAX®) en mogelijke cardiale bijwerkingen: herziening van de risicobatenverhouding
- **Ustekinumab** (BE: STELARA®): signaal van *exfoliatieve dermatitis*

Antitumorale geneesmiddelen

- ▼ **Ofatumumab** (ARZERRA®, momenteel niet op de markt in België): herinnering aan het risico van ernstige en fatale infusiereacties
- ▼ **Afatinib** (BE: GIOTRIF®): nieuwe specialiteit
- **Cisplatine** (BE: CISPLATINE ACCORD HEALTHCARE®, CISPLATINE HOSPIRA®, CISPLATINE SANDOZ® en CISPLATINE TEVA®) en *aortatrombose*
- ▼ **Pertuzumab** (BE: PERJETA®): nieuwe specialiteit
- ▼ **Dabrafenib** (BE: TAFINLAR®): nieuwe specialiteit
- **Capecitabine** (BE: XELODA en "generieken") en *ernstige huidreacties*
- ▼ **Bosutinib** (BE: BOSULIF®): nieuwe specialiteit
- ▼ **Ruxolitinib** (BE: JAKAVI®): nieuwe specialiteit
- ▼ **Vismodegib** (ERIVEDGE®, momenteel niet op de markt in België) en educatief materiaal - Zwangerschapspreventieprogramma

Dermatologie

- **Chloorhexidine**: nieuwe aanbevelingen betreffende het gebruik bij prematuren
- ▼ **Camellia sinensis** (BE: VEREGEN®): nieuwe specialiteit
- **Brimonidine** (BE: MIRVASO®): nieuwe specialiteit
- **Clindamycine en tretinoïne** (BE: TRECLINAX®): nieuwe specialiteit (vaste combinatie)
- **Aciclovir en hydrocortison** (BE: ZOVIRAX DUO®): nieuwe specialiteit (vaste combinatie)

Otorinolaryngologie

- SUPPOSOR BUCCO: stopzetting van distributie

Anesthesie

- **Dexmedetomidine** (BE: DEXDOR®): signaal van *infantiele apneu*
- **Viskeuze lidocaïne** (BE: ORAQIS®, XOGEL®): contra-indicatie voor behandeling van pijn bij het doorkomen van de eerste tanden

Diverse geneesmiddelen

- Natrium in bruisende, oplosbare en dispergeerbare formuleringen: signaal van *cardiovasculaire events*

- **Overschakelen van de ene specialiteit naar de andere ("switch"):** voorzichtig bij geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge
- **Orlistat** (BE: ALLI®, ZENICAL® en "generieken"): signaal van *farmacokinetische geneesmiddeleninteractie* met hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART) die leidt tot verlies aan doeltreffendheid van HAART-behandeling

Materiovigilantie

- Risico's verbonden aan het gebruik van hyaluronzuur in het kader van borstvergrotingen
-

Afkortingen

ACE-inhibitoren : Angiotensine Converse Enzym-inhibitoren
ADHD : Attention Deficit Hyperactivity Disorder
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (bevoegde geneesmiddelenautoriteit van Frankrijk)
ARB : AngiotensineReceptorBlokker
BCFI : Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie, vzw
BE: Gecommercialiseerd in België
BfArM: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (bevoegde geneesmiddelenautoriteit van Duitsland)
CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use
CKG: Commissie voor Kruiden Geneesmiddelen voor menselijk gebruik
CLL : Chronische Lymfatische Leukemie
CLS: Capillary Leak Syndrome
CMDh: Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human
COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstructief longlijden)
CVA: CerebroVascular Accident
DHPC: Direct Healthcare Professional Communication
DPP-4: DiPeptidylPeptidase-4-remmer
DRESS: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
ECG : ElektroCardioGram
EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor
EMA: European Medicines Agency
fagg: federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
FDA: Food and Drug Administration van de Verenigde Staten
FEV1: geforceerde expiratoire volume in 1 seconde
G-CSF : Granulocyte Colony-Stimulating Factor
HAART : Hoogactieve AntiRetrovirale Therapie
HER-2 : Human Epidermal Growth Factor 2
Lareb: Nederlands bijwerkingencentrum
NSAID: Niet-Steroïdaal Anti-Inflammatoir Geneesmiddel
PDCO: Agency's Paediatric Committee
PhVWP: Pharmacovigilance Working Party
PKWP : Pharmacokinetic Working Party
PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR: Periodic Safety Update Report
RAS : Renine-Angiotensine Systeem
SCARs : Severe Cutaneous Adverse Reactions
SKP: Samenvatting van de Kenmerken van het Product
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 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.

Farmacovigilantie

“Actieve geneesmiddelenbewaking”

Selectie van recente berichten in het kader van de geneesmiddelenbewaking

Cardiovasculair stelsel

- **Ivabradine** (in België: PROCORALAN®): herziening van de risico-batenverhouding
In mei 2014, was het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA, European Medicines Agency) gestart met de herziening van geneesmiddelen op basis van ivabradine. Deze geneesmiddelen worden gebruikt om volwassenen met chronische stabiele angina pectoris of chronisch hartfalen te behandelen. Deze herziening volgt op de voorlopige resultaten van de SIGNIFY-studie. Deze studie evalueert of een behandeling met ivabradine bij patiënten met een coronaire hartziekte het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen vermindert in vergelijking met een placebobehandeling. In afwachting van de conclusies werd een communicatie naar de gezondheidszorgbeoefenaars verstuurd (DHPC, Direct Healthcare Professionals Communication) om te herinneren aan de voorwaarden van het gebruik van PROCORALAN® ([09.05.2014 – fagg](#), [11.06.2014 - DHPC](#)). In november heeft het EMA de herziening van Corlentor/Procoralan (ivabradine) afgerond en heeft aanbevelingen geformuleerd om het risico op hartproblemen, zoals een hartaanval en bradycardie, te verminderen bij patiënten die dit geneesmiddel gebruiken om de symptomen van angina pectoris te behandelen. Deze aanbevelingen zijn goedgekeurd door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP = Committee for Medicinal Products for Human use) van het EMA. Het advies van het CHMP zal overgemaakt worden aan de Europese Commissie, die te gepasten tijde een juridisch bindende beslissing zal nemen die geldig zal zijn in de ganse Europese Unie. ([07.11.2014 – fagg](#), [21.11.2014 – EMA](#)).
- Geneesmiddelen die het renine-angiotensine systeem beïnvloeden: herziening van de risico-batenverhouding van gecombineerd gebruik van deze geneesmiddelen
Het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) van het EMA heeft de risico's bij het combineren van verschillende klassen van geneesmiddelen die inwerken op het renine-angiotensine systeem (RAS) herzien. Deze geneesmiddelen behoren tot drie grote klassen: angiotensinereceptorblokkers (ARB's, ook wel bekend als sartanen), angiotensineconversie-enzym-inhibitoren (ACE-inhibitoren) en directe renine-inhibitoren, zoals aliskiren. Het PRAC adviseert om geen geneesmiddelen uit deze klassen te combineren. Vooral aan patiënten met aan diabetes gerelateerde nierproblemen (diabetische nefropathie) mag geen ARB in combinatie met een ACE-inhibitor worden gegeven. Wanneer een dergelijke combinatie absoluut noodzakelijk wordt geacht, moet dit gebeuren onder het toezicht van een specialist met nauwgezette controle van de nierfunctie, vocht- en zoutbalans en bloeddruk (dit geldt ook voor het vergunde gebruik van de ARB candesartan of valsartan als aanvullende therapie bij ACE-inhibitoren in het kader van de behandeling van patiënten met hartfalen die een dergelijke combinatie vereisen). De combinatie van aliskiren met een ARB of een ACE-inhibitor is strikt gecontra-indiceerd bij patiënten met nierinsufficiëntie of diabetes. Het CHMP en de Europese Commissie hebben de aanbevelingen van het PRAC bevestigd ([23.04.2014 – fagg](#), [23.05.2014 – EMA](#)).
- **Piracetam** (in België: NOOTROPIL® en PIRACETAM UCB®): wijziging in de rubriek “Dosering en wijze van toediening”
De rubriek “Dosering en wijze van toediening” van de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) en de bijsluiter van NOOTROPIL® en PIRACETAM UCB® werd gewijzigd voor beide indicaties (“Geheugenstoornissen en/of intellectuele stoornissen” en “Behandeling van corticale myoclonieën”). Het betreft een alignering van de Belgische productinformatie met het goedgekeurde ‘Core Safety Profile’ naar aanleiding van de Europese evaluatie van het Periodieke Veiligheidsverslag (PSUR, Periodic Safety Update Report) van piracetam ([02.2014 – DHPC](#)).
- **Olmesartan** (in België: BELSAR®, OLMETEC®, en in de combinaties BELSAR PLUS®, OLMETEC PLUS®, FORZATEN®, SEVIKAR®, FORZATEN/HCT®, SEVIKAR/HCT®) en *enteropathie*
Een reeks van 22 gevallen van enteropathie bij patiënten behandeld met olmesartan werd gepubliceerd in de *Mayo Clinic Proceedings*. Bij alle patiënten resulteerde het staken van de behandeling in het

verdwijnen van de symptomen en de klinische tekenen (diarree, gewichtsverlies, intestinale villose atrofie). Het mechanisme van deze bijwerking is niet duidelijk. Enteropathie kan maanden tot jaren na het opstarten van de behandeling optreden. In geval van ernstige darmstoornissen bij patiënten behandeld met olmesartan, is het belangrijk te denken aan olmesartan als mogelijke oorzaak, en te overwegen om de behandeling te stoppen en een andere behandeling te kiezen; er zijn op dit ogenblik geen aanwijzingen dat de andere sartanen deze ernstige enteropathie kunnen veroorzaken. Om meer informatie te bekomen over deze bijwerking, is het ook belangrijk de gevallen van enteropathie door olmesartan te melden ([02.2014 – BCFI](#)).

- **Angiotensine II-receptorblokkers (of "sartanen") en koude handen en voeten**
Sartanen zijn antagonisten van angiotensine-II op het niveau van de AT₁-angiotensinereceptoren; ze worden voorgeschreven voor de behandeling van arteriële hypertensie. Het Nederlands Bijwerkingencentrum, Lareb, ontving 30 meldingen van koude handen en voeten en van het syndroom van Raynaud na gebruik van sartanen. De perifere koude treedt meestal enkele dagen na de start van de behandeling met een sartaan op, terwijl het syndroom van Raynaud binnen 1 dag tot 6 maanden nadien optreedt. In 9 gevallen was er een positieve dechallenge (verdwijning of verbetering van de bijwerking na stopzetting van de behandeling met het geneesmiddel) en in twee gevallen was er een positieve rechallenge (heroptreden van de bijwerking nadat het geneesmiddel opnieuw wordt toegediend). Er is geen informatie over mogelijke versturende factoren ("confounders"), zoals roken. 2 patiënten werden behandeld met comedicaatie waarvan gekend is dat deze het syndroom van Raynaud kunnen veroorzaken, maar deze patiënten namen deze geneesmiddelen al verscheidene jaren zonder enige bijwerkingen. De associatie tussen sartanen en perifere koude of het syndroom van Raynaud is disproportioneel aanwezig in de databank van Lareb, evenals in die van de WGO (Wereldgezondheidsorganisatie) en het EMA. Toch ondersteunt geen enkele literatuurstudie of geen enkel gekend mechanisme momenteel deze associatie ([20.02.2014 – Lareb](#)).

Bloed en stolling

- **▼Lipegfilgrastim (in België: LONQUEX®): nieuwe specialiteit**
Lipegfilgrastim is een granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), gebruikt om neutropenie door chemotherapie tegen te gaan. Ten opzichte van filgrastim heeft lipegfilgrastim, zoals pegfilgrastim, een verlengde werkingsduur. Het wordt toegediend in één enkele subcutane injectie per chemotherapiekuur. De bijwerkingen van lipegfilgrastim zijn vergelijkbaar met die van de andere G-CSF's ([10.06.2014 – BCFI](#)).
- **Lenograstim (in België: GRANOCYTE®): risico van capillaireleksyndroom bij kankerpatiënten en gezonde donoren**
In maart 2014 werd een DHPC naar de gezondheidszorgbeoefenaars verstuurd om hen op de hoogte te brengen van een update van de bijsluiters en de SKP van lenograstim bevattende producten, waarbij informatie werd opgenomen omtrent het risico van capillaireleksyndroom (CLS). Dit gebeurde naar aanleiding van de beoordeling door het PRAC van het SFC-signaal voor lenograstim en geneesmiddelen uit dezelfde klasse ([zie Vig-news Mei 2014](#)) ([03.2014 – DHPC](#)).

Gastro-intestinaal stelsel

- **Metoclopramide (in België: PRIMPERAN®, DIBERTIL® en "generieken" en in combinatie met acetylsalicylzuur MIGPRIV®): update van de indicaties en posologie om het risico op (voornamelijk neurologische) bijwerkingen te beperken**
Naar aanleiding van de aanbevelingen van het EMA, reeds besproken in de [Vig-news van mei 2014](#), werd een DHPC naar de gezondheidszorgbeoefenaars verstuurd om hen te informeren over deze nieuwe aanbevelingen ([januari 2014 – DHPC](#)).

Ademhalingsstelsel

- **Ambroxol** (in België: SURBRONC® en MUCOANGIN®) en **broomhexine** (in België: BISOLVON® en “generieken”): herziening van de risico-batenverhouding

De herziening van ambroxol en broomhexine werd gestart op verzoek van het Belgische federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (fagg) na de identificatie van nieuwe veiligheidsproblemen tijdens de evaluatie van een PSUR en tijdens signaaldetectie. Er werd een verhoogd aantal meldingen van allergische reacties, inclusief anafylactische reacties, met ambroxol waargenomen, en ook vertraagde overgevoeligheidsreacties geassocieerd met ernstige huidreacties (SCARs = severe cutaneous adverse reactions). Daarnaast is het fagg bezorgd over het gebruik van ambroxol als expectorans bij kinderen jonger dan 6 jaar, met name in het kader van de behandeling van ademhalingsproblemen bij pasgeborenen en prematuren. Volgens het fagg wegen de voordelen van deze geneesmiddelen bij deze populatie niet op tegen de risico's. Aangezien broomhexine in het lichaam voornamelijk wordt omgezet in ambroxol, en er enkele meldingen zijn die het gebruik van broomhexine associëren met het optreden van allergische reacties, zijn het fagg en het PRAC van mening dat de herziening ook broomhexinebevattende geneesmiddelen moet omvatten. ([07-10.04.2014 – PRAC, 11.04.2014 - fagg](#)).
- **Codeïne** gebruikt voor de behandeling van hoest en verkoudheid bij kinderen (in België: BROMOPHAR®, BRONCHODINE®, BRONCHOSDAL CODEINE®, BRONCHO-PECTORALIS CODEINE®, GLOTTYL®, TOULARYX CODEINI®, TOUX-SAN CODEINE®, EUCALYPTINE LE BRUN®, EUCALYTUX® en INALPIN®): herziening van de risico-batenverhouding in de pediatrie

In 2012 werden geneesmiddelen gebruikt in het kader van pijnbestrijding bij kinderen, waaronder geneesmiddelen met codeïne, herzien nadat er bezorgdheid was ontstaan over de toxiciteit van morfine. Er werden verschillende maatregelen getroffen om dit risico te beperken, onder andere door de invoering van een contra-indicatie voor het gebruik van codeïne bij kinderen die lijden aan een ziekte die gepaard gaat met ademhalingsproblemen (zie [Vig-news van december 2013](#)). Aangezien deze aanbeveling ook kan worden toegepast op het gebruik van codeïne voor de behandeling van hoest en verkoudheid bij kinderen, startte het EMA, op verzoek van het Duitse geneesmiddelenagentschap (BfArM), in april 2014 een herziening van de risico-batenverhouding van codeïnebevattende geneesmiddelen wanneer ze gebruikt worden voor de behandeling van hoest en verkoudheid bij kinderen ([11.04.2014 – fagg](#)).
- ▼ **Acclidinium** (in België: BRETARIS GENUAIR®): nieuwe specialiteit

Acclidinium is, zoals tiotropium en glycopyrronium, een langwerkend anticholinergicum voor inhalatie. Acclidinium wordt voorgesteld voor de behandeling van chronisch obstructief longlijden (COPD), en dit aan twee inhalaties per dag. In de vergelijkende studies was acclidinium niet doeltreffender dan tiotropium op de longfunctie (geforceerde expiratoire volume in 1 seconde (FEV1)). Er zijn geen gegevens over een eventueel effect op de langetermijnprognose of de frequentie van exacerbaties. De bijwerkingen van acclidinium zijn dezelfde als die van de andere anticholinergica via inhalatie. Zoals met de andere anticholinergica moet men ook voor acclidinium alert zijn voor het optreden van cardiovasculaire bijwerkingen zoals aritmie bij patiënten met instabiel cardiovasculair lijden ([07.04.2014 – BCFI](#)).

Hormonaal stelsel

- **Testosteron** (in België: ANDROGEL®, ITNOGEN®, NEBIDO®, SUSTANON®, TESTIM® en TESTOCAPS®): herziening van de risico-batenverhouding na bezorgdheid in verband met cardiale bijwerkingen

Het PRAC heeft een Europese herziening van testosteron bevattende geneesmiddelen afgerond. Deze herziening is gestart naar aanleiding van bezorgdheid over ernstige bijwerkingen op het hart en de bloedvaten, waaronder hartaanvallen. Volgens de PRAC-herziening is er geen consistent bewijs dat het gebruik van testosteron bij mannen die er niet genoeg van produceren (een aandoening gekend als hypogonadisme) het risico op hartproblemen verhoogt. Het PRAC is van mening dat de voordelen van testosteron bevattende geneesmiddelen blijven opwegen tegen de risico's, maar adviseert evenwel om testosteron bevattende geneesmiddelen alleen te gebruiken wanneer testosterondeficiëntie wordt bevestigd door kenmerken en symptomen evenals door laboratoriumtesten ([10.10.2014 – fagg](#)). De Europese bijsluiter en SKP van alle testosteron bevattende geneesmiddelen moeten worden bijgewerkt zodat deze aanbeveling erin wordt opgenomen, samen met alle waarschuwingen met betrekking tot

het gebruik bij mannen met ernstige hart-, lever- of nierproblemen. De beperkte gegevens over veiligheid en doeltreffendheid bij patiënten ouder dan 65 jaar en het feit dat het testosteronniveau daalt met de leeftijd en dat er geen leeftijdspecifieke referentiewaarden voor testosteron bestaan, zullen in de bijsluiter en SKP worden benadrukt. De veiligheid van testosteron bevattende geneesmiddelen moet blijvend worden opgevolgd. Er lopen momenteel nog een aantal studies; met de resultaten hiervan zal rekening worden gehouden bij toekomstige regelmatige batenrisicobeoordelingen van deze geneesmiddelen. Deze PRAC-aanbeveling zal ter beoordeling worden overgemaakt aan de CMDh (Co-ordination Group for Mutual recognition and Decentralised procedures – Human) die een definitief standpunt zal innemen. De CMDh heeft de aanbevelingen van het PRAC bij consensus goedgekeurd en deze zullen volgens een overeengekomen tijdschema geïmplementeerd worden door de lidstaten waar de betrokken geneesmiddelen zijn vergund ([23.10.2014 – fagg](#)).

- **▼Enzalutamide (XTANDI®, momenteel niet op de markt in België): signaal van myalgie**
Enzalutamide is een remmer van androgeenreceptor signaaltransductie en is heeft als indicatie de behandeling van gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker bij volwassen mannen bij wie de ziekte progressief was tijdens of na de behandeling met docetaxel. Het PRAC heeft nieuwe informatie geëvalueerd, met inbegrip van gegevens uit klinische studies, spontane meldingen en gepubliceerde artikels. In sommige gevallen van myalgie, spierkrampen, spierzwakte en rugpijn die werden geïdentificeerd, was er een plausibele tijdsrelatie en een positieve dechallenge. Het PRAC besliste daarom dat de SKP en de bijsluiter van enzalutamide bevattende geneesmiddelen moeten worden bijgewerkt om te wijzen op het risico van myalgie en bijbehorende reacties ([10-13.06.2014 – PRAC](#)).
- **Vildagliptine (in België: GALVUS® en in combinatie met metformine: EUCREAS®): signaal van rhabdomyolyse**
Vildagliptine is een dipeptidylpeptidase-4-remmer (DPP-4) en heeft als indicatie de behandeling van type 2-diabetes bij volwassenen. Tijdens routinematige activiteiten van signaaldetectie identificeerde het EMA een signaal van rhabdomyolyse, op basis van acht gevallen aanwezig in de EudraVigilance-databank. Een gedetailleerde analyse van dit signaal heeft geleid tot de conclusie dat er voldoende bewijs is voor een oorzakelijk verband tussen het gebruik van vildagliptine en rhabdomyolyse. Daarom moeten de SKP en de bijsluiter van vildagliptine bevattende geneesmiddelen worden bijgewerkt om te wijzen op het risico van rhabdomyolyse ([10-13.06.2014 – PRAC](#)).
- **Corticosteroïden voor epidurale injectie: risico van ernstig, doch zeldzaam neurologisch probleem**
De Food and Drug Administration van de Verenigde Staten (FDA), heeft een waarschuwing gepubliceerd over het feit dat injecties met corticosteroïden in de epidurale ruimte van de wervelkolom zeldzame maar ernstige bijwerkingen kunnen veroorzaken, zoals verlies van het gezichtsvermogen, cerebrovasculair accident, verlamming of zelfs de dood. De injecties worden toegediend om nek- en rugpijn en uitstralende pijn naar de armen en benen te behandelen. De werkzaamheid en veiligheid van epidurale toediening van corticosteroïden is niet vastgesteld en deze wijze van toediening werd noch door de FDA, noch door het fagg goedgekeurd ([23.04.2014 – FDA](#)).
- **Exenatide met verlengde afgifte (in België: BYDUREON®): nieuwe specialiteit**
De specialiteit BYDUREON® is een formule met verlengde afgifte op basis van exenatide, een incretinemimetikum gebruikt bij type 2-diabetes. De subcutane injectie gebeurt eenmaal per week. Na de eerste injectie is er een progressieve verhoging van de plasmaconcentraties van exenatide gedurende 6 tot 7 weken tot een stabiele waarde bereikt wordt, wat kan leiden tot een voorbijgaande verhoging van de glycemie bij overschakelen van exenatide in 2 injecties per dag (in België BYETTA®) naar exenatide met verlengde afgifte. Ongeacht de formule of het toedieningschema, is exenatide geen eerstekeuzebehandeling in het kader van de behandeling van type 2-diabetes ([04.2014 – BCFI](#)).
- **Triamcinolonacetonide (in België: ALBICORT® en KENACORT A®): signaal van postmenopauzale bloedingen na parenteraal gebruik**
Het PRAC heeft de meldingen van postmenopauzale bloedingen na parenteraal gebruik (intra-articulair of intramusculair) van triamcinolon beoordeeld. Bij dat onderzoek waren er een aantal gevallen met een positieve rechallenge (het heroptreden van de bijwerking nadat het geneesmiddel opnieuw wordt toegediend, na een positieve dechallenge), wat wijst op een oorzakelijk verband met de behandeling. De gevallen met een mogelijk sterk oorzakelijk verband deden zich voor bij patiëntes die gedurende minstens vijf jaar postmenopauzaal zijn; de vaginale bloedingen traden op tussen de 3 en 18 dagen na

de toediening van triamcinolon. Het PRAC hield ook rekening met gepubliceerde wetenschappelijke artikels, en met verschillende gepubliceerde studies. De SKP en de bijsluiter van triamcinolon bevattende geneesmiddelen moeten worden bijgewerkt om gebruikers te informeren over het risico van vaginale bloedingen. Deze informatie mag er echter niet toe leiden dat geen degelijk onderzoek naar de oorzaak van postmenopauzale bloedingen zou worden verricht ([06-09.02.2014 – PRAC](#)).

Gynaeco-obstetrie

- **Morning-afterpil: herziening van de risico-batenverhouding volgens het gewicht van de patiëntes**
Naar aanleiding van een nationale procedure werd in 2013 de bijsluiter van Norlevo®, een levonorgestrel bevattend urgentie-anticonceptiemiddel, bijgewerkt op basis van de resultaten van twee klinische studies. De bijsluiter vermeldt momenteel dat Norlevo® minder effectief is bij vrouwen met een gewicht van 75 kg of meer en niet doeltreffend is bij vrouwen met een gewicht van meer dan 80 kg. Om te beoordelen of ook de bijsluiters van andere levonorgestrel bevattende urgentie-anticonceptiemiddelen, alsook die van ELLAONE®, een ulipristalacetaat bevattend urgentie-anticonceptiemiddel, moeten worden aangepast, voerde het EMA een onderzoek uit om te bepalen of het gewicht een negatieve invloed had op de doeltreffendheid van deze geneesmiddelen in de preventie van ongeplande zwangerschappen na onbeschermd geslachtsgemeenschap of contraceptieve mislukking. Het CHMP van het EMA oordeelde dat de beschikbare gegevens te beperkt en niet sterk genoeg zijn om met zekerheid te concluderen dat het contraceptief effect verminderd wordt naargelang de verhoging van het lichaamsgewicht, zoals vermeld in de productinformatie van NORLEVO®. Het CHMP heeft aanbevolen om de resultaten van deze studies in de bijsluiter van noodanticonceptiemiddelen op te nemen, maar om de huidige vermeldingen over de impact van het lichaamsgewicht in de bijsluiter van Norlevo® te schrappen. Het CHMP oordeelde dat het veiligheidsprofiel van noodanticonceptiemiddelen positief is en dat ze verder kunnen worden gebruikt, ongeacht het lichaamsgewicht van de vrouw. Vrouwen moeten er echter aan herinnerd worden dat noodanticonceptiemiddelen zo snel mogelijk na de onbeschermd geslachtsgemeenschap ingenomen moeten worden en enkel als een incidentele "reddings"-methode gebruikt worden, aangezien ze niet zo goed werken als de gebruikelijke contraceptieve methoden (pil en spiraaltje). De aanbeveling van het CHMP zal nu naar de Europese Commissie gestuurd worden voor een wettelijk bindend besluit dat in de hele EU geldig zal zijn ([30.07.2014 – fagg](#)).
- **▼Vitex agnus castus (in België: DONNAFYTA PREMENS®): nieuwe specialiteit**
De specialiteit op basis van het droge *Vitex agnus castus* extract wordt voorgesteld voor de behandeling van het premenstrueel syndroom. De in de SKP voorgestelde posologie bedraagt 1 tablet per dag gedurende 3 opeenvolgende cycli (maximum 6 maanden). De bijwerkingen zijn vooral allergische reacties, hoofdpijn, vertigo en gastro-intestinale klachten. Door de dopaminerge en oestrogene effecten van de *Vitex agnus castus* vruchten, kunnen interacties met dopamineagonisten en -antagonisten, oestrogenen en anti-oestrogenen niet uitgesloten worden. Voorzichtigheid is eveneens geboden bij patiënten met (antecedenten van) oestrogenodependente tumoren of hypothalamo-hypofysaire stoornissen (bv. prolactinoom) ([07.04.2014 – BCFI](#)).

Urogenitaal stelsel

- **▼Avanafil (in België: SPEDRA®): nieuwe specialiteit**
Avanafil is een fosfodiësterase type 5-inhibitor, voorgesteld voor de behandeling van erectiestoornissen. Avanafil heeft hetzelfde profiel van contra-indicaties, bijwerkingen en interacties als de andere fosfodiësterase type 5-inhibitoren ([06.2014 – BCFI](#)).

Pijn en koorts

- **Paracetamol : richtlijnen ter harmonisering van de Samenvatting van de kenmerken van het product en de bijsluiters van deze geneesmiddelen**
Het fagg heeft richtlijnen uitgewerkt voor paracetamol bevattende geneesmiddelen met als doel de SKP's en bijsluiters van deze geneesmiddelen te harmoniseren. Deze richtlijnen zijn gebaseerd op de

beschikbare literatuur, op Europese aanbevelingen door de vroegere Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) en het PRAC, alsook op recent beëindigde Europese vergunningsaanvragen voor paracetamol, en zijn goedgekeurd door de Belgische Commissie voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik ([08.07.2014 – fagg](#)).

- **Transdermaal fentanyl** (in België: DUROGESIC®, MATRIFEN® en “generieken”): **accidentele blootstelling met mogelijk levensbedreigende gevolgen**
Er worden nog altijd gevallen gemeld van accidentele blootstelling aan transdermaal fentanyl bij personen die geen fentanylpleisters dragen, in het bijzonder bij kinderen, met in enkele gevallen een fatale afloop. Onlangs heeft het PRAC een Europese herziening uitgevoerd en vastgesteld dat het feit dat de pleister moeilijk zichtbaar is, een rol kan hebben gespeeld bij het optreden van deze gevallen. Daarom wordt onderzocht hoe de zichtbaarheid van de pleisters kan worden verbeterd. In afwachting is voorzichtigheid noodzakelijk om accidentele overdracht van een fentanylpleister op een niet-pleisterdrager (bijvoorbeeld door hetzelfde bed te delen of dicht lichamelijk contact) te voorkomen. Om accidenteel inslikken bij kinderen te vermijden, dient de toedieningsplaats zorgvuldig te worden gekozen en dient regelmatig te worden gecontroleerd of de pleister nog goed vastkleeft. Daarnaast is het belangrijk dat patiënten de pleister zorgvuldig gebruiken en op een veilige manier weggooien door de pleister dubbel te vouwen met de klevende zijde naar binnen. De SKP van alle betrokken specialiteiten wordt aangepast met toevoeging van deze aanbevelingen ([24.06.2014 – DHPC](#)).

Osteoarticulaire aandoeningen

- **Hydroxychloroquine** (in België: PLAQUENIL®) en **hypoglycemie**
Hydroxychloroquine wordt gebruikt voor de behandeling van reumatoïde artritis, collageenziekten en discoïde of systemische lupus erythematosus. Health Canada heeft een persbericht gepubliceerd waarin herinnerd wordt aan het feit dat hydroxychloroquine de hypoglycemische werking van antidiabetica kan versterken. In artikels uit de literatuur wordt hydroxychloroquine tevens in vraag gesteld zonder gelijktijdige toediening van een hypoglycemiërend middel. Er is voldoende bewijs voor een oorzakelijk verband tussen het gebruik van hydroxychloroquine en het ontstaan van hypoglycemie in deze context, met inbegrip van ernstige gevallen met bewustzijnsverlies en hospitalisatie tot gevolg. De Canadese monografie van het product op basis van hydroxychloroquine werd bijgewerkt om te waarschuwen voor dit risico. In België wordt dit risico reeds vermeld in de SKP van PLAQUENIL® onder rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik: “In verband met hydroxychloroquine werd aangetoond dat het ernstige hypoglycemie kan veroorzaken, waaronder bewustzijnsverlies dat levensbedreigend kan zijn bij patiënten die werden behandeld met en zonder antidiabetica. Patiënten die worden behandeld met hydroxychloroquine, moeten gewaarschuwd worden voor het risico op hypoglycemie en de hiermee gepaard gaande klinische tekenen en symptomen. Bij patiënten die tijdens de behandeling met hydroxychloroquine klinische symptomen vertonen die op hypoglycemie kunnen wijzen, moet de bloedsuikerspiegel gecontroleerd worden en de behandeling waar nodig herzien.” ([juli 2014 – Health Canada](#)).
- **Langdurig gebruik van hoge dosissen ibuprofen: herziening van de cardiovasculaire risico’s**
Het EMA heeft een herziening gestart betreffende de cardiovasculaire risico’s van systemisch gebruikte ibuprofen bevattende geneesmiddelen (die oraal worden ingenomen, dus niet de topisch gebruikte geneesmiddelen zoals crèmes en gels). De cardiovasculaire risico’s die worden herzien, betreffen hoge dosissen ibuprofen (2400 mg per dag) die regelmatig worden ingenomen gedurende lange periodes. Ibuprofen is een niet-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID). De veiligheid van deze NSAIDs, inclusief de cardiovasculaire risico’s, wordt al gedurende vele jaren van nabij gevolgd door het EMA en de nationale regelgevende instanties. Het PRAC zal ook de wisselwerking van ibuprofen met lage dosissen aspirine (gebruikt in het kader van cardiovasculaire preventie) herzien om te beslissen of de huidige aanbevelingen voldoende zijn ([13.06.2014 – fagg](#)).
- **▼ Strontiumranelaat** (in België: PROTELOS®): **bijkomende beperkingen bij het voorschrijven**
Volgend op de aanbevelingen van het EMA, eerder besproken in de [Vig-news van mei 2014](#), werd een DHPC naar de gezondheidszorgbeoefenaars verstuurd om hen op de hoogte te brengen van deze nieuwe aanbevelingen ([10.03.2014 – DHPC](#)).

Zenuwstelsel

- **Valproaat** (in België: DEPAKINE®, CONVULEX® en “generieken”): versterking van de beperkingen voor gebruik bij meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd

De herziening van valproaat en verwante stoffen werd gestart in oktober 2013, op verzoek van het Britse geneesmiddelenagentschap, als gevolg van de publicatie van nieuwe gegevens die wijzen op de risico's voor kinderen na in utero blootstelling aan valproaat ([22.10.2013 – fagg](#)). Recente studies hebben een risico van ontwikkelingsstoornissen aangetoond bij 30 tot 40% van de peuters die werden blootgesteld aan valproaat in de baarmoeder, met inbegrip van vertraagd leren lopen en spreken, geheugenstoornissen, moeilijkheden bij het spreken en taal en een lager intellectueel vermogen. Bovendien hebben gegevens aangetoond dat kinderen die in de baarmoeder werden blootgesteld aan valproaat, een risico van ongeveer 11% hebben op misvormingen bij de geboorte vergeleken met een risico van 2 tot 3% bij kinderen bij de algemene bevolking. Beschikbare gegevens tonen ook aan dat kinderen die in de baarmoeder werden blootgesteld aan valproaat, een hoger risico hebben op autismespectrumstoornis (ongeveer 3 keer hoger dan bij de algemene bevolking) en autisme (5 keer hoger dan bij de algemene bevolking). Er zijn ook beperkte gegevens die suggereren dat kinderen die in de baarmoeder werden blootgesteld aan valproaat, meer kans zouden hebben om aandachtstekort-hyperactiviteitsstoornis (ADHD: attention deficit hyperactivity disorder) te ontwikkelen. Gedurende de herziening raadpleegde het PRAC vertegenwoordigers van betrokken patiënten en families, evenals een groep van experts en specialisten. Na deze herziening beveelt het PRAC een versterking aan van de gebruiksbepalingen van deze geneesmiddelen. Valproaat mag niet worden gebruikt om epilepsie en bipolaire stoornis te behandelen bij meisjes en bij vrouwen die zwanger zijn of die zwanger kunnen worden, tenzij andere behandelingen niet effectief zijn of niet getolereerd worden. Vrouwen voor wie de behandeling met valproaat de enige optie is, na het proberen van andere, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens het gebruik van valproaat, en de behandeling moet worden gestart en gecontroleerd door een arts met ervaring in de behandeling van deze aandoeningen. In landen waar valproaat bevattende geneesmiddelen vergund zijn voor de preventie van migraine (dit is niet het geval in België), mogen vrouwen valproaat niet gebruiken om migraine te voorkomen als ze zwanger zijn. Zwangerschap dient voor de aanvang van de behandeling van migraine te worden uitgesloten, en de vrouw moet een effectief anticonceptiemiddel gebruiken. Het PRAC beveelt aan om educatief materiaal te bezorgen aan alle gezondheidszorgbeoefenaars in de EU en aan vrouwen aan wie valproaat wordt voorgeschreven, om hen te informeren over deze risico's. Artsen worden verzocht om de behandeling bij meisjes en vrouwen regelmatig te herzien, ook tijdens de puberteit en wanneer een vrouw een zwangerschap plant. Het PRAC benadrukt dat vrouwen hun behandeling met valproaat niet mogen stopzetten zonder eerst hun arts te raadplegen. De SKP en de bijsluiter moeten worden bijgewerkt met de laatste informatie en aanbevelingen. De aanbevelingen van het PRAC worden nu verzonden naar de CMDh, die een definitief advies zal uitbrengen. Ondertussen dienen vrouwen die momenteel valproaat nemen en vragen hebben over hun behandeling, contact op te nemen met hun arts ([13.10.2014 – fagg](#)). De CMDh heeft zich akkoord verklaard met de wetenschappelijke conclusies en aanbevelingen van het PRAC ([21.11.2014 – EMA](#), [08.12.2014 – fagg](#)).

- **Bromocriptine** (in België: PARLODEL®): beperking van het gebruik voor het voorkomen of stoppen van de lactatie

Het EMA heeft de herziening voor de gehele Europese Unie van bromocriptine bevattende geneesmiddelen, gebruikt voor het voorkomen of onderdrukken van de lactatie bij vrouwen na de bevalling, afgerond. De herziening werd uitgevoerd op verzoek van het ANSM (bevoegde geneesmiddelenautoriteit van Frankrijk) na toegenomen meldingen van zeldzame maar potentieel ernstige of fatale bijwerkingen, vooral cardiovasculaire, neurologische en psychiatrische bijwerkingen. Na deze evaluatie oordeelde het PRAC dat de beschikbare bewijzen bevestigen dat bromocriptine effectief is in het onderdrukken van de lactatie na de bevalling, maar dat een associatie tussen een behandeling met bromocriptine en gebeurtenissen zoals een hartaanval, cerebrovasculair accident, epilepsieaanval en psychiatrische stoornissen niet kan worden uitgesloten. Het PRAC beveelt dan ook aan om deze geneesmiddelen alleen te gebruiken (in sterktes tot 2,5 mg) als er dwingende medische redenen zijn voor het stoppen van de lactatie, zoals voor het niet verergeren van de pijn na het verlies van de baby tijdens of net na de bevalling, of bij moeders met een HIV-infectie, die geen borstvoeding mogen geven. Bromocriptine mag niet routinematig worden gebruikt om de melkproductie te voorkomen of te stoppen, noch om de symptomen van pijn of zwelling van de borsten na de bevalling te verlichten. Het PRAC concludeert ook dat bromocriptine niet mag worden gebruikt bij vrouwen met

een verhoogde kans op ernstige bijwerkingen, met inbegrip van vrouwen met aandoeningen die de bloeddruk verhogen of vrouwen met ernstige psychiatrische stoornissen. De bloeddruk dient te worden gecontroleerd, zodat de eerste tekenen van problemen kunnen worden opgespoord en de behandeling onmiddellijk kan worden gestopt ([25.07.2014 – fagg](#)). De aanbeveling van het PRAC werd aan de CMDh doorgegeven en werd ondertussen goedgekeurd ([21.08.2014 – EMA](#)). De meeste van deze aanbevelingen staan reeds in de Belgische SKP van PARLODEL®.

- **Bupropion** (in België: WELLBUTRIN®): signaal van *pancytopenie*
Tijdens routinematige activiteiten van signaaldetectie heeft Nederland een signaal van pancytopenie geïdentificeerd op basis van 14 gevallen uit EudraVigilance. Het PRAC oordeelde dat, ondanks het lage absolute aantal gevallen, waarvan sommige werden verstoord door confounders als de medische voorgeschiedenis van de patiënten, de blootstelling van de bevolking aan bupropion hoog is en dat verdere evaluatie van dit signaal gerechtvaardigd was ([4-7.11.2013 – PRAC](#)). Het PRAC evalueerde de door de vergunninghouders verstrekte informatie in dat verband alsook bijkomende informatie over de effecten op de parameters van rode bloedcellen en op hematopenie, in het bijzonder over anemie, leukopenie, lymfopenie en trombocytopenie. Het PRAC besloot dat, ondanks de beperkingen inherent aan spontane meldingen en het lage absolute aantal beschouwde gevallen, een mogelijk oorzakelijk verband niet kan worden uitgesloten en dat de SKP en de bijsluiter van producten die bupropion bevatten, moeten worden bijgewerkt met toevoeging van bloedstoornissen en stoornissen van het lymfestelsel: anemie, leukopenie en trombocytopenie. Het PRAC heeft de vergunninghouders ook verzocht om gevallen van pancytopenie in de toekomstige PSUR's te blijven opvolgen ([3-6.03.2014 – PRAC](#), [7-10.07.2014 – PRAC](#)).
- ▼ **Tetrabenzazine** (in België: TETRABENAZINE AOP ORPHAN PHARMACEUTICALS®): nieuwe specialiteit
Tetrabenzazine is een antidopaminerge stof, voorgesteld voor de symptomatische behandeling van hyperkinetische stoornissen bij de ziekte van Huntington. De bijwerkingen van tetrabenzazine zijn vooral asthenie, depressie, angst, extrapiramidale stoornissen, gastro-intestinale last, verlenging van het QT-interval en zelden het maligne antipsychoticasyndroom. De werkzaamheid van tetrabenzazine werd onderzocht in kleinschalige studies, en er is geen bewijs van superioriteit van tetrabenzazine ten opzichte van antipsychotica. Antipsychotica blijven de standaardbehandeling bij chorea van Huntington; tetrabenzazine kan een alternatief zijn in geval van onvoldoende doeltreffendheid of bij uitgesproken bijwerkingen bij gebruik van antipsychotica ([07.2014 – BCFI](#)).
- **Quetiapine** (in België: SEROQUEL® en “generieken”) en *acuut leverfalen*
Quetiapine wordt sterk gemetaboliseerd door de lever. Daarom worden in de Canadese SKP en bijsluiters van quetiapine aangeraden om het middel met voorzorg toe te dienen aan patiënten met reeds bestaande leverstoornissen, patiënten die potentieel hepatotoxische geneesmiddelen nemen of in geval van tekenen of symptomen van leverinsufficiëntie tijdens de behandeling. Deze documenten beschrijven eveneens het optreden van een asymptomatische verhoging van de levertransaminasen bij sommige patiënten behandeld met quetiapine, maar vermelden geen leverinsufficiëntie. In België vermelden de SKP en de bijsluiter dat het geneesmiddel met voorzichtigheid moet worden gebruikt bij patiënten met een gekende gestoorde leverfunctie, met name tijdens de opstartfase van de behandeling; bij patiënten met een gekende gestoorde leverfunctie is de startdosering 25 mg/dag. De dosis moet dagelijks in stappen van telkens 25 tot 50 mg/dag worden verhoogd totdat een effectieve dosis wordt bereikt, afhankelijk van de klinische respons en de tolerantie van de individuele patiënt. Op 30 september 2013 werden 3 gevallen van leverinsufficiëntie bij gebruik van quetiapine gemeld aan Health Canada, waarvan 1 geval was gepubliceerd in de literatuur. Voor dat geval zag de patiënte haar toestand verbeteren na stopzetting van de behandeling. Wat de 2 niet-gepubliceerde gevallen betreft, kon één geval niet worden beoordeeld wegens onvoldoende gegevens, en werd het andere geval als niet-relevant beschouwd omdat het werd gekoppeld aan een overdosis paracetamol. In het buitenland zijn 2 andere gevallen van acute leverinsufficiëntie met fatale afloop gepubliceerd in de literatuur, vermoedelijk geassocieerd met het gebruik van quetiapine. Gezien de tijdsrelatie tussen de opstart van de behandeling en het optreden van de symptomen, en rekening houdend met het ontbreken van andere mogelijke oorzaken, is een oorzakelijk verband tussen het gebruik van quetiapine en het optreden van acute leverinsufficiëntie in de drie gepubliceerde gevallen, waarschijnlijk. Het precieze mechanisme van dit effect is niet duidelijk omschreven ([04.2014 – Health Canada](#)).
- ▼ **Nalmefeen** (in België: SELINCRO®): nieuwe specialiteit

Nalmefeen is een opioïdreceptorantagonist verwant aan naltrexon en wordt voorgesteld om het alcoholgebruik bij alcoholafhankelijke patiënten te helpen verminderen. In het kader van alcoholisme hebben geneesmiddelen slechts een beperkte plaats naast een ruime psychosociale aanpak. De evidentie van doeltreffendheid van nalmefeen ten opzichte van placebo is gering, en vergelijkende gegevens ten opzichte van andere behandelingen van alcoholverslaving, die eveneens een beperkt nut hebben, ontbreken ([07.04.2014 – BCFI](#)).

▪ **Buprenorfine** (in België: TRANSTEC®) en *ontsteking leidend tot huiddepigmentatie*

In oktober 2013 bevatte de databank van het Lareb 2 meldingen van huiddepigmentatie na het gebruik van buprenorfinepleisters. In beide gevallen ontwikkelde zich eerst een huidreactie op de applicatieplaats die, na verloop van tijd leidde tot langdurige huiddepigmentatie. Dit is consistent met het mechanisme waargenomen in gevallen van post-inflammatoire hypopigmentatie bij inflammatoire huidziekten. De SKP van dit product beschrijft huidaandoeningen zoals urticaria, pruritus, erytheem, ... enz, maar geen huiddepigmentatie. De SKP beschrijft ook een ontstekingsreactie op de toedieningsplaats alsook een aantal gevallen van vertraagde allergische reacties. Het Lareb is van mening dat het oorzakelijk verband tussen buprenorfinepleisters en depigmentatie niet kan worden uitgesloten en dat, ondanks het geringe aantal meldingen, de specificiteit van de reactie een signaal rechtvaardigt ([20.02.2014 – Lareb](#)). Dit signaal werd bevestigd door Frankrijk, dat verantwoordelijk is voor routinematige activiteiten van signaaldetectie voor dit product. Tijdens zijn bijeenkomst van juli 2014 oordeelde het PRAC dat het aantal gevallen aanwezig in de databanken te laag was in vergelijking met de hoge blootstelling aan het product en dat een wijziging van de informatie van de SKP en de bijsluiter van TRANSTEC® momenteel niet gerechtvaardigd is. Het signaal blijft echter onder monitoring voor de komende PSUR's ([7-10.07.2014 – PRAC](#)).

▪ **Lamotrigine** (in België: LAMICTAL® en "generieken") en *nachtmerries*

De Nederlandse (en Belgische) SKP van lamotrigine vermeldt verwardheid, hallucinaties, slaperigheid, slapeloosheid en agitatie als bijwerkingen, maar geen nachtmerries of abnormale dromen zoals wel het geval is in de Amerikaanse SKP, waarin de FDA abnormale dromen heeft laten opnemen. In oktober 2013 bevatte de databank van het Lareb 3 meldingen van nachtmerries en één melding van abnormale dromen, waarbij een positieve "dechallenge" werd vastgesteld. In één van de gevallen werd een positieve "rechallenge" vastgesteld. In twee van de meldingen kan comedatie een rol hebben gespeeld. In de databank van de WGO en de Europese databank (EudraVigilance) is de associatie tussen nachtmerries en lamotrigine disproportioneel aanwezig. Artikels uit de literatuur beschrijven ook gevallen van slaapproblemen en nachtmerries geassocieerd met lamotrigine. Lareb is daarom van mening dat dit wijst op een mogelijk oorzakelijk verband tussen lamotrigine en het optreden van nachtmerries en dat dit moet worden opgenomen in de SKP van de betrokken producten ([20.02.2014 – Lareb](#)).

▪ **Mirtazapine** (in België: REMERGON® en "generieken") en *urineretentie*

In oktober 2013 bevatten de databanken van het Lareb, de WGO en het EMA (EudraVigilance) respectievelijk 6, 118 en 88 meldingen van urineretentie in associatie met mirtazapine. Deze associatie is disproportioneel aanwezig in de drie databanken. De 6 meldingen van het Lareb betreffen oudere mannen, bij wie urineretentie vaker voorkomt. Bij 3 patiënten werden mictieproblemen gemeld als comorbiditeit. Bij twee van deze 3 patiënten verdween de bijwerking echter na stopzetting van het geneesmiddel (positieve "dechallenge"). In totaal werd in 4 van de 6 gevallen van het Lareb, een positieve "dechallenge" gemeld. De andere twee gevallen werden verstoord door comedatie als confounder. De SKP's van producten met mirtazapine vermelden niet urineretentie als bijwerking, maar vermelden wel dat er voorzorgen moeten worden genomen bij patiënten met mictiestoornissen. Verschillende mechanismen kunnen het oorzakelijk verband tussen mirtazapine en urineretentie verklaren: zijn anticholinerge en noradrenerge werking alsook zijn mogelijke werking op de vrijgave van glutamaat kunnen bijdragen aan het ontstaan van urineretentie ([20.02.2014 – Lareb](#)).

▪ **Flunitrazepam** (in België: Flunitrazepam EG®): *belangrijke aanbevelingen voor een correct gebruik*

Om mogelijk misbruik van flunitrazepam te voorkomen, werd de samenstelling van de tablet gewijzigd van een witte naar een blauwe kleur door toevoeging van een blauwe kleurstof. Ook het verpakkingsmateriaal is veranderd van transparant naar opaak. De vergunninghouders herinnert gezondheidszorgbeoefenaars ook aan enkele aanbevelingen voor het correct gebruik van flunitrazepam, waaronder het gebruik ervan over een zo kort mogelijke periode in het geval van

ernstige en invaliderende slapeloosheid die niet gebonden is aan een depressie. De vergunninghouders wijst ook op het risico van afhankelijkheid en rebound-slapeloosheid geassocieerd met het gebruik van benzodiazepines en analoge producten ([01.2014 – DHPC](#)).

Infecties

- **▼Fidaxomicine** (in België: DIFICLIR®): **nieuwe specialiteit**
Fidaxomicine is een antibioticum dat structureel verwant is met macroliden en behoort tot de groep van de macrocyclische antibacteriële middelen. Het heeft een nauw werkingspectrum en een geringe gastro-intestinale resorptie. Fidaxomicine wordt voorgesteld langs orale weg voor de behandeling van diarree door *Clostridium difficile*. De voornaamste bijwerkingen van fidaxomicine zijn gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, vertigo en leukopenie ([07.2014 – BCFI](#)).
- **▼Simeprevir** (in België: OLYSIO®): **nieuwe specialiteit**
Simeprevir is een specifieke inhibitor van één van de proteasen van het hepatitis C-virus (HCV) en wordt voorgesteld in associatie met andere geneesmiddelen (bv. peginterferon-α en ribavirine) voor de behandeling van bepaalde vormen van chronische hepatitis C ([07.2014 – BCFI](#)).
- **Fluorochinolonen: signaal van netvliesloslating**
Het PRAC heeft verscheidene studies met betrekking tot het gebruik van orale fluorochinolonen en het risico van netvliesloslating, alsook meldingen geëvalueerd, rekening houdend met versturende factoren (confounders) en risicofactoren. Het PRAC besloot dat een oorzakelijk verband tussen de inname van orale fluorochinolonen en netvliesloslating niet formeel kon worden vastgesteld, noch volledig kon worden uitgesloten. Bijgevolg zullen uit voorzorg, de SKP en de bijsluiter van geneesmiddelen die een fluorochinolone bevatten, worden bijgewerkt met vermelding van dit risico ([10-13.06.2014 – PRAC](#)).
- **Saquinavir** (in België: INVIRASE®): **update van belangrijke veiligheidsinformatie voor het voorschrijven**
Er werden nieuwe aanbevelingen opgenomen in de SKP van INVIRASE®. Deze hebben betrekking op het risico van dosisafhankelijke verlengingen van het QT- en PR-interval: naast het initiële electrocardiogram (ECG) wordt nu voor patiënten die niet eerder behandeld werden, een ECG aanbevolen na ongeveer 10 dagen behandeling. Voor patiënten die reeds behandeld worden, blijven de aanbevelingen voor de ECG-observatie ongewijzigd ([28.05.2014 – DHPC](#)).
- **▼Bedaquiline** (in België: SIRTURO®): **nieuwe specialiteit**
Bedaquiline is een antibioticum uit de groep van de diarylquinolines en is aangewezen, in combinatie met andere tuberculostatika en in gespecialiseerd milieu, voor de behandeling van multiresistente longtuberculose. Er zijn enkel gegevens beschikbaar over de werkzaamheid op bacteriologische criteria, niet op klinische eindpunten. Er werd een statistisch significante verhoging van de mortaliteit gezien bij patiënten onder bedaquiline, maar het is niet bewezen dat deze verhoging causaal gerelateerd is aan bedaquiline. Er werden tevens gevallen gerapporteerd van QT-intervalverlenging en van levertoxiciteit met bedaquiline. Bedaquiline is een weesgeneesmiddel ([05.2014 – BCFI](#)).
- **Azithromycine** (in België: ZITROMAX® en “generieken”) en **DRESS- syndroom = Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms**
Het DRESS-syndroom of *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*-syndroom beschrijft een heterogene groep van zeldzame, maar ernstige bijwerkingen, en is potentieel dodelijk. Het treedt gewoonlijk op tussen 2 weken en 2 maanden na aanvang van de behandeling van het geneesmiddel. Het wordt geassocieerd met koorts, een ernstige huidaandoening met karakteristieke geïnfilteerde papels en faciaal oedeem of exfoliatieve dermatitis, lymfadenopathie, hematologische afwijkingen (hypereosinofilie en atypische lymfocyten) en een aantasting van verschillende organen (bijvoorbeeld lever, nier). Health Canada heeft een melding ontvangen van een geval van DRESS vermoedelijk geassocieerd met het gebruik van azithromycine. Sommige gevallen van DRESS-syndroom zijn gepubliceerd in de literatuur. Een vroege diagnose en snelle stopzetting van het geneesmiddel dat de reactie heeft veroorzaakt, zijn belangrijk om de best mogelijke resultaten te bereiken voor patiënten met het DRESS-syndroom. Momenteel wordt het DRESS-syndroom niet vermeld in de Canadese monografie of in de Belgische SKP of bijsluiter van producten die azitromycine bevatten; andere

ernstige allergische huidreacties (bv. Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse) worden wel vermeld. Het is echter belangrijk om het DRESS-syndroom te onderscheiden van andere levensbedreigende huidreacties geïnduceerd door een geneesmiddel, omdat de behandeling verschilt afhankelijk van de aandoening. Health Canada heeft de monografie van het product bijgewerkt om te wijzen op het risico van DRESS-syndroom ([04.2014 – Health Canada](#)).

- **▼Tenofovir disoproxil** (in België: VIREAD® en in de vaste combinatie ATRIPLA®, EVIPLERA®, TRUVADA® en STRIBILD®): signaal van acuut nierfalen bij gelijktijdig gebruik van een NSAID
Na de publicatie van een artikel over het risico van acuut nierfalen bij gelijktijdige toediening van tenofovir disoproxil en diclofenac, en na een evaluatie van de gemelde gevallen, besloot het PRAC dat de beschikbare gegevens inderdaad wijzen op een verhoogd risico van nierstoornissen bij gelijktijdig gebruik van tenofovir disoproxil en NSAID's (niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen), vooral in hoge doses of bij inname van meerdere NSAID's. Daarom zullen de SKP en bijsluiters van geneesmiddelen met tenofovir disoproxil worden bijgewerkt om te wijzen op dit risico samen met de aanbeveling om de nierfunctie adequaat te controleren bij gelijktijdig gebruik van tenofovir disoproxil en een NSAID ([03-06.03.2014 - PRAC](#)).
- **▼Elvitegravir, emtricitabine, tenofovir en cobicistat** (in België: STRIBILD®): nieuwe specialiteit (vaste combinatie)
De specialiteit STRIBILD®▼ is een associatie van verschillende klassen van antiretrovirale middelen tegen HIV: elvitegravir (een integrase-inhibitor), emtricitabine en tenofovir (twee reverse-transcriptaseremmers), en cobicistat (een CYP3A-inhibitor) die werd toegevoegd om de biologische beschikbaarheid van elvitegravir te verhogen. De bijwerkingen en interacties zijn deze van de verschillende bestanddelen, met daarnaast ook musculoskeletale stoornissen en niertoxiciteit ([03.2014 – BCFI](#)).

Immuniteit

- **Mycofenolaatmofetil** (in België: CELLCEPT® en “generieken”): signaal van *bronchiëctasis* en *hypogammaglobulinemie*
Na de beoordeling, in het kader van een variatie van een nationaal vergund product, van een reeks gevallen gepubliceerd in de literatuur, identificeerde het Poolse geneesmiddelenagentschap een signaal van bronchiëctasie en hypogammaglobulinemie na gebruik van mycofenolaatmofetil ([3-6.02.2014 – PRAC](#)). Dit signaal werd bevestigd door de Rapporteur. Het PRAC heeft de verdachte gevallen van bronchiëctasie en hypogammaglobulinemie (zowel afzonderlijk als tegelijkertijd optredend) beoordeeld: de meerderheid van de gevallen van bronchiëctasie bij patiënten die een immunosuppressieve therapie volgden met mycofenolaatmofetil zijn gepubliceerd en leveren een sterk bewijs van een oorzakelijk verband. Er zijn geen gevallen van bronchiëctasie waargenomen bij patiënten die deze behandeling niet hebben gekregen, hoewel werd erkend dat de retrospectieve aard van deze drie studies de werkelijke incidentie van bronchiëctasie bij deze patiënten kan hebben onderschat. De beoordeling wees eveneens op een mogelijk oorzakelijk verband tussen hypogammaglobulinemie en mycofenolaatmofetil in combinatie met andere immunosuppressiva. De directe werking van mycofenolaatmofetil op B-lymfocyten (en T-cellen) lijkt een aannemelijk biologisch mechanisme te verschaffen om de reactie te verklaren. Bovendien hebben de studies aangetoond dat de toevoeging van mycofenolaatmofetil aan prednisolon en cyclosporine de humorale immuunrespons significant deed dalen bij ontvangers van een niertransplantatie. Op basis daarvan besloot het PRAC dat er een redelijke kans is dat mycofenolaatmofetil als onderdeel van een immunosuppressief regime, oorzakelijk verbonden is met bronchiëctasie en hypogammaglobulinemie. Deze informatie moet worden opgenomen in de SKP en de bijsluiters van de producten en gezondheidszorgbeoefenaars en patiënten dienen te worden geïnformeerd, zodat zij zich bewust zijn van de risico's en deze bijwerkingen in een vroeg stadium zouden kunnen detecteren ([10-13.06.2014 – PRAC](#)).
- **Basiliximab** (in België: SIMULECT®): signaal van *fatale cardiovasculaire instabiliteit* als gevolg van off-label gebruik in het kader van een harttransplantatie
Tijdens routinematige activiteiten van signaaldetectie zette het Zweedse geneesmiddelenagentschap een signaal in werking na de identificatie van 3 gevallen van cardiovasculaire instabiliteit met fatale afloop na het off-label gebruik van basiliximab in het kader van een harttransplantatie. Gezien de

aanwezigheid van een aantal versturende factoren bij de waargenomen gevallen (comorbiditeit, chirurgische ingrepen) en de identificatie van hartfalen en hartstilstand in verband met het gebruik conform de indicatie van basiliximab, heeft het PRAC de vergunninghouders opgedragen een grondig cumulatief onderzoek van het signaal in te dienen bij het EMA ([4-7.02.2013 - PRAC](#)). Op zijn zitting van mei 2013 besloot het PRAC, op basis van de evaluatie van deze gegevens, de gegevens uit de literatuur en de gegevens uit klinische studies rond harttransplantaties, dat de beschikbare gegevens in dit stadium geen definitieve conclusie mogelijk maken over het oorzakelijke verband en dat verdere analyse nodig doch niet dringend is ([13-16.05.2013 - PRAC](#)). In februari 2014 oordeelde het PRAC, door de evaluatie van de analyse verschaft door de vergunninghouders, dat een gebrek aan werkzaamheid naar voren is gekomen uit de gegevens uit de klinische studies van harttransplantaties en dat deze informatie moet worden opgenomen in de SKP en de bijsluiters van SIMULECT®. Het PRAC keurde ook de sensibilisering voor deze resultaten door middel van een aangepaste communicatie naar hartchirurgen goed ([3-6.02.2014 - PRAC](#)).

- **Hydroxyzine** (in België: ATARAX®) en mogelijke *cardiale bijwerkingen*: herziening van de risico-batenverhouding
Het EMA is gestart met de herziening van hydroxyzine bevattende geneesmiddelen, die vergund zijn in de meeste EU-landen voor verschillende indicaties, zoals angststoornissen, premedicatie voor een operatie, voor de verlichting van pruritus (jeuk) en voor slaapstoornissen. In België is ATARAX® geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van pruritus van allergische aard en angststoornissen bij volwassenen. De herziening kwam er op vraag van het Hongaarse geneesmiddelenagentschap (GYEMSZI-OGYI) na bezorgdheid over de mogelijke bijwerkingen van deze geneesmiddelen op het hart ([09.05.2014 - fagg](#)).
- **Ustekinumab** (in België: STELARA®): signaal van *exfoliatieve dermatitis*
Tijdens routinematige activiteiten van signaaldetectie identificeerde het Verenigd Koninkrijk een signaal van exfoliatieve dermatitis op basis van 27 gevallen (12 gevallen van exfoliatieve dermatitis en 15 gevallen van erythrodermische psoriasis). Het PRAC evalueerde deze gevallen en vond dat deze reacties kunnen worden verklaard door een allergische reactie op ustekinumab. Maar het risico van vertekening van de resultaten (psoriasis) werd ook erkend in de gemelde gevallen. Het PRAC oordeelde dus dat het signaal verder moest worden onderzocht ([02-05.09.2013 - PRAC](#)). Tijdens zijn vergadering van februari 2014 besloot het PRAC, door de evaluatie van de nieuwe informatie uit klinische en post-marketing studies ingediend door de vergunninghouder, dat het mogelijke tijdsgebonden verband, de beschrijving van rechallenges in sommige gevallen en de afwezigheid van versturende factoren, voldoende bewijs leverden voor een oorzakelijk verband tussen ustekinumab en exfoliatieve dermatitis en erythrodermische psoriasis, en dat deze informatie moet worden opgenomen in de productinformatie (evenals het Risk Management Plan). Daarnaast moeten patiënten en gezondheidszorgbeoefenaars op de hoogte worden gebracht van deze wijzigingen door middel van een passende communicatie ([03-06.02.2014 - PRAC](#)).

Antitumorale geneesmiddelen

- ▼ **Ofatumumab** (ARZERRA®, momenteel niet op de markt in België): herinnering aan het risico van *ernstige en fatale infusiereacties*
Ofatumumab heeft als indicatie de behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL), refractair voor fludarabine en alemtuzumab. Na het overlijden van een patiënt zonder voorgeschiedenis van hartziekten na de toediening van de eerste dosis ofatumumab, werd een DHPC verstuurd naar alle gezondheidszorgbeoefenaars om hen te herinneren aan de aanbevelingen met betrekking tot de intraveneuze toediening van ofatumumab ([25.07.2014 - DHPC](#)).
- ▼ **Afatinib** (in België: GIOTRIF®): *nieuwe specialiteit*
Afatinib is een proteïne-kinase-inhibitor ter hoogte van de receptoren voor de epidermale groeifactor (EGFR), voorgesteld voor de behandeling van bepaalde gevallen van niet-kleincellig longcarcinoom. De voornaamste bijwerkingen van afatinib zijn diarree, rash, paronychia, stomatitis, oogstoornissen, leverstoornissen, nierinsufficiëntie en interstitiële pneumonie ([07.2014 - BCFI](#)).

- **Cisplatine** (in België: CISPLATINE ACCORD HEALTHCARE®, CISPLATINE HOSPIRA®, CISPLATINE SANDOZ® en CISPLATINE TEVA®): *aortatrombose*
 In Canada werden zes gevallen van aortatrombose gemeld bij kankerpatiënten na de opstart van een behandeling met cisplatine. Naast deze gevallen zijn er nog eens vijftien gepubliceerde gevallen in andere landen. In de SKP's en de bijsluiters van cisplatine bevattende geneesmiddelen verkrijgbaar in België, wordt aortatrombose niet genoemd. Nochtans worden wel een aantal klinisch heterogene vasculaire problemen vermeld, zoals hartinfarct, cerebrovasculair accident, trombotische microangiopathie (hemolytisch uremisch syndroom) en cerebrale arteritis. Het exacte mechanisme van het optreden van toxische vasculaire effecten in verband met cisplatine is niet duidelijk. Een vroege opsporing van aortatrombose kan de prognose verbeteren. Gezondheidszorgbeoefenaars worden aangemoedigd om alle gevallen van aortatrombose die verband zouden houden met cisplatine, te melden ([07.2014 – Health Canada](#)).
- ▼**Pertuzumab** (in België: PERJETA®): *nieuwe specialiteit*
 Pertuzumab is een monoclonaal antilichaam gericht tegen HER-2 (*human epidermal growth factor 2*) en wordt voorgesteld in associatie met trastuzumab en docetaxel in het kader van de behandeling van gemetastaseerd of niet operabel lokaal gevorderd mammacarcinoom met overexpressie van HER-2 (ongeveer 30 % van de patiënten met borstkanker) ([06.2014 – BCFI](#)).
- ▼**Dabrafenib** (in België: TAFINLAR®): *nieuwe specialiteit*
 Dabrafenib is, zoals vemurafenib (ZELBORAF®), een BRAF-proteïnekinase-inhibitor die voorgesteld wordt langs orale weg voor de behandeling van bepaalde gemetastaseerde of inoperabele melanomen bij patiënten die drager zijn van de BRAF V600-mutatie (ongeveer de helft van de melanomen). De bijwerkingen van beide geneesmiddelen zijn vergelijkbaar (QT-verlenging, arthralgie, ernstige huidrupties, pancreasstoornissen, oogstoornissen en verhoging van het risico van huidcarcinoom). Er zijn geen vergelijkende studies tussen deze twee geneesmiddelen ([05.2014 – BCFI](#)).
- **Capecitabine** (in België: XELODA® en “generieken”) en *ernstige huidreacties*
 Na de aanbevelingen van het EMA, besproken in de [Vig-news van mei 2014](#), werd een DHPC verstuurd naar de gezondheidszorgbeoefenaars om hen op deze nieuwe aanbevelingen te wijzen ([27.04.2014 – DHPC](#)).
- ▼**Bosutinib** (in België: BOSULIF®): *nieuwe specialiteit*
 Bosutinib is een inhibitor van BCR/ABL-proteïnekinase en wordt voorgesteld voor de behandeling van bepaalde vormen van chronische myeloïde leukemie bij falen van minstens één andere tyrosinekinase-inhibitor. De bijwerkingen van bosutinib zijn vooral cardiovasculaire stoornissen, gastro-intestinale last, hematologische stoornissen, oedeem, pleurale effusie en huidreacties. Bosutinib geeft eveneens interacties via CYP3A4 en P-glycoproteïne (P-gp). Bosutinib is een weesgeneesmiddel ([04.2014 – BCFI](#)).
- ▼**Ruxolitinib** (in België: JAKAVI®): *nieuwe specialiteit*
 Ruxolitinib is een proteïnekinaseremmer (inhibitor van Janus kinasen) voorgesteld voor de behandeling van splenomegalie en andere symptomen van myelofibrose. Ruxolitinib geeft hematologische en neurologische bijwerkingen. Ruxolitinib is een weesgeneesmiddel ([03.2014 – BCFI](#)).
- ▼**Vismodegib** (ERIVEDGE® momenteel niet gecommmercialiseerd in België): *zwangerschapspreventieprogramma*
 Vismodegib werd door het EMA vergund onder de naam ERIVEDGE® en heeft als indicatie de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch gemetastaseerd basaalcelcarcinoom of lokaal uitgebreid basaalcelcarcinoom dat ongeschikt is voor chirurgie of radiotherapie. Vismodegib heeft teratogene effecten. Het kan embryofoetale sterfte of ernstige congenitale afwijkingen veroorzaken en mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Een zwangerschapspreventieprogramma werd ingevoerd voor dit geneesmiddel. Zwangerschapspreventiemaatregelen zijn immers nodig tijdens en na de behandeling bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd alsook bij mannen vermits vismodegib wordt uitgescheiden in het sperma ([03.2014 – DHPC, versie arts-specialist](#)).

- **Chloorhexidine: nieuwe aanbevelingen betreffende het gebruik bij prematuren**
 Chloorhexidine is een antisepticum dat in verschillende formuleringen bestaat (verschillende concentraties, op water of alcohol gebaseerd). Het PRAC besprak in juni 2014 een signaal wijzend op chemische letsels geassocieerd met het gebruik van chloorhexidine-oplossingen bij prematuren, gebruikt voor huiddesinfectie voorafgaand aan invasieve procedures. Uit de herziene gegevens blijkt dat premature pasgeborenen het grootste risico lopen op huidletsels, met mogelijk ernstige chemische brandwonden. De graad van prematuriteit is gecorreleerd met het risico. Er is een indicatie dat de bijwerkingen vaker lijken voor te komen met alcoholoplossingen en bij sterker geconcentreerde oplossingen. Ophoping van de oplossing, bijvoorbeeld in huidplooiën, is ook een significante risicofactor. Ondanks het ontbreken van specifieke richtlijnen of aanbevelingen voor het gebruik van chloorhexidine bij baby's jonger dan 2 maanden blijft chloorhexidine, volgens de literatuur, het wereldwijd meest gebruikte antisepticum bij prematuren en meest aangewezen antisepticum voor volwassenen en kinderen ([17.10.2014 – fagg](#)).
- **▼Camellia sinensis (in België: VEREGEN®): nieuwe specialiteit**
 VEREGEN® ▼ is een nieuwe specialiteit op basis van het droge extract van Camellia sinensis (bladeren van de theeplant), voorgesteld als zalf voor de behandeling van condylomata acuminata. Het aanbrengen ervan kan lokale reacties uitlokken en het rubber van condooms en pessaria aantasten ([06.2014 – BCFI](#)).
- **Brimonidine (in België: MIRVASO®): nieuwe specialiteit**
 Brimonidine is een α_2 -sympathicomimeticum dat reeds beschikbaar was in de vorm van oogdruppels voor de behandeling van glaucoom, en wordt nu voorgesteld voor dermatologisch gebruik voor de symptomatische behandeling van erytheem in het aangezicht bij acne rosacea. De aanbevolen posologie bedraagt één applicatie (1 gram gel) per 24 uur. De bijwerkingen van brimonidine zijn vooral erytheem, pruritus, branderig gevoel en warmteopwellingen. Er kunnen ook allergische reacties optreden ([04-05.2014 – BCFI](#)).
- **Clindamycine en tretinoïne (in België: TRECLINAX®): nieuwe specialiteit (vaste combinatie)**
 Deze nieuwe specialiteit wordt voorgesteld voor de behandeling van acne met aanwezigheid van comedonen. De bijwerkingen zijn deze van de bestanddelen; het gaat vooral om huidreacties. Hoewel de resorptie gering is, is tretinoïne teratogeen. TRECLINAX® mag dan ook niet worden voorgeschreven aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij zij een doeltreffende anticonceptie gebruiken gedurende de hele duur van de behandeling en tot één maand na stopzetting van de behandeling ([13.03.2014 – BCFI](#)).
- **Aciclovir en hydrocortison (in België: ZOVIRAX DUO®): nieuwe specialiteit (vaste combinatie)**
 ZOVIRAX DUO® wordt voorgesteld voor de symptomatische behandeling van een opstoot van herpes labialis. Er is geen bewijs van meerwaarde van deze associatie ten opzichte van aciclovir alleen, dat trouwens een zeer beperkt effect. Men dient rekening te houden met de bijwerkingen van de twee bestanddelen. Ongeacht de toedieningsweg bestaat er met corticosteroiden een risico van verslechtering van bepaalde virale infecties en superinfecties ([13.03.2014 – BCFI](#)).

Otorinolaryngologie

- **SUPPOSOR BUCCO: stopzetting van distributie**
 Uit de resultaten van de evaluatie van het registratiedossier van Suppor Bucco zetpillen *Kind vanaf 30 maanden* is gebleken dat de kwaliteit van dit geneesmiddel niet kan worden gegarandeerd. Het fagg eist dan ook de stopzetting van de distributie aan de apothekers. De maatregelen die door het fagg op vraag van de Commissie voor kruidengeneesmiddelen voor menselijk gebruik (CKG) worden genomen, zijn erop gericht te voorkomen dat er nieuwe verpakkingen van het geneesmiddel Suppor Bucco zetpillen *Kind vanaf 30 maanden* worden verdeeld aan apothekers. De CKG, zich basierend op het geëvalueerde registratiedossier, is van mening dat er geen acuut veiligheidsrisico verbonden is aan het eventueel gebruik van Suppor Bucco zetpillen bij kinderen vanaf 30 maanden maar wil er alle betrokkenen op wijzen dat de eisen die normaal worden gesteld aan de kwaliteit van geneesmiddelen - meer bepaald betreffende de oorsprong van de actieve bestanddelen en de houdbaarheid van het afgewerkte product - voor dit product tot op vandaag niet konden worden ingewilligd. Bijgevolg kon, op basis van de geëvalueerde registratiedossiers, geen registratie worden verleend aan Suppor Bucco

zetspillen *Kind vanaf 30 maanden*. Rekening houdend met de in het dossier vastgestelde tekortkomingen zal het in de handel brengen ervan dan ook moeten worden gestopt. Hetzelfde geldt voor Suppor Bucco zetspillen *Baby*, dat momenteel niet meer op de markt is ([12.05.2014 – fagg](#)).

Anesthesie

- **Dexmedetomidine** (in België: DEXDOR®): signaal van *infantiele apneu*

In 2013 werd tijdens de activiteiten van signaaldetectie, op basis van 3 gevallen uit EudraVigilance, een signaal van infantiele apneu geïdentificeerd door het EMA. In Europa is dexmedetomidine momenteel niet vergund voor gebruik bij kinderen. De SKP van het product geeft echter aan dat de gegevens bij pasgeborenen zeer beperkt zijn en zich beperken tot onderhoudsdoses van 0,2 microgram/kg/u of lager, hoewel slechts één geval van hypothermische bradycardie bij een pasgeborene is gerapporteerd in de literatuur. Het PRAC oordeelde dat het nodig was om te beoordelen of de productinformatie diende te worden bijgewerkt op basis van deze nieuwe informatie en dat de potentiële impact van de toedieningswijze op de plasmaconcentraties van dexmedetomidine en het farmacokinetisch afwijkende profiel bij pasgeborenen moeten worden verduidelijkt ([02-05.09.2014 – PRAC](#)). Na analyse van de antwoorden van de vergunninghouders - de voorgelegde data wezen op gevallen van apneu-aanvallen in andere leeftijdsgroepen dan pasgeborenen en andere respiratoire stoornissen - adviseerde het PRAC een onderzoek naar het onderliggende werkingsmechanisme van de ademhalingsreacties, met name apneu, en de invloed van de leeftijd op deze reacties ([06-09.01.2014 – PRAC](#)). Na analyse van de nieuwe data ingediend door de vergunninghouders, vond het PRAC dat deze onvoldoende waren om te besluiten dat er een oorzakelijk verband was tussen het geneesmiddel en de respiratoire aandoeningen in de pediatrie populatie. Toch moet rekening gehouden worden met het alleen off-label gebruik van dit product in de pediatrie populatie, dat het lage aantal gevallen kan verklaren. Bovendien hebben de gerapporteerde gevallen bij volwassenen voldoende bewijs geleverd voor een oorzakelijk verband tussen het geneesmiddel en ademhalingsstoornissen. Omdat het werkingsmechanisme onduidelijk blijft, is het mogelijk dat dit risico ook geldt voor pediatrie patiënten. De gelijktijdige toediening van dexmedetomidine en bepaalde andere geneesmiddelen (anesthetica, sedativa, hypnotica, en opioïden) kan bovendien ook bijdragen aan de versterking van deze effecten. Op basis van deze conclusies oordeelde het PRAC dat de SKP en de bijsluiter van het product moeten worden bijgewerkt en deze nieuwe informatie moet worden opgenomen ([10-13.06.2014 – PRAC](#)).

- **Viskeuze lidocaïne** (in België: XYLOCAINE 2% Gel®): contra-indicatie voor behandeling van pijn bij het doorkomen van de eerste tanden

In 2014 heeft de FDA 22 meldingen van ernstige bijwerkingen, met inbegrip van overlijden, bij zuigelingen en jonge kinderen van 5 maanden tot 3 ½ jaar beoordeeld die een oplossing viskeuze lidocaïne 2% hadden gekregen voor de behandeling van pijn in de mond, met inbegrip van pijn te wijten aan het doorkomen van de eerste tanden en stomatitis, of die de oplossing per ongeluk hadden ingenomen. De FDA heeft gezondheidszorgbeoefenaars ervan op de hoogte gebracht dat de oplossing op basis van viskeuze lidocaïne 2% niet mag worden voorgeschreven om de pijn bij het doorkomen van tanden bij zuigelingen en kinderen te behandelen, en eist dat een omkaderde waarschuwing zou worden toegevoegd op het etiket van de betrokken producten om deze informatie te benadrukken. Deze oplossingen zijn niet vergund om tandpijn te behandelen bij zuigelingen en jonge kinderen. In België is Xylocaine 2% Gel® geïndiceerd voor volwassenen en kinderen van alle leeftijden, wanneer een doeltreffende, diepe en langdurige anesthesie van de urethra gewenst is, met name voor katheterisaties, voor exploraties met sondes of voor het uitvoeren van een cystoscopie, of als lubricant voor nasale en faryngeale holtes tijdens endoscopische procedures zoals gastroscopie en bronchoscopie. Topische analgetica en geneesmiddelen die worden gewreven op het tandvlees zijn niet noodzakelijk of zelfs onnuttig omdat ze binnen enkele minuten uit de mond van de baby verdwijnen. Wanneer te veel viskeuze lidocaïne wordt toegediend aan zuigelingen en jonge kinderen, of wanneer zij per ongeluk te veel product inslikken, kan dit leiden tot convulsies, ernstige hersenbeschadiging en hartproblemen. Volgens de FDA hebben gevallen van overdosering wegens verkeerde dosering of accidentele inname geleid tot de ziekenhuisopname of het overlijden van zuigelingen en jonge kinderen ([26.06.2014 – FDA](#)).

Diverse geneesmiddelen

- **Natrium in bruisende, oplosbare en dispergeerbare formuleringen: signaal van *cardiovasculaire events***
De publicatie van de resultaten van een case-control-studie die op een hoger risico van cardiovasculaire events wezen bij patiënten die bruisende, oplosbare en dispergeerbare formuleringen van geneesmiddelen met natrium kregen toegediend, in vergelijking met patiënten die hetzelfde geneesmiddel kregen toegediend maar in de onoplosbare standaardvormen, leidde in het Verenigd Koninkrijk tot een signaal om de huidige richtlijnen voor de etikettering van hulpstoffen te verbeteren. Ondanks de beperkingen van het onderzoek, meent het PRAC dat, aangezien de associatie tussen een hoge natriumname en cardiovasculaire events, waaronder hoge bloeddruk en CVA (CerebroVascular Accident), bewezen is, de waargenomen associatie in dit onderzoek tussen oplosbare geneesmiddelen met natrium en niet-fatale CVA als aannemelijk kan worden beschouwd. Wat betreft de richtsnoeren voor de etikettering van hulpstoffen, heeft het PRAC de "EMA Excipients guideline group" verzocht om te onderzoeken of de etikettering van geneesmiddelen met natrium kan worden geüpdatet om deze duidelijker en relevanter te maken voor patiënten. Bovendien moet worden onderzocht hoe de etikettering van het natriumgehalte in geneesmiddelen duidelijker kan worden uitgedrukt in het kader van zoutarme diëten ([7-10.04.2014 – PRAC](#)). Tijdens de septemberzitting heeft het PRAC kennis genomen van de tekstvoorstellen van de "EMA Excipients guideline group" voor het etiket van geneesmiddelen met natrium en ter verbetering van de huidige aanbevolen richtlijnen. Het PRAC achtte het tevens nodig om in de waarschuwingen te wijzen op het feit dat het risico van cardiovasculaire events groter is bij langdurige behandelingen. Daarnaast vond het PRAC het nuttig om het advies van verschillende stakeholders, zoals het Pediatrisch Comité (PDCO), in te winnen om de geneesmiddelen nauwkeurig te etiketteren afhankelijk van de tolerantiegrenzen voor natriumname volgens leeftijd en dat deze beoordeling kan worden uitgebreid tot verschillende populaties en verschillende soorten natrium (zowel als werkzaam bestanddeel als als hulpstof). Het PRAC zal tijdens zijn zitting van december een definitief advies uitbrengen ([8-11.09.2014 – PRAC](#)).
- **Overschakelen van de ene specialiteit naar de andere ("switch"): voorzichtig bij geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge**
Het BCFI herhaalt dat het belangrijk is om zeer alert te zijn bij het vervangen van een specialiteit door een andere (ongeacht of het een origineel of generisch geneesmiddel is) met elk geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge. Het verdient derhalve de voorkeur om de patiënt zorgvuldig op te volgen om eventuele problemen tijdig op te sporen, waar mogelijk op basis van de plasmaconcentraties. Ondanks de eisen van bio-equivalentie t.o.v. het referentiegeneesmiddel bij de vergunningsaanvraag van een generisch geneesmiddel, kunnen kleine veranderingen in plasmaconcentratie bij overschakelen niet uitgesloten worden; dit kan voor geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge leiden tot belangrijke wijzigingen in doeltreffendheid en bijwerkingen. Op de website van het BCFI is de lijst beschikbaar van geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge, zoals gepubliceerd op de [website van het fagg](#) in een document dat werd opgesteld in het kader van het voorschrift op stofnaam. Deze geneesmiddelen behoren tot de "NO SWITCH"-categorie, wat betekent dat overschakelen van de ene specialiteit naar de andere niet aanbevolen wordt, en dat – wanneer dit om een of andere reden toch nodig is – dit voorzichtig moet gebeuren ([07.2014 – BCFI](#)).
- **Orlistat** (in België: ALLI®, ZENICAL® en "generieken"): signaal van *farmacokinetische geneesmiddeleninteractie* met hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART) die leidt tot verlies aan doeltreffendheid van HAART-behandeling
In 2013 ontdekte het EMA, tijdens activiteiten van signaaldetectie, een signaal van farmacokinetische geneesmiddeleninteractie met hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART) op basis van twee artikelen in de literatuur die verwijzen naar deze geneesmiddeleninteractie, welke leidde tot een verlies aan effectiviteit van de behandeling, en van 7 gevallen van gelijktijdig gebruik uit EudraVigilance. Het PRAC vond de beschikbare gegevens over deze interactie te beperkt en oordeelde dat het signaal verder onderzocht moest worden door de betrokken vergunninghouder aangezien een gewichtstoename vaak kon worden waargenomen bij patiënten die behandeld worden tegen hiv en dat gelijktijdige toediening van orlistat dus mogelijk was ([13-16.05.2013 – PRAC](#)). In oktober 2013 heeft het PRAC de evaluatie van de door de vergunninghouder ingediende gegevens besproken. Gezien het cruciale belang van een adequate therapeutische behandeling van hiv en rekening houdend met de OTC-status van orlistat, het risico van verminderde doeltreffendheid van de antiretrovirale therapie en het latere risico van virale

resistentie, besloot het PRAC dat gelijktijdig gebruik van orlistat en HAART ontraden moet worden, hoewel het aantal meldingen als laag werd beschouwd in de context van de totale blootstelling aan orlistat ([07-10.10.2013 – PRAC](#)). Na deze vergadering heeft het PRAC het advies van de *Pharmacokinetic Working Party* (PKWP) gevraagd, die wees op het gebrek aan betrouwbare gegevens om een duidelijke farmacokinetische interactie aan te tonen. Desalniettemin is het PRAC van mening dat de gevallen gemeld in de literatuur bewijzen hebben geleverd om een potentiële geneesmiddeleninteractie tussen orlistat bevattende geneesmiddelen en antiretrovirale therapie aan te tonen. Het PRAC handhaafde dan ook zijn aanbeveling om een algemene waarschuwing op te nemen in de SKP en de bijsluiter van geneesmiddelen met orlistat, waarbij gelijktijdig gebruik van orlistat met HAART zonder zorgvuldig onderzoek van de mogelijke impact op de doeltreffendheid ervan moet worden ontraden ([06-09.01.2014 – PRAC](#)).

Materiovigilantie

- **Risico's verbonden aan het gebruik van hyaluronzuur in het kader van borstvergrotingen**
Wanneer hyaluronzuur wordt gebruikt in het kader van borstvergrotingen, kan het product medische beeldvorming (bv. mammografie) verstoren en het palperen van de borsten tijdens klinische onderzoeken bemoeilijken. Deze verstoorde beeldvorming en moeilijkheden bij de palpatie van de borsten kunnen de screening en de diagnose van borstaandoeningen (cysten, goedaardige tumoren, ...) en borstkanker beïnvloeden, met als gevolg een vertraging van de vroegtijdige opstart van een adequate medische behandeling. Daarom raadt het fagg het gebruik van hyaluronzuur en derivaten in het kader van borstvergrotingen ten zeerste af ([11.07.2014 – fagg](#)).