

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 onze website](#).

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

Om op de hoogte te worden gehouden van recente informatie, kunt u de rubriek News van het FAGG, toegankelijk via [de startpagina van de website van het FAGG](#) raadplegen.

Om de aandacht van de gezondheidszorgbeoefenaars te vestigen op bepaalde specifieke kenmerken van geneesmiddelengroepen en zo het risico van medicatiefouten en bijwerkingen te beperken, heeft **het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI, vzw) het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium herzien met toevoeging van een symbool "⚠" samen met een beknopte toelichting** (risico's van fouten bij het voorschrijven in verband met de verschillende toedieningsvormen of -middelen van dit geneesmiddel, nauwe therapeutische-toxische marge ...).

In het kader van het voorschrijven op stofnaam (VOS) worden bij het bepalen van de VOS-groepen verschillende geneesmiddelengroepen benoemd als "no switch"-geneesmiddelen. Dat wil zeggen dat de omschakeling ("switch") van de ene specialiteit naar de andere niet wordt aanbevolen tijdens de behandeling, ongeacht of het gaat om een switch tussen originele geneesmiddelen, van een generisch naar een origineel geneesmiddel, van een origineel naar een generisch geneesmiddel of tussen generische geneesmiddelen. Deze aanpak wordt voorgesteld voor geneesmiddelen met nauwe therapeutische-toxische marge en voor enkele andere geneesmiddelengroepen. Wanneer tijdens een behandeling toch een "switch" moet worden uitgevoerd voor geneesmiddelen uit deze groepen, moet dit voorzichtig worden uitgevoerd en in overleg met de arts.

In de vig-news zal voortaan het symbool "⚠" rechts van de no switch-geneesmiddelen worden vermeld.

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

Farmacovigilantie

Actieve geneesmiddelenbewaking

Selectie van recente berichten in het kader van de geneesmiddelenbewaking

Cardiovasculair stelsel

- **Sacubitril/valsartan** (BE: ▼ENTRESTO®): nieuwe specialiteit
 - **Vernakalant** (BE: ▼BRINAVESS®▼): nieuwe specialiteit
 - **Acetylsalicylzuur/atorvastatine/ramipril** (BE: ▼TRINOMIA®): nieuwe specialiteit
 - Statines en *spierscheur*
 - **Levosimendan** (BE: ▼SIMDAX®): nieuwe specialiteit
 - **Alirocumab** (BE: ▼PRALUENT®) en **evolocumab** (▼REPATHA®): nieuwe specialiteiten
 - **Riociguat** (BE: ADEMPAS®): nieuwe contra-indicatie in geval van pulmonale hypertensie geassocieerd met idiopathische interstitiële pneumonie (PH-IIP)
 - **Clevidipine** (BE: CLEVIPREX®): nieuwe specialiteit
-

Bloed en stolling

- **Efmoroctocog alfa** (BE: ▼ELOCTA®): nieuwe specialiteit
 - **Edoxaban** (BE: ▼LIXIANA®▼): nieuwe specialiteit
 - **Eltrombopag** (BE: REVOLADE®▼) en risico van *ernstige hepatotoxiciteit*
-

Gastro-intestinaal stelsel

- **Loperamide** (BE: IMODIUM®, IMODIUM DUO®, TRANSITYL® en generieken): signaal van *ernstige hartaandoeningen* in geval van misbruik of verkeerd gebruik
 - **Netupitant + Palonosetron** (BE: ▼AKYNZEO®): nieuwe specialiteit
-

Ademhalingsstelsel

- **Nasale vasoconstrictoren gebruikt bij verkoudheden**: aanbevelingen van het FAGG
 - **Mepolizumab** (BE: ▼NUCALA®): nieuwe specialiteit
-

Hormonaal stelsel

- **Albiglutide** (BE: ▼EPERZAN®) en signaal van *acute nierinsufficiëntie*
 - **Nasale corticosteroiden**: switch naar OTC-status
 - **SGLT2-inhibitoren gebruikt bij de behandeling van diabetes** en risico van *amputatie van de tenen*
-

Gynaeco-obstetrie

- **Levonorgestrel intra-uterien afleveringssysteem** (BE: ▼JAYDESS®, KYLEENA®▼, LEVONORTIS®▼, LEVOSERT®▼, MIRENA®): signaal van *angst, paniekaanvallen, stemmingswisselingen, slaapstoornissen en agitatie*
- **Ulipristalacetaat** (BE: ELLAONE®): zwangerschapsregister en post-marketing surveillance
- **Gecombineerde hormonale contraceptiva en risico van depressie**
- **Levonorgestrel, intra-uterien afleveringssysteem** (BE: ▼JAYDESS®, KYLEENA®▼, LEVONORTIS®▼, LEVOSERT®▼, MIRENA®): update van het risico van *baarmoederperforatie* met intra-uteriene contraceptie
- **Levonorgestrel, hormonale noodanticonceptie** (BE: NORLEVO®, POSTINOR®, LEVODONNA®): nieuw advies voor gebruikers van leverenzyminducerende stoffen

Urogenitaal stelsel

- **Tolvaptan** (BE: ▼JINARC®▼): nieuwe specialiteit

Pijn en koorts

- **Tramadol** druppels voor oraal gebruik (BE: CONTRAMAL®, DOLZAM®, TRADONAL®) en medicatiefouten

Osteoarticulaire aandoeningen

- **Leflunomide** (BE: ARAVA® en generieken), **Teriflunomide** (BE: ▼AUBAGIO®▼): signaal van een *vals verlaagd niveau van geïoniseerd calcium*
- **Colchicine**▲ en risico van ernstige overdosering

Zenuwstelsel

- **Methylfenidaat** (BE: RILATINE®▼, MEDIKINET®▼, EQUASYM®▼, CONCERTA®▼ en generieken) en *groeiachterstand*
- **Levetiracetam**▲ 100 mg/ml drank (BE: KEPBRA®▼ en generieken) en risico van medicatiefouten die verband houden met een overdosering
- **Gabapentine**▲ (BE: NEURONTIN®) en risico van *ernstige ademhalingsproblemen*
- **Atypische antipsychotica** en evaluatie van het potentiële risico van *urineretentie*
- **Atypische antipsychotica** en potentieel risico van *slaapapneu*
- **Antidepressiva** en potentieel risico van een *ernstige oogaandoening*

Infecties

- **Amoxicilline** (BE: CLAMOXYL®, FLEMOXIN® en generieken): rechtzetting van de dosering bij hemodialysepatiënten
- **Chinolonen en fluorochinolonen**: opstarten van een Europese herziening
- **Associatie elbasvir + grazoprevir** (BE: ▼ZEPATIER®) en **associatie sofosbuvir + velpatasvir** (BE: ▼EPCLUSA®): nieuwe specialiteiten
- **Direct werkende antivirale geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van hepatitis C**: risico van reactivering van hepatitis B
- **Vaste associatie van emtricitabine + tenofovir** (BE: ▼DESCOVY®): nieuwe specialiteit
- **Cobicistat** (BE: ▼REZOLSTA®, ▼GENVOYA®, ▼STRIBILD®▼) en **ritonavir** (BE: NORVIR®, KALETRA®, ▼VIEKIRAX®) **in associatie met een steroïde**: risico van systemische bijwerkingen van de steroïde

Immunitet

- **Leflunomide** (BE: ARAVA®▼ en generieken) en **Teriflunomide** (BE: AUBAGIO®): signaal van een vals verlaagde spiegel van geïoniseerd calcium
- **Interferon bèta** (BE: AVONEX®, BETAFFERON®, REBIF®): evaluatie van het potentiële risico van *pulmonale arteriële hypertensie*
- **Loratadine** (BE: CLARITINE®, RUPTON® en generieken; en in de combinatie met CLARINASE®): afwezigheid van een *abnormaal hartritme* en *verlenging van het QT-interval*
- **Apremilast** (BE: ▼OTEZLA®): nieuw belangrijk advies met betrekking tot suïcidale gedachten en gedragingen
- **Etanercept** (BE: ENBREL®▼): evaluatie van het risico van nadelige effecten voor het ongeboren kind geassocieerd met de behandeling van de moeder met ENBREL®

Antitumorale geneesmiddelen

- **Docetaxel**⚠ (BE: TAXOTERE® en generieken): gevallen van *enterocolitis met fatale afloop*
- **Cobimetinib**⚠ (BE: COTELLIC®): belangrijke aanvullende waarschuwingen over *bloeding en rhabdomyolyse*
- **Temozolomide**⚠ (BE: TEMODAL® en generieken): signaal van *herpetische meningo-encefalitis*
- **Trastuzumab** (BE: HERCEPTIN®): herinnering inzake het belang van cardiale controle
- **Nivolumab** (BE: ▼OPDIVO®▼) en **pembrolizumab** (BE: ▼KEYTRUDA®▼): signaal van *afstoting van harttransplantaat*
- **Trametinib**⚠ (BE: ▼MEKINIST®): nieuwe specialiteit
- **Pazopanib**⚠ (BE: VOTRIENT®): risico van *teratogenese gemedieerd door de man*
- Chemotherapie tijdens de kinderjaren/adolescentie en bijwerkingen op lange termijn
- **Osimertinib**⚠ (BE: ▼TAGRISSO®): nieuwe specialiteit
- **Ceritinib**⚠ (BE: ▼ZYKADIA®): nieuwe specialiteit
- **Panobinostat**⚠ (BE: ▼FARYDAK®▼): nieuwe specialiteit
- Orale cytostatica: nazicht van de informatie in de SKP en bijsluiter voor het publiek over het veilig gebruik van cytostatica
- **Vismodegib**⚠ (BE: ▼ERIVEDGE®▼): risico van *irreversibele, voortijdige sluiting van de epifysairschijven* bij kinderen
- **Carfilzomib**⚠ (BE: ▼KYPROLIS®): nieuwe specialiteit
- **Vemurafenib**⚠ (BE: ZELBORAF®): evaluatie van het potentiële risico van bijwerkingen ter hoogte van het beenmerg
- **Methotrexaat**⚠ per os (BE: LEDERTREXATE®): sterfgevallen als gevolg van fouten in verband met dagelijkse in plaats van wekelijkse inname
- **Blinatumomab** (BE: ▼BLINCYTO®): risico van *pancreatitis*
- **Lenalidomide**⚠ (BE: ▼REVLIMID®▼): nieuw belangrijk advies over *virale reactivatie*
- **Levetiracetam**⚠ (BE: KEPPRA®▼ en generieken) en **methotrexaat**⚠ (BE: EMTHEXATE®, LEDERTREXATE®, METOJECT® en generieken): evaluatie van het potentiële risico van *geneesmiddeleninteractie*
- **Fulvestrant**⚠ (BE: FASLODEX®): risico van een nutteloze wijziging van de behandeling omwille van een vals verhoogde estradiolspiegel
- **Idelalisib**⚠ (BE: ▼ZYDELIG®): bijgewerkt advies gebaseerd op de conclusies van een herziening van de veiligheidsgegevens

Vitaminen, Mineralen en Tonica

- **Specialiteiten op basis van fluor** (BE: FLUOR® en Z-FLUOR®): beperking van de indicaties tot kinderen ouder dan zes maanden
- **Vitamine B6 en neuropathie**

Dermatologie

- **Chloorhexidinezouten**: *ernstige allergische reacties*
- **Orale retinoiden** (BE: isotretinoïne ROACCUTANE®▼ en generieken; tretinoïne: VESANOID®, en acitretine: NEOTIGASON®): *erectiestoornissen*

Anesthesie

- **Ketamine** (BE: KETALAR®): toevoeging van injectievloeistoffen op basis van ketamine op de lijst van verdovende middelen in Frankrijk met ingang van 24 april 2017
- **Algemene anesthetica en sedativa**: mogelijke negatieve effecten voor jonge kinderen en foetussen

Diagnostica

- Contrastmiddelen op basis van gadolinium (BE: ARTIREM® (gadoteerzuur), DOTAREM® (megluminegadoteraat), GADOVIST® (gadobutrol), MAGNEVIST® (dimegluminegadopentetaat), MULTIHANCE® (gadobeendimeglumine), OMNISCAN® (gadodiamide), PRIMOVIST® (dinatriumgadoxetaat), PROHANCE® (gadoteridol)): *residuen in de hersenen*
-

Diverse geneesmiddelen

- Associatie van **ivacaftor** en **lumacaftor** (BE: ▼ORKAMBI®): nieuwe associatie
- **Liraglutide** (BE: ▼SAXENDA®): nieuwe specialiteit
- **Eliglustat** (BE: ▼CERDELGA®▼): nieuwe specialiteit

Materiovigilantie

- Omzendbrief "ziekenhuisbedden"
-

Afkortingen

ACE: Angiotensineconversie-enzym
ADHD: Attention-Deficit Hyperactivity Disorder
ALT: Alanine-aminotransaminase
ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase
ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (bevoegde geneesmiddelenautoriteit van Frankrijk)
AST: Aspartaataminotransaminase
BCFI: Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie, vzw
BE: gecommmercialiseerd in België
BfArM: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (bevoegde geneesmiddelenautoriteit van Duitsland)
BMI: Body Mass Index
BRAF: proto-oncogene proteïns B-raf
CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator
CGH: Commissie voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik
CYP: Cytochroom P450
DHPC: Direct Healthcare Professional Communication
DOAC: Direct Oral Anticoagulant
DVT: Diepe Veneuze Trombose
EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor
EMA: European Medicines Agency
ESW: Eénsecondewaarde
EU: Europese Unie
FAGG: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
FDA: Food and Drug Administration van de Verenigde Staten
HAS: Haute Autorité de Santé (hoge gezondheidsautoriteit in Frankrijk)
HIV: Human Immunodeficiency Virus
HCV: Hepatitis C-virus
ITP: Idiopathische Trombocytopenische Purpura
IUS: Intra-uteriene Systemen
Lareb: Nederlands bijwerkingencentrum
LDL: Lage-Densiteit Lipoproteïnen
LVEF: Linkerventrikel-ejectiefractie
MHRA: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (bevoegde geneesmiddelenautoriteit in het Verenigd Koninkrijk)
MEK: mitogen-actived protein kinase (ook MAP2K of MAPKK genaamd)
MTA: Multimodal Treatment Study
NK1: Neurokinin 1
NOAC: Novel (non-vitamin K) Oral Anticoagulants
OTC: Over the counter
PCSK9: Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9
P-gp: Glycoproteïne P
PH-IIP: Pulmonale Hypertensie geassocieerd met Idiopathische Interstitiële Pneumonie
PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
RMA: Additional Risk Minimisation Activities
RMP: Risk Management Plan (risicobeheersplan)
RNA: ribonucleic acid
SGLT2: Sodium-Glucose cotransporter 2
SKP: Samenvatting van de Kenmerken van het Product
TAF: tenofovir alafenamide
ULN: Upper Limit of Normal (bovenlimiet van de normaalwaarde)
VHB: Vergunning voor het in de handel brengen
VOS: Voorschrijven Op Stofnaam
VS: Verenigde Staten
5HT3: 5-hydroxytryptamine type 3

▼: "black triangle drug" (geneesmiddel met een nieuw actief bestanddeel of nieuw biologisch geneesmiddel, waarvoor bijzondere aandacht wordt gevraagd i.v.m. bijwerkingen; 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.be

Wanneer u deze nieuwsbrief niet meer wenst te ontvangen, volstaat het om een e-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 er in het belang van de Volksgezondheid over dat de bevolking kan beschikken over de geneesmiddelen en de gezondheidsproducten die zij nodig heeft.

www.fagg.be - Copyright © AFMPS

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

Geneesmiddelenbewaking

Actieve geneesmiddelenbewaking

Selectie van recente berichten in het kader van de geneesmiddelenbewaking

Cardiovasculair stelsel

- **Sacubitril/valsartan** (in België: ▼ENTRESTO®): nieuwe specialiteit
Het natriumzoutcomplex sacubitril/valsartan is een combinatie van sacubitril en valsartan, met als indicatie de behandeling van chronisch hartfalen met verminderde linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF < 35%). Sacubitril is een inhibitor van neprilysine, een enzym dat tussenkomt in de afbraak van de natriuretische peptiden. Inhibitie van neprilysine leidt tot inhibitie van de renine- en aldosteronvrijstelling, vermindering van de arteriële bloeddruk, vasodilatatie en toename van de diurese. Onder deze complexvorm heeft valsartan een hogere biologische beschikbaarheid dan deze van valsartan in monopreparaat, vandaar de lagere dosis. De bijwerkingen en gebruiksvoorzorgen van het complex sacubitril/valsartan zijn deze van de sartanen (o.a. hypotensie, gastro-intestinale stoornissen, smaakstoornissen, hyperkaliëmie, rash, angio-oedeem en nierinsufficiëntie). Bovendien kan sacubitril leiden tot een extra verhoogd risico van hypotensie en angio-oedeem. De contra-indicaties zijn deze van de sartanen (zwangerschap, hyperkaliëmie, bilaterale stenose van de nierarteriën of stenose bij unieke nier), en ook antecedenten van angio-oedeem en gelijktijdig gebruik van een angiotensineconversie-enzym-inhibitor (ACE-inhibitor). Gelijktijdig gebruik van aliskiren wordt afgeraden en is gecontra-indiceerd in geval van diabetes of nierinsufficiëntie. Omwille van het verhoogde risico van angio-oedeem wordt aanbevolen om na stoppen van een ACE-inhibitor gedurende minstens 36 uur te wachten vooraleer sacubitril/valsartan te starten ([17.11.2016 – BCFI](#)).
- **Vernakalant** (in België: ▼BRINAVESS®▼): nieuwe specialiteit
Vernakalant is een antiaritmicum voor intraveneus gebruik met als indicatie de snelle conversie van recent ontstane voorkamerfibrillatie (< 7 dagen) naar sinusritme (*rhythm control*) en werkt door verlenging van de atriale refractaire periode. De voornaamste bijwerkingen van vernakalant zijn paresthesieën, hypotensie en aritmogene effecten (o.a. bradycardie en verlenging van het QT-interval). Vernakalant moet dus onder continue cardiale monitoring worden toegediend. Er zijn geen gegevens beschikbaar in verband met een invloed van vernakalant op de mortaliteit en op de complicaties van voorkamerfibrillatie ([17.11.2016 – BCFI](#)).
- **Acetylsalicylzuur/atorvastatine/ramipril** (in België: ▼TRINOMIA®): nieuwe specialiteit
De indicatie in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van Trinomia® is de secundaire preventie van cardiovasculaire events bij patiënten die goed zijn gecontroleerd met elk van de individuele bestanddelen ([17.10.2016 – BCFI](#)).
- **Statines en spierscheur**
Tien tot vijftien procent van de statinegebruikers heeft last van spierklachten die verband houden met statines. Deze klachten variëren van tijdelijke spierkrampen of myalgie tot ernstige en mogelijk levensbedreigende rhabdomyolyse. Hoewel een verband tussen de behandeling met statines en spierscheur nog niet is beschreven in de literatuur, wijzen gegevens van het Nederlandse bijwerkingencentrum (Lareb) op een mogelijk verband tussen spierscheur en het gebruik van statines. In de databank zijn er vijftien gevallen van spierscheur geïdentificeerd die verband houden met statinegebruik. Deze spierscheur trad op na maanden van statine-gebruik, zowel bij mannen als bij vrouwen. Hoewel niet altijd kan worden uitgesloten dat concomitante medicatie of lichaamsbeweging zou kunnen hebben bijgedragen aan het optreden van de spierscheur, meldden veel patiënten dat deze optrad tijdens hun normale dagelijkse bezigheden. De gevallen van Lareb hebben geleid tot een

publicatie in de British Journal of Clinical Pharmacology¹. Het is belangrijk dat artsen en patiënten realiseren dat naast de bekende spierklachten ook een spierscheur kan optreden bij het gebruik van statines ([03.10.2016 – Lareb](#)).

- **Levosimendan** (in België: ▼SIMDAX®): **nieuwe specialiteit**
Levosimendan heeft, zoals milrinon, een positief-inotroop effect en vasodilerende eigenschappen. Levosimendan heeft als indicatie "kortdurende behandeling van acuut gedecompenseerd ernstig chronisch hartfalen, indien de standaardbehandeling onvoldoende doeltreffend is" ([15.09.2016 – BCFI](#)).
- **Alirocumab** (in België: ▼PRALUENT®) en **evolocumab** (▼REPATHA®): **nieuwe specialiteiten**
Alirocumab en evolocumab, de eerste vertegenwoordigers van een nieuwe klasse hypolipemiërende middelen, de PCSK9-inhibitoren, zijn monoclonale antilichamen gericht tegen PCSK9; een enzym betrokken bij de regulering van de LDL-cholesterolreceptoren. Deze geneesmiddelen hebben als indicatie "primaire (heterozygote familiale en niet-familiale) hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie, als aanvulling van een voedingsdiët: in associatie met een statine alleen of een statine met andere hypolipemiërende middelen bij patiënten bij wie de LDL-streefwaarden niet worden bereikt met een statine aan de maximaal verdragen dosis of, alleen of in associatie met andere hypolipemiërende middelen bij patiënten die statines niet verdragen of bij wie statines gecontra-indiceerd zijn". Evolocumab heeft ook als indicatie "de behandeling van homozygote familiale hypercholesterolemie". De PCSK9-inhibitoren worden langs subcutane weg toegediend in één injectie om de twee weken (soms 1 x per maand voor evolocumab). De voornaamste gerapporteerde bijwerkingen zijn reacties ter hoogte van de injectieplaats, en luchtweginfecties ([15.09.2016 – BCFI](#)).
- **Riociguat** (in België: ADEMPAS®): **nieuwe contra-indicatie in geval van pulmonale hypertensie geassocieerd met idiopathische interstitiële pneumonie (PH-IIP)**
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([04.07.2016 – DHPC](#)).
- **Clevidipine** (in België: CLEVIPREX®): **nieuwe specialiteit**
Clevidipine is een dihydropyridinecalciumantagonist voor intraveneus gebruik met als indicatie het verlagen van de bloeddruk in de perioperatieve periode. De bijwerkingen van clevidipine zijn deze van de andere dihydropyridines (vooral perifere vasodilatatie, hypotensie en reflex tachycardie) ([16.06.2016 – BCFI](#)).

Bloed en stolling

- **Efmoroctocog alfa** (in België: ▼ELOCTA®): **nieuwe specialiteit**
Efmoroctocog alfa is een biosynthetische analoog van stollingsfactor VIII met verlengde halfwaardetijd voor de profylaxe en behandeling van bloedingen bij hemofilie A ([17.11.2016 – BCFI](#)).
- **Edoxaban** (in België: ▼LIXIANA®▼): **nieuwe specialiteit**
Edoxaban is een direct werkend oraal anticoagulans (DOAC), vroeger aangeduid als Novel (non-vitamin K) Oral Anticoagulants (NOAC). Het betreft een factor Xa-inhibitor, zoals rivaroxaban en apixaban. Edoxaban heeft als indicatie de trombo-embolische preventie bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie bij patiënten met één of meerdere risicofactoren, en ook de behandeling en secundaire preventie van diepe veneuze trombose (DVT) en longembool.
De aanbevolen dosering bedraagt 60 mg per dag in één dosis (in geval van DVT of longembool, na toediening gedurende minstens 5 dagen van een heparine). Zoals voor de andere factor Xa-inhibitoren zijn de bijwerkingen van edoxaban: bloedingen, anemie, gastro-intestinale problemen en stijging van de leverenzymen. Leverinsufficiëntie is een contra-indicatie en voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie. Edoxaban is een substraat van P-gp ([17.10.2016 – BCFI](#)).

¹ Ekhardt C, de Jong L, Gross-Martirosyan L, van Hunsel F. Muscle rupture associated with statin use. Br J Clin Pharmacol. 2016 Aug; 82(2):473-7.

▪ **Eltrombopag** (in België: REVOLADE®▼) en risico van *ernstige hepatotoxiciteit*

Een door Novartis Pharma Canada inc. uitgevoerde systematische analyse van de databank van klinische gegevens uit verschillende studies en van de databank met veiligheidsgegevens post-marketing, wees op twee gevallen die voldoen aan de criteria van de wet van Hy (ernstige medicamenteuze leverschade) bij volwassen patiënten met idiopatische trombocytopenische purpura (ITP). Er zijn drie andere gevallen geïdentificeerd bij patiënten die werden behandeld voor andere, niet-goedgekeurde indicaties. De verhoging van de laboratoriumwaarden trad binnen drie maanden na aanvang van de behandeling op en in alle vijf gevallen is het event na het stoppen met REVOLADE® verdwenen. Daarnaast werd in de klinische proeven uitgevoerd bij patiënten met een chronische HCV-infectie (hepatitis C-virus), medicamenteuze geïnduceerde leverschade waargenomen bij elf patiënten behandeld met REVOLADE® (1%). De monografie van het Canadese product REVOLADE® werd bijgewerkt met toevoeging van het risico van ernstige hepatotoxiciteit (d.w.z. van ernstige hepatotoxiciteit en mogelijk fatale leverschade) in de bestaande rubriek van Hepatotoxiciteit onder "Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen" en in de rubriek van bijwerkingen. Bovendien is een bovengrens van de verhoging van ALT (alanineaminotransferase) bij patiënten met een aanvankelijk verhoogde ALT-spiegel toegevoegd, om de behandeling bij patiënten met een bestaande leveraandoening niet voort te zetten, overeenkomstig de criteria van stopzetting in de uitgevoerde pivotale studies in de goedgekeurde indicaties. Aanbevolen wordt om de serumspiegels van ALT, AST (aspartaataminotransferase) en bilirubine te meten vóór het starten van de behandeling met REVOLADE®, om de 2 weken tijdens de doseringsaanpassingsperiode, en nadien maandelijks wanneer een stabiele dosering is ingesteld. De behandeling moet worden stopgezet als de ALT-concentraties:

- toenemen tot driemaal de bovenlimiet van de normaalwaarde (ULN, UpperLimit of Normal) of meer bij patiënten met een normale leverfunctie;
- of
- toenemen tot driemaal de uitgangswaarde of meer, of meer dan vijfmaal de ULN, welke van de twee het laagst is, bij patiënten die voorafgaand aan de behandeling al verhoogde transaminasen hadden, en wanneer deze:
 - o progressief zijn;
 - of
 - o aanhouden gedurende vier weken of meer;
 - of
 - o gepaard gaan met verhoogde directe bilirubine waarden;
 - of
 - o gepaard gaan met klinische verschijnselen van leverschade of tekenen van leverdecompensatie.

Deze informatie werd opgenomen in de Belgische SKP van REVOLADE® ([25.08.2016 – Health Canada](#)).

Gastro-intestinaal stelsel

▪ **Loperamide** (in België: IMODIUM®, IMODIUM DUO®, TRANSITYL® en generieken): signaal van *ernstige hartaandoeningen in geval van misbruik of verkeerd gebruik*

Na de publicatie van de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) met betrekking tot ernstige hartproblemen geassocieerd met loperamide, voornamelijk als gevolg van misbruik of verkeerd gebruik, werd door Cyprus een signaal van een lang QT-syndroom en *torsades de pointes* geïdentificeerd. Het PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) heeft de beschikbare gegevens in de literatuur en de meldingen in EudraVigilance geëvalueerd. Rekening houdend met 54 gemelde gevallen sinds januari 2016, waarvan voor 12 de oorzaak niet kon worden uitgesloten, heeft het PRAC aan de vergunninghouder voor het in de handel brengen (VHB-houder) van het origineel product van loperamide (IMODIUM®) gevraagd een overzicht te geven van alle gevallen van *torsade de pointes*/lang QT geassocieerd met een hoge dosering van het product, met inbegrip van gevallen van misbruik en verkeerd gebruik, en ook alle relevante gegevens uit spontane meldingen, klinische proeven en publicaties. Daarnaast moest de VHB-houder een evaluatie van de biologische plausibiliteit van een mogelijke associatie en een vergelijkende evaluatie van de incidentie van de gemelde gevallen in de EU en de VS bezorgen ([04-08.07.2016 – PRAC](#)). Het PRAC heeft tijdens de bijeenkomst van maart 2017 besloten dat de VHB-houders van geneesmiddelen die loperamide bevatten, binnen twee maanden een wijziging moeten indienen om de productinformatie, waar nodig, te herzien. Gelet op de bestaande omschrijving in sommige producten met een nationale VHB, zullen de VHB-houders moeten

voorstellen om er een waarschuwing over cardiale gebeurtenissen in op te nemen, waaronder QT-verlenging en *torsades de points* gemeld in het kader van een overdosering, en ook de preklinische veiligheidsgegevens ([06-09.03.2017 – PRAC](#)).

- **Netupitant + Palonosetron** (in België: ▼AKYNZEO®): **nieuwe specialiteit**
De associatie netupitant + palonosetron is een associatie van anti-emetica voor oraal gebruik met als indicatie de preventie van nausea en braken ten gevolge van bepaalde chemotherapeutica met matig of sterk emetisch effect. Netupitant is een NK1-antagonist, zoals aprepitant. Palonosetron is een 5HT3-antagonist die ook beschikbaar is als intraveneuze oplossing. De bijwerkingen zijn deze van de 5HT3-antagonisten en de NK1-antagonisten (vooral hoofdpijn, obstipatie). Netupitant is een substraat en inhibitor van CYP3A4. Bij gelijktijdige behandeling met oraal dexamethason gebruikt als anti-emeticum moet de dosis van dexamethason met de helft worden verminderd ([15.09.2016 – BCFI](#)).

Ademhalingsstelsel

- **Nasale vasoconstrictoren gebruikt bij verkoudheden: aanbevelingen van het FAGG**
Het FAGG wenst de aandacht van patiënten en gezondheidszorgbeoefenaars te vestigen op het goed gebruik van nasale vasoconstrictoren bij verkoudheid, zowel bij kinderen als bij volwassenen. Omwille van een risico van afhankelijkheid, waardoor al na enkele toedieningen een chronische verstopte neus (rhinitis medicamentosa) en een snelle afname van de werkingsduur (tachyfylixie) kan worden veroorzaakt, is het belangrijk om deze geneesmiddelen niet vaak te gebruiken en het gebruik ervan tot een korte periode (5 dagen) te beperken. Bovendien kan het gebruik van nasale vasoconstrictoren leiden tot ernstige bijwerkingen ter hoogte van het cardiovasculair of het neurologisch systeem. Andere problemen zoals overdosering kunnen ook optreden, vooral bij chronisch gebruik. Bij het gebruik van een vasoconstrictor is het belangrijk de aanbevolen dagelijkse dosis, zoals vermeld in de bijsluiter, niet te overschrijden en de contra-indicaties te respecteren. Bij kinderen jonger dan 7 jaar zijn verschillende nasale vasoconstrictoren gecontraïndiceerd. Voor sommige nasale vasoconstrictoren is een pediatrische vorm beschikbaar. In het algemeen is voorzichtigheid geboden bij oudere personen, bij personen met cardiovasculaire problemen en bij vrouwen tijdens de zwangerschap en borstvoeding. Het is af te raden om verschillende geneesmiddelen, op basis van een vasoconstrictor, tegelijkertijd te gebruiken, zoals een nasale vorm en een orale vorm. Deze combinatie is zinloos en mogelijk gevaarlijk ([08.03.2017 – FAGG](#)).
- **Mepolizumab** (in België: ▼NUCALA®): **nieuwe specialiteit**
Mepolizumab is een gehumaniseerd, monoklonaal antilichaam tegen interleukine-5 met als indicatie de behandeling van ernstige, persisterende eosinofiel astma bij volwassenen. Hoewel de meeste astmapatiënten goed reageren op de onderhoudsbehandeling van astma, vertoont een minderheid (< 5 %) aanhoudende symptomen ondanks hoge doses inhalatiecorticosteroiden. De toediening van corticosteroiden per os is in dat geval noodzakelijk. Bij een belangrijk aantal van deze patiënten wordt een persisterende ontsteking met een hoog eosinofielgehalte gezien. Mepolizumab kan in dit geval in subcutane injectie om de 4 weken worden gebruikt als onderhoudsbehandeling in combinatie met andere geneesmiddelen ([17.10.2016 – BCFI](#)).

Hormonaal stelsel

- **Albiglutide** (in België: ▼EPERZAN®) **en signaal van acute nierinsufficiëntie**
Het PRAC heeft de door de VHB-houder verstrekte gegevens over de verslechtering van de nierfunctie en gevallen van (acute) nierinsufficiëntie bij de aanvang van een behandeling met albiglutide geëvalueerd: meldingen uit EudraVigilance, cumulatieve evaluaties van informatie uit afgeronde of lopende klinische proeven, waargenomen gevallen na commercialisatie en beschikbare documentatie over het potentiële mechanisme. Naar aanleiding van deze evaluatie heeft het PRAC besloten dat de VHB-houder een herziening van de SKP en de bijsluiter van het product moet voorstellen met toevoeging van een waarschuwing over het risico van dehydratie, wat in bepaalde gevallen kan leiden tot een (acute) nierinsufficiëntie ([03-06.04.2017 – PRAC](#)).
- **Nasale corticosteroiden: switch naar OTC-status**

Naar aanleiding van een vraag tot advies van de Belgische minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid aan de Commissie voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CGH) over het overmatig gebruik van nasale decongestiva, wil het FAGG de VHB-houders van nasale corticosteroiden aanmoedigen tot een switch naar OTC voor deze geneesmiddelen. Op basis van de verzamelde gegevens en adviezen is de CGH inderdaad voorstander van de OTC-beschikbaarheid van nasale corticosteroiden. Hierbij gaat de voorkeur uit naar de nasale corticosteroiden met de laagste systemische absorptie (mometason en fluticason), met een aantal beperkingen en op voorwaarde dat de apotheker de aandacht van de patiënt vestigt op het feit dat er geen onmiddellijke verlichting is en aanbevelingen geeft voor een goed gebruik. Een van de voorwaarden voor het verkrijgen van het OTC-statuut voor de nasale corticosteroiden is dan ook dat de VHB-houders nationaal risicobeperkend materiaal (additional risk minimisation activities of RMA's) ontwikkelen, met name schriftelijk educatief materiaal voor de apotheker. Het gaat hier om een kaart, gids of brochure met de essentiële veiligheidsboodschappen die de apotheker aan de patiënt kan uitleggen bij het afleveren van het geneesmiddel zonder medisch voorschrift (voor meer informatie, zie [site van het FAGG](#)) ([06.03.2017 – FAGG](#)).

- [SGLT2-inhibitoren gebruikt bij de behandeling van diabetes en risico van amputatie van de tenen](#)
Tijdens de herziening van dit risico toonden twee, nog lopende, klinische proeven met patiënten met een hoog risico van hartproblemen, een toename van het aantal amputaties van de onderste ledematen (vooral aantasting van de tenen) bij patiënten die het geneesmiddel canagliflozine namen. Hoewel het mechanisme waardoor canagliflozine het risico van amputatie kan doen toenemen nog onduidelijk is, heeft het PRAC tijdens de bijeenkomst van februari 2017 aanbevolen om een waarschuwing over dit risico op te nemen in de SKP van de SGLT2-inhibitoren, waarbij de nadruk wordt gelegd op het belang van routine preventieve voetverzorging. Patiënten met diabetes (vooral deze met slecht gecontroleerde diabetes en met al bestaande cardiovasculaire problemen) hebben een verhoogd risico van infectie en ulcera, wat kan leiden tot amputaties. In klinische proeven werd geen verhoogd risico waargenomen met de andere SGLT2-inhibitoren. De tot op vandaag beschikbare gegevens zijn wel beperkt en het risico kan ook bestaan voor deze geneesmiddelen. Verdere gegevens worden verwacht uit lopende klinische proeven met canagliflozine, dapagliflozine en empagliflozine. Voorschrijvers moeten overwegen om de behandeling met canagliflozine te stoppen als patiënten significante complicaties ter hoogte van de voet ontwikkelen, zoals infecties of zweren. In België zijn volgende SGLT2-inhibitoren, gebruikt bij de behandeling van diabetes, op de markt: INVOKANA® (canagliflozine) en JARDIANCE® (empagliflozine) ([28.02.2017 – FAGG](#)). De resultaten van de twee klinische proeven van het CANVAS-programma zijn in juni 2017 gepubliceerd in de New England Journal of Medicine² en tonen met canagliflozine een verdubbeling van het risico van amputatie ter hoogte van de onderste ledematen ([27.06.2017 – BCFI](#)).

Gynaeco-obstetrie

- **Levonorgestrel**, intra-uterien afleveringssysteem (in België: ▼JAYDESS®, KYLEENA®▼, LEVONORTIS®▼, LEVOSERT®▼, MIRENA®): signaal van *angst, paniekaanvallen, stemmingswisselingen, slaapstoornissen en agitatie*
Een signaal van angst, paniekaanvallen, stemmingswisselingen, slaapstoornissen en agitatie geassocieerd met de levonorgestrelbevattende intra-uteriene systemen (IUS) is door Duitsland geïdentificeerd en bevestigd na publicatie van een bevraging door een Duitse patiëntenorganisatie waarin deze vraagt om deze bijwerkingen op te nemen in de desbetreffende SKP. Rekening houdend met de resultaten van het onderzoek in de Duitse nationale databank, de in de literatuur beschikbare informatie en gezien het feit dat stemmingswisselingen onderdeel uitmaken van het scala van depressieve stoornissen en depressie (reacties die al zijn opgenomen in de SKP's en bijsluiters van levonorgestrelbevattende IUS met een nationale VHB), oordeelde het PRAC dat een bijkomende evaluatie van de associatie tussen levonorgestrelbevattende IUS en psychiatrische stoornissen, zoals paniekaanvallen, stemmingswisselingen, slaapstoornissen en agitatie gerechtvaardigd is ([06-09.02.2017 – PRAC](#)). Op de vergadering van juni 2017 is het PRAC, die de gegevens van de VHB-

² B. Neal, V. Perkovic, K.W. Mahaffey et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. New Engl J Med 12 juni 2017.

houders heeft geanalyseerd, van oordeel dat een analyse van de Europese databanken door het EMA noodzakelijk was en dat de VHB-houders bijkomende informatie moet verstrekken ([06-09.06.2017 – PRAC](#)).

- **Ulipristalacetaat** (in België: ELLAONE®): Zwangerschapsregister en post-marketing surveillance
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([04.2017 – DHPC](#)).
- **Gecombineerde hormonale contraceptiva en risico van depressie**
De media vestigt de aandacht op een mogelijk risico van depressie bij vrouwen die hormonale contraceptiva gebruiken. Het risico van depressieve stemming met orale contraceptiva is gekend en zou voornamelijk te wijten zijn aan het progestageen in de oestroprogestagene associaties. In een recente prospectieve cohortstudie die de aanleiding is voor deze media-aandacht werd het verband onderzocht tussen het gebruik van hormonale contraceptiva en het optreden van depressie. Vrouwen met antecedenten van depressie of andere ernstige psychiatrische stoornissen werden uitgesloten uit de studie. De resultaten van de studie tonen een statistisch significante stijging van het gebruik van een antidepressivum of van de diagnose van depressie in een psychiatrisch ziekenhuis, bij vrouwen onder hormonale contraceptiva, in vergelijking met vrouwen die geen hormonale contraceptiva nemen. Het relatieve risico varieerde naargelang de vormen van hormonale contraceptiva en was vooral hoger bij jonge vrouwen tussen 15 en 19 jaar en dit gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling. De resultaten van deze studie laten niet toe om na te gaan of het risico van depressie hoger is met bepaalde progestagenen. Gezien de beperkingen van een dergelijke observationele studie, laten deze resultaten niet toe een bewijs te leveren van een oorzakelijk verband, maar deze voegen zich bij al eerdere vermoedens hierover en roepen tot voorzichtigheid, vooral bij adolescenten met risico van depressie (bv. met antecedenten van depressie of psychiatrische stoornissen) ([13.10.2016 – BCFI](#)).
- **Levonorgestrel, intra-uterien afleveringsstelsel** (in België: ▼JAYDESS®, KYLEENA®▼, LEVONORTIS®▼, LEVOSERT®▼, MIRENA®): update van het risico van *baarmoederperforatie met intra-uteriene contraceptie*
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([10.2016 – DHPC](#)).
- **Levonorgestrel, hormonale noodanticonceptie** (in België: NORLEVO®, POSTINOR®, LEVODONNA®): *nieuw advies voor gebruikers van leverenzyminducerende stoffen*
Er werden twee rechtstreekse mededelingen aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([29.07.2016 – DHPC](#), [12.07.2016 - DHPC](#)).

Urogenitaal stelsel

- **Tolvaptan** (in België: ▼JINARC®▼): *nieuwe specialiteit*
Tolvaptan, een vasopressine-antagonist ter hoogte van de nieren, is het eerste geneesmiddel dat wordt voorgesteld voor de aanpak van autosomaal dominante polycysteuze nierziekte. De indicatie in de SKP is als volgt: "vertragen van de progressie van de ontwikkeling van cysten en nierinsufficiëntie van autosomaal dominante polycysteuze nierziekte bij volwassenen met chronische nierziekte en tekenen van snelle progressie van de ziekte". De voornaamste bijwerkingen zijn hepatotoxiciteit en risico van dehydratie. Tolvaptan is gecontra-indiceerd bij leverinsufficiëntie, en de leverfunctie moet vóór en na de behandeling worden gecontroleerd ([17.10.2016 – BCFI](#)).

Pijn en koorts

- **Tramadol druppels voor oraal gebruik** (in België: CONTRAMAL®, DOLZAM®, TRADONAL®) en *medicatiefouten*
De Afdeling Vigilantie van het FAGG ontving een melding van een medicatiefout bij een kind van negen jaar dat werd opgenomen in een afdeling intensieve zorgen na de toediening van een dosis tramadol onder de vorm van druppels voor oraal gebruik die tienmaal hoger was dan de voorgeschreven dosis. Gelijkaardige medicatiefouten zijn ook in andere landen gemeld en hebben vooral te maken met onvoldoende kennis over de adequate dosering of onduidelijkheid van de etikettering. Op vraag van

het FAGG zullen de VHB-houders de etikettering van de specialiteiten van tramadol in druppels voor oraal gebruik verbeteren. Gezondheidszorgbeoefenaars moeten zich, in het bijzonder bij het voorschrijven aan een kind, ervan vergewissen dat de voorgeschreven dosering helder en eenduidig wordt geformuleerd, patiënten/ouders worden geïnformeerd over het belang van de strikte naleving van de voorgeschreven dosering, ouders worden herinnerd aan de noodzaak om het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen te bewaren en dat patiënten/ouders worden geïnformeerd over de tekenen van overdosering (braken, miosis, bewustzijnsstoornissen, convulsies en ademhalingsmoeilijkheden gaande tot ademhalingsstilstand) en de noodzaak om onmiddellijk een arts of het hulpcentrum (112) te contacteren in het geval dat een vergissing in dosering is gebeurd of symptomen van overdosering optreden. Een nauwkeurige observatie is vooral belangrijk na de eerste toediening bij het kind ([04.2017 – BCFI](#)).

Osteoarticulaire aandoeningen

- **Leflunomide**, (in België: ARAVA® en generieken), **Teriflunomide** (in België: ▼AUBAGIO®▼): signaal van een *vals verlaagde spiegel van geïoniseerd calcium*

Na analyse van de in EudraVigilance en in de literatuur beschikbare gegevens over de interferentie ten aanzien van het testen van de spiegel van geïoniseerd calcium bij patiënten die zijn behandeld met leflunomide of teriflunomide, heeft het PRAC besloten dat de betrokken VHB-houders de SKP moeten herzien met toevoeging van een waarschuwing. Het meten van de spiegel van geïoniseerd calcium kan echter vals verlaagde waarden opleveren bij behandeling met leflunomide en/of teriflunomide (de actieve metabooliet van leflunomide), afhankelijk van het soort gebruikte analysator van geïoniseerd calcium (bv. analysator van bloedgas). In geval van twijfelachtige metingen wordt aanbevolen om de totale door albumine aangepaste concentratie serumcalcium te bepalen ([21.04.2017 – PRAC](#)).

- **Colchicine**▲ en risico van ernstige overdosering

Er zijn nieuwe gevallen met ernstige bijwerkingen, sommige met fatale afloop, in verband met een overdosering van colchicine gemeld aan het ANSM (bevoegde geneesmiddelenautoriteit van Frankrijk). In deze context zijn de SKP en de bijsluiter van de Franse producten herzien en is er een nieuw doseringsschema opgesteld om de aanvangsdosis van een behandeling te beperken. De maximale dosis colchicine per inname is 1 mg en de innames moeten worden verspreid over de dag. De dagelijkse doseringen moeten geleidelijk afnemen: de eerste dag maximaal 3 mg, de twee daaropvolgende dagen 2 mg, daarna 1 mg vanaf de vierde dag. Het ANSM beveelt gezondheidszorgbeoefenaars aan om strikt te voldoen aan dit nieuwe doseringsschema en aan de indicaties van de VHB, waarvoor de baten-risicoverhouding is geëvalueerd, en herinnert hen ook aan het belang van het naleven van de contra-indicaties, met name bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of ernstige leverinsufficiëntie, en de medicamenteuze interacties van dit geneesmiddel (namelijk pristinamycine en macroliden). Daarnaast moeten patiënten worden geïnformeerd over de risico's van het nemen van colchicine en de vroege tekenen en symptomen van een intoxicatie waarbij ze onmiddellijk een arts moeten raadplegen: buikpijn, hevige diarree, misselijkheid en braken. Een verlaging van de dosering of stopzetting van de behandeling moet worden overwogen ([21.09.2016 – ANSM](#)).

Zenuwstelsel

- **Methylfenidaat** (in België: RILATINE®▼, MEDIKINET®▼, EQUASYM®▼, CONCERTA®▼ en generieken) en *groeiachterstand*

Groeivertraging is een bekend ongewenst effect van methylfenidaat. Hoewel groeiachterstand bij langdurige behandeling met methylfenidaat al werd gerapporteerd, waren er nog geen gegevens beschikbaar over de invloed op de lichaamslengte op volwassen leeftijd. Recent verschenen in de media artikels die de aandacht vestigen op groeiachterstand bij kinderen met ADHD (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder) behandeld met methylfenidaat, met reductie van de lichaamslengte op volwassen leeftijd. Deze berusten op de resultaten van de vervolgstudie van de *Multimodal Treatment*

*Study (MTA)*³ een gerandomiseerde gecontroleerde studie over een periode van 14 maanden, die werd opgestart in 1994, waarbij diverse (medicamenteuze of niet-medicamenteuze) therapeutische strategieën werden geëvalueerd bij kinderen tussen 7 en 10 jaar met ADHD. Aan het einde van de gerandomiseerde fase werd de MTA-studie voortgezet als een observationele studie met langetermijn follow-up. Deze vervolgstudie maakte het mogelijk de gevolgen te evalueren bij volwassenen van een langdurige behandeling met centrale stimulantia (gedurende 10 jaar of tot de leeftijd van 18 jaar). Methylfenidaat was het meest gebruikte centraal stimulantia. De resultaten wijzen op een beperkte reductie van de lichaamslengte op volwassen leeftijd in de groepen die behandeld werden met centrale stimulantia, en deze reductie was meer uitgesproken naarmate de cumulatieve totale dosis methylfenidaat hoger was. Er werd geen vermindering vastgesteld van de ernst van de symptomen op volwassen leeftijd bij de patiënten die behandeld waren met methylfenidaat ten opzichte van de niet-behandelde patiënten. Deze resultaten hebben echter enkel betrekking op de ADHD-patiënten die gedurende ongeveer 10 jaar behandeld werden met centrale stimulantia; het gaat om minder dan 10% van de patiënten met ADHD. Deze resultaten kunnen niet worden geëxtrapoleerd naar de ADHD-patiënten die gedurende kortere periodes werden behandeld met centrale stimulantia. Deze vervolgstudie is bovendien een observationele studie, met alle methodologische beperkingen van dien (o.a. selectiebias en *confounding factors*), en maakt geen definitief besluit mogelijk. Deze gegevens wijzen dus de baten-risicoverhouding en de plaats van methylfenidaat bij de aanpak van kinderen met ADHD niet. Bij patiënten met de juiste indicatie (formele diagnose van ADHD door een gespecialiseerd team), is methylfenidaat doeltreffend op korte termijn. Bijkomende studies zijn echter nodig om de doeltreffendheid en veiligheid van methylfenidaat op lange termijn te evalueren ([21.04.2017 – BCFI](#)).

- **Levetiracetam**⚠ 100 mg/ml drank (in België: KEPPRA®▼ en generieken) en risico van medicatiefouten geassocieerd met een overdosering

Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([11.2016 – DHPC](#)).

- **Gabapentine**⚠ (in België: NEURONTIN®) en risico van *ernstige ademhalingsproblemen*

In 2014 werden de SKP en bijsluiters van producten die gabapentine bevatten, herzien om te wijzen op het risico van ernstige ademhalingsproblemen (ademhalingsdepressie) bij gebruik in combinatie met een opioïde. Naar aanleiding van deze veranderingen heeft Health Canada bij de herziening van de door de VHB-houder verstrekte veiligheidsinformatie, gevallen van ademhalingsdepressie vastgesteld bij patiënten die alleen met gabapentine werden behandeld. Health Canada heeft een analyse uitgevoerd om te bepalen of de patiënten die enkel gabapentine (zonder opioïden) gebruikten, werden blootgesteld aan dezelfde risico's, en of andere veiligheidsmaatregelen moeten worden genomen. Op het moment van de evaluatie had Health Canada één Canadese melding ontvangen van een geval waarin een verband werd gelegd tussen het gebruik van gabapentine en ademhalingsdepressie. De evaluatie van de wetenschappelijke en medische documenten, samen met de informatie van de VHB-houders, hebben het bestaan van 20 andere rapporten onthuld waarin melding wordt gemaakt van ernstige ademhalingsproblemen gelieerd aan het gebruik van gabapentine. In deze rapporten werd gabapentine gebruikt voor de behandeling van epilepsie bij sommige patiënten en voor de behandeling van, onder meer, pijn bij andere patiënten. Gabapentine is namelijk in andere landen, waaronder België, goedgekeurd voor andere toepassingen dan de behandeling van epilepsie. In sommige rapporten werd een positieve dechallenge aangetoond (herstel of verbetering van de bijwerking na stopzetting van de behandeling met het geneesmiddel), en ook een positieve rechallenge (heroptreden van de bijwerking na een positieve dechallenge). Deze bevindingen ondersteunen de veronderstelling dat het gebruik van gabapentine zou hebben bijgedragen aan het optreden van de bijwerkingen. Uit de analyse bleek ook dat het risico van ernstige ademhalingsproblemen hoger is bij patiënten met longaandoeningen, nieraandoeningen of aandoeningen van het zenuwstelsel die de ademhaling beïnvloeden, maar ook bij oudere patiënten of patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die invloed kunnen hebben op de ademhaling. Aangezien de evaluatie een oorzakelijk verband tussen

³ JM Swanson, LE Arnold, BSG Molina et al. Young adult outcomes in the follow-up of the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder: symptom persistence, source discrepancy, and height suppression. *J Child Psychol Psychiatry*. 2017 Mar 10.

gabapentine en het risico van ernstige ademhalingsproblemen aan het licht heeft gebracht, zal Health Canada met de fabrikanten samenwerken om de SKP te herzien met toevoeging van een waarschuwing over het risico van ernstige ademhalingsproblemen ([16.09.2016 – Health Canada](#)).

▪ [Atypische antipsychotica en evaluatie van het potentiële risico van *urineretentie*](#)

Na indiening van aanvullende veiligheidsinformatie door de VHB-houder van SEROQUEL® (quetiapine), die meldingen bevat van gevallen van urineretentie bij patiënten behandeld met quetiapine, heeft Health Canada een veiligheidsevaluatie uitgevoerd om het mogelijke verband te onderzoeken tussen het gebruik van atypische antipsychotica en moeilijkheden bij het urineren of het onvermogen om de blaas te ledigen (urineretentie), wat een medisch spoedgeval kan vormen. Tijdens de evaluatie ontving Health Canada 38 meldingen van bijwerkingen die verband houden met urineretentie door het gebruik van atypische antipsychotica en werden er in het buitenland 1254 gevallen van urineretentie gemeld die verband houden met het gebruik van een antipsychoticum. Geen enkel Canadees geval van urineretentie werd in verband gebracht met het gebruik van lurasidon. In bovengenoemde meldingen en in andere gepubliceerde meldingen werd bij de meeste patiënten een positieve dechallenge (herstel of verbetering van de bijwerking na stopzetting van de behandeling) waargenomen. Bij sommige patiënten keerde de urineretentie terug na de herinname van het geneesmiddel (positieve rechallenge), wat het bestaan van een mogelijk verband tussen antipsychotica en urineretentie ondersteunt. Het risico van urineretentie wordt voor de meeste atypische antipsychotica beschreven in de productinformatie. De beschrijving die wordt gebruikt om het risico van urineretentie voor olanzapine toe te lichten, was echter niet in overeenstemming met de herziene gegevens. Daarom zal Health Canada de informatie ten aanzien van olanzapine herzien, zodat het gekende risico van urineretentie ten gevolge van inname van het geneesmiddel, wordt benadrukt. Deze herziening zal in overeenstemming zijn met de verstrekte veiligheidsinformatie van de andere producten, die momenteel als voldoende wordt geacht om de aandacht te vestigen op het risico van urineretentie ([21.10.2016 – Health Canada](#)).

▪ [Atypische antipsychotica en potentieel risico van *slaapapneu*](#)

Naar aanleiding van de ontvangst van nieuwe veiligheidsinformatie verstrekt door de VHB-houder van quetiapine (SEROQUEL®) over gevallen van patiënten met slaapapneu, heeft Health Canada een veiligheidsevaluatie uitgevoerd om het risico van slaapapneu geassocieerd met het gebruik van atypische antipsychotica te beoordelen. Uit de analyse van de wetenschappelijke literatuur bleek dat atypische antipsychotica in verband worden gebracht met slaapapneu. De resultaten van drie studies ondersteunden een verband tussen atypische antipsychotica en slaapapneu, hoewel sommige patiënten andere gezondheidsproblemen (obesitas) hadden en andere geneesmiddelen namen die een rol zouden kunnen spelen bij de ontwikkeling van slaapapneu. Op het moment van de evaluatie had Health Canada in totaal 80 Canadese meldingen ontvangen van slaapapneu die verband houden met het gebruik van atypische antipsychotica. Het was onmogelijk om vast te stellen of deze geneesmiddelen slaapapneu veroorzaakten, rekening houdend met andere factoren die in de rapporten worden gemeld, zoals obesitas of het gebruik van andere geneesmiddelen. Het verband tussen het gebruik van atypische antipsychotica en het risico van slaapapneu kon wel niet worden uitgesloten. Bovendien waren er op het moment van de evaluatie wereldwijd 490 gevallen van slaapapneu vastgesteld die verband houden met atypische antipsychotica. De gegevens over deze gevallen lijken te wijzen op een verband tussen slaapapneu en quetiapine, olanzapine, ziprasidon, clozapine, aripiprazol en risperidon. Health Canada beveelt daarom de herziening aan van de huidige informatie van aripiprazol, asenapine, clozapine, lurasidon, olanzapine, paliperidon, quetiapine, risperidon en ziprasidon om het risico van slaapapneu te benadrukken ([16.08.2016 – Health Canada](#)).

▪ [Antidepressiva en potentieel risico van een *ernstige oogaandoening*](#)

Health Canada heeft een veiligheidsevaluatie uitgevoerd na kennisname van het door de FDA uitgevoerde onderzoek naar het risico van gesloten hoek glaucoom geassocieerd met het gebruik van antidepressiva. Gesloten hoek glaucoom is een ernstige oogaandoening waarbij de afvloeiing van het oogvocht wordt geblokkeerd, wat leidt tot een plotse toename van de oogdruk en pijn en een troebel zicht veroorzaakt. Als het niet onmiddellijk wordt behandeld, kan gesloten hoek glaucoom leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen. De veiligheidsevaluatie werd uitgevoerd om te bepalen of de beschikbare informatie over gesloten hoek glaucoom in de Canadese informatie over antidepressiva, nauwkeurig en in overeenstemming met de huidige wetenschappelijke gegevens was. Op het moment van de analyse waren er in diverse bronnen 163 meldingen van gesloten hoek

glaucoom vastgesteld, geassocieerd met het gebruik van antidepressiva en 2226 meldingen van pupildilatatie geassocieerd met het gebruik van antidepressiva. Pupildilatatie is een gekende risicofactor die bij sommige patiënten (patiënten met nauwe traankanalen) kan leiden tot gesloten hoek glaucoom. Gezien het risiconiveau van gesloten hoek glaucoom niet verschilt tussen de verschillende geanalyseerde antidepressiva, wordt aanbevolen om het potentiële risico van gesloten hoek glaucoom voor alle antidepressiva te vermelden in de SKP. De VHB-houders van antidepressiva zullen daarom de Canadese productinformatie herzien met vermelding van een waarschuwing voor het mogelijke risico van gesloten hoek glaucoom geassocieerd met het gebruik van antidepressiva ([12.08.2016 – Health Canada](#)).

Infecties

- **Amoxicilline** (in België: CLAMOXYL®, FLEMOXIN® en generieken): **rechtzetting van de dosering bij hemodialysepatiënten**
Er is bij een herziening van de SKP's van de orale vormen van amoxicilline een fout geslopen in de dosering bij hemodialysepatiënten. Het gaat om de SKP's van de orale vormen van de specialiteiten AMOXICILLINE EG®, AMOXICILLINE SANDOZ®, CLAMOXYL® en FLEMOXIN®. De SKP's worden momenteel verbeterd, en de aangepaste versies worden zo snel mogelijk ter beschikking gesteld ([04.04.2017 – BCFI](#)).
- **Chinolonen en fluorochinolonen: opstarten van een Europese herziening**
Naar aanleiding van meldingen van langdurige bijwerkingen in de Duitse geneesmiddelenbewakingsdatabank en in de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur, heeft het EMA (European Medicines Agency), op het verzoek van de Duitse geneesmiddelenautoriteit (BfArM), de herziening gestart van de antibiotica chinolonen en fluorochinolonen voor systemische toediening en toediening via inhalatie, om de aanhoudende ernstige bijwerkingen die voornamelijk spieren, gewrichten en het zenuwstelsel aantasten, te evalueren. Het in overweging nemen van het mogelijk optreden van deze bijwerkingen is van bijzonder belang wanneer deze geneesmiddelen worden gebruikt voor de behandeling van minder ernstige infecties. Het PRAC zal alle beschikbare gegevens opnieuw evalueren en bepalen of er behoefte is aan nieuwe maatregelen om deze risico's van aanhoudende bijwerkingen te beperken of de wijze waarop deze geneesmiddelen worden gebruikt, te wijzigen ([28.02.2017 – FAGG](#)).
- **Associatie elbasvir + grazoprevir** (in België: ▼ZEPATIER®) **en associatie sofosbuvir + velpatasvir** (in België: ▼EPCLUSA®): **nieuwe specialiteiten**
Nieuwe specialiteiten op basis van direct werkende antivirale middelen, met als indicatie de behandeling van chronische hepatitis C. Sofosbuvir is een inhibitor van RNA-polymerase die al beschikbaar was in monotherapie en in associatie met ledipasvir. Elbasvir, grazoprevir en velpatasvir zijn inhibitoren van specifieke eiwitten van het hepatitis C-virus. De voornaamste bijwerkingen van de direct werkende antivirale middelen zijn meestal moeheid, hoofdpijn, slapeloosheid en gastro-intestinale stoornissen, en deze geneesmiddelen geven vele medicamenteuze interacties.
Met de associatie elbasvir + grazoprevir werd in zeldzame gevallen een uitgesproken en laattijdige verhoging van de transaminasen gezien, en deze associatie is gecontra-indiceerd bij leverinsufficiëntie. Elbasvir en grazoprevir zijn substraten van CYP3A4 en van P-gp.
Met de associatie sofosbuvir + velpatasvir werden bradycardie en hartgeleidingsstoornissen gerapporteerd bij gelijktijdige behandeling met amiodaron. Sofosbuvir en velpatasvir zijn substraten van P-gp. Velpatasvir is ook een substraat van CYP3A4 en een inhibitor van P-gp.
Zoals met de andere direct werkende antivirale middelen tegen hepatitis C werden in klinische proeven bemoedigende resultaten gerapporteerd in verband met de virale respons (eradicatiegraad > 90%). Hun doeltreffendheid op complicaties van hepatitis C en hun veiligheid op lange termijn staan wel niet vast. Gezien hun hoge kostprijs is het gebruik van deze geneesmiddelen op dit ogenblik beperkt ([15.01.2017 – BCFI](#)).
- **Direct werkende antivirale middelen gebruikt voor de behandeling van hepatitis C: risico van reactivering van hepatitis B**
PRAC heeft bevestigd dat de patiënten die worden behandeld met direct werkende antivirale middelen tegen hepatitis C, risico lopen op reactivering van hepatitis B. Volgend op deze herziening beveelt PRAC

aan dat alle patiënten vóór het starten van de behandeling moeten worden gescreend op het hepatitis B-virus. Patiënten die gelijktijdig zijn geïnfecteerd met hepatitis B- en C-virus moeten daarna worden gecontroleerd en opgevolgd volgens de huidige klinische richtlijnen ([16.12.2016 - EMA](#); [16.12.2016 – FAGG](#)).

- **Vaste associatie van emtricitabine + tenofovir** (in België: ▼DESCOVY®): *nieuwe specialiteit*
Associatie van twee reverse transcriptaseremmers die al beschikbaar zijn in monotherapie en in associatie voor de behandeling van HIV-infectie. In deze nieuwe associatie is tenofovir aanwezig onder een nieuwe formule (tenofovir alafenamide, TAF), die aan een lagere dosis wordt gebruikt, met minder risico van bijwerkingen vooral deze ter hoogte van de nieren en beenderen ([15.12.2016 – BCFI](#)).
- **Cobicistat** (in België: ▼REZOLSTA®, ▼GENVOYA®, ▼STRIBILD®▼) **en ritonavir** (in België: NORVIR®, KALETRA®▼, ▼VIEKIRAX®) in associatie met een steroïde: *risico van systemische bijwerkingen van de steroïde*
De Britse bevoegde geneesmiddelenautoriteit (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) heeft op de website een bericht gepubliceerd over het concomitant gebruik van een door CYP3A gemetaboliseerde corticosteroïde en bepaalde middelen tegen retrovirale virussen (cobicistat en ritonavir) en het risico van verhoogde systemische bijwerkingen van corticosteroiden. Hoewel deze reacties zelden worden gemeld, is het mogelijk dat deze interactie ook optreedt bij op niet-systemische wijze toegediende formuleringen van steroïden, waaronder intranasaal gebruik, gebruik via inhalatie en intra-articulair gebruik. Gelijktijdige toediening van middelen tegen retrovirale virussen op basis van cobicistat of ritonavir met een door CYP3A gemetaboliseerd corticosteroïde wordt niet aanbevolen, tenzij het potentiële voordeel bij de patiënt groter is dan de risico's, waarbij de patiënt nauwlettend moet worden opgevolgd ([14.12.2016 - MHRA](#)).

Immunititeit

- **Leflunomide** (in België: ARAVA®▼ en generieken), **Teriflunomide** (in België: ▼AUBAGIO®▼): *signaal van een vals verlaagde spiegel van geïoniseerd calcium*
Na analyse van de in EudraVigilance en in de literatuur beschikbare gegevens over de interferentie ten aanzien van het testen van de spiegel van geïoniseerd calcium bij patiënten die zijn behandeld met leflunomide of teriflunomide, heeft het PRAC besloten dat de betrokken VHB-houders van de betrokken producten de productinformatie moeten herzien met toevoeging van een waarschuwing. Het meten van de spiegel van geïoniseerd calcium kan echter vals verlaagde waarden opleveren bij behandeling met leflunomide en/of teriflunomide (de actieve metaboliet van leflunomide), afhankelijk van het soort gebruikte analysator van geïoniseerd calcium (bv. analysator van bloedgas). In geval van twijfelachtige metingen wordt aanbevolen om de totale door albumine aangepaste concentratie serumcalcium te bepalen ([21.04.2017 – PRAC](#)).
- **Interferon bèta** (in België: AVONEX®, BETAFERON®, REBIF®): *evaluatie van het potentiële risico van pulmonale arteriële hypertensie*
Health Canada heeft het risico van pulmonale hypertensie geëvalueerd, geassocieerd met producten op basis van interferon bèta (interferon bèta-1a en interferon bèta-1b). In de door Health Canada afgeronde evaluatie werd geconcludeerd dat pulmonale hypertensie een zeer zeldzame bijwerking is van het gebruik van interferon bèta ([30.11.2016 - Health Canada](#)).
- **Loratadine** (in België: CLARITINE®, LORATADINE EG®, LORATADINE SANDOZ®, LORATADINE TEVA®, RUPTON®, en in de associatie CLARINASE®): *afwezigheid van een abnormaal hartritme en verlenging van het QT-interval*
Loratadine wordt gebruikt voor de verlichting van allergiesymptomen. Health Canada voerde een veiligheidsevaluatie uit naar aanleiding van meldingen in het buitenland van een abnormaal hartritme (verlenging van het QT-interval) waarvan wordt vermoed dat die verband houden met het gebruik van loratadine. Na de evaluatie van de beschikbare gegevens kon geen enkel verband worden gelegd tussen het gebruik van loratadine en het abnormaal hartritme ([9.11.2016 - Health Canada](#)).
- **Apremilast** (in België: ▼OTEZLA®): *nieuw belangrijk advies met betrekking tot suïcidale gedachten en gedragingen*





Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([28.10.2016 – DHPC](#)).

- **Etanercept** (in België: ENBREL®▼): *evaluatie van het risico van nadelige effecten voor het ongeboren kind geassocieerd met de behandeling van de moeder met ENBREL®*
Etanercept wordt gebruikt voor de behandeling van gewrichts- en huidontsteking die optreden wanneer het afweersysteem van het lichaam de gewrichten en de huid aanvalt, met name bij bepaalde vormen van artritis en psoriasis. Volgens de SKP wordt het gebruik van ENBREL® afgeraden bij zwangere vrouwen. Health Canada heeft een veiligheidsevaluatie uitgevoerd na informatie te hebben ontvangen van een onderzoek uitgevoerd op lange termijn aan de hand van een zwangerschapsregister. In dit onderzoek werd het gebruik van ENBREL® tijdens de zwangerschap in verband gebracht met een afname van het aantal gemelde gevallen van spontane abortus, maar ook met een lichte toename van de kans op een kind met een aangeboren afwijking, in vergelijking met vrouwen die tijdens de zwangerschap geen ENBREL® hadden genomen ([4.08.2016 - Health Canada](#)).

Antitumorale geneesmiddelen

- **Docetaxel**▲ (in België: TAXOTERE® en generieken): *gevallen van enterocolitis met fatale afloop*
Er hebben zich in Frankrijk tussen augustus 2016 en februari 2017 zes gevallen van neutropene enterocolitis voorgedaan bij patiënten die met docetaxel werden behandeld, waarvan 5 met fatale afloop. In afwachting van de resultaten van de onderzoeken met betrekking tot geneesmiddelenbewaking, waaraan in Frankrijk de laatste hand wordt gelegd, heeft het ANSM aanbevolen het gebruik van docetaxel bij gelokaliseerde borstkanker in aanmerking komende voor operatie, tijdelijk te vermijden ([15.02.2017 - ANSM](#) en [17.02.2017 – ANSM](#)). Het PRAC, dat de beschikbare gegevens voor docetaxel heeft geanalyseerd, concludeerde tijdens de bijeenkomst in juni 2017 dat deze recente toename van meldingen waargenomen in Frankrijk te wijten zou kunnen zijn aan een groter bewustzijn onder de gezondheidszorgbeoefenaars. Het aantal meldingen in de ganse EU wijst niet op een verhoogde incidentie van neutropene enterocolitis. Neutropene enterocolitis blijft een zeldzame bijwerking geassocieerd met docetaxel en wordt nog steeds periodiek gecontroleerd en geëvalueerd ([09.06.2017 – EMA](#)). Naar aanleiding van alle EU uitgevoerde onderzoeken, heeft het ANSM besloten om hun aanbeveling van februari 2017 op te heffen ([05.07.2017 – ANSM](#)).
- **Cobimetinib**▲ (in België: COTELLIC®): *belangrijke aanvullende waarschuwingen over bloeding en rhabdomyolyse*
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([21.04.2017 – DHPC](#)).
- **Temozolomide**▲ (in België: TEMODAL® en generieken): *signaal van herpetische meningo-encefalitis*
Na analyse van de beschikbare gegevens aan de hand van de evaluatie van de informatie verstrekt door de VHB-houders en ook van de gegevens in EudraVigilance en in de literatuur, heeft het PRAC tijdens de bijeenkomst in april 2017 besloten dat de VHB-houders van producten die temozolomide bevatten, een herziening van de SKP en bijsluiter van producten zouden moeten voorstellen om er een waarschuwing in op te nemen over herpetische meningo-encefalitis (waaronder bepaalde fatale gevallen) en deze bijwerking te vermelden met frequentie onbekend ([03-06.04.2017 – PRAC](#)).
- **Trastuzumab**▲ (in België: HERCEPTIN®): *herinnering inzake het belang van cardiale controle*
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([22.03.2017 – DHPC](#)).
- **Nivolumab**▲ (in België: ▼OPDIVO®▼) en **pembrolizumab** (in België: ▼KEYTRUDA®▼): *signaal van afstoting van harttransplantaat*
Tijdens de routinesignaaldetectie werd door het EMA een signaal van afstoting van harttransplantaten geïdentificeerd van afstoting van harttransplantaten op basis van 5 gevallen geassocieerd met OPDIVO® en 4 gevallen geassocieerd met KEYTRUDA® (pembrolizumab). Op basis van de gevallen in EudraVigilance, de literatuur en de biologische plausibiliteit oordeelde het PRAC dat het niet mogelijk

was om een oorzakelijk verband tussen de behandeling met deze producten en de afstoting uit te sluiten. Het PRAC vroeg aan de VHB-houders van de betrokken producten om een gedetailleerd overzicht van de gevallen te voorzien en, wanneer nodig, een voorstel van herziening van de productinformatie en de RMP's (RMP, Risk Management Plan) ([24-27.10.2016 – PRAC](#)). Tijdens zijn bijeenkomst in maart 2017 concludeerde het PRAC dat de VHB-houders van de twee producten, moeten zorgen voor herzieningen van SKP's en bijsluiters met toevoeging van een waarschuwing over het risico van afstoting van getransplanteerde solide organen, gemeld na het in de handel brengen. Bovendien zou de bijwerking moeten worden opgenomen in de SKP en de bijsluiter met een onbekende frequentie voor de monotherapie met nivolumab en in combinatie met ipilimumab en pembrolizumab. De EU-RMP's voor deze geneesmiddelen zouden moeten worden gewijzigd met toevoeging van "afstoting van solide organen" als een geïdentificeerd significant risico ([06-09.03.2017 – PRAC](#)).

- **Trametinib**  (in België: ▼MEKINIST®): *nieuwe specialiteit*
Trametinib is een proteïnekinase-inhibitor, met als indicatie de behandeling van bepaalde gemetastaseerde of inoperabele melanomen. Het gaat om melanomen bij patiënten die drager zijn van de BRAFV600-mutatie (ongeveer 50% van deze patiënten). Trametinib remt de MEK-proteïnen, geactiveerd door het abnormale BRAF-proteïne. Trametinib wordt gebruikt in monotherapie of in associatie met dabrafenib (een BRAF-proteïnekinase-inhibitor). De voornaamste bijwerkingen van trametinib zijn rash, diarree, lymfoedeem, cardiovasculaire en trombo-embolische stoornissen, interstitiële longziekte, bloedingen en stoornissen ter hoogte van de retina. Trametinib is een substraat van P-gp. Trametinib in monotherapie werd niet vergeleken met de BRAF-proteïnekinase-inhibitoren (dabrafenib, vemurafenib). Bij patiënten die nog geen behandeling kregen met een BRAF-proteïnekinase-inhibitor, leidde de associatie trametinib + dabrafenib tot een verlenging van de levensduur van 6 tot 8 maanden ten opzichte van een BRAF-proteïnekinase-inhibitor alleen. Dit voordeel in termen van overleving moet wel worden afgewogen tegenover het verhoogde risico van soms zeer ernstige bijwerkingen en de belangrijke meerkosten van deze gecombineerde behandeling. Het gaat om een geneesmiddel voor hospitalair gebruik waarvan de kostprijs ongeveer € 7.200 per maand bedraagt ([14.02.2017- BCFI](#)).
- **Pazopanib**  (in België: Votrient®): *risico van teratogenese gemedieerd door de man*
Het risico van de door de man gemedieerde teratogenese is opgenomen in de rubriek Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen van de Canadese productmonografie voor pazopanib ([02.2017 – Health Canada](#)).
- **Chemotherapie tijdens de kinderjaren/adolescentie en bijwerkingen op lange termijn**
Volwassenen die tijdens de kinderjaren of adolescentie werden behandeld voor kanker, kunnen op lange termijn bijwerkingen vertonen als gevolg van de chemotherapie en/of radiotherapie. Deze effecten variëren vooral in functie van het type kanker, de leeftijd bij blootstelling, het type chemotherapie, de bestraalde organen en de stralingsdosis. Er verschenen hierover verschillende interessante publicaties (zie "Enkele referenties"). In dit artikel worden kort enkele laattijdige bijwerkingen van chemotherapie besproken ([02.2017 – BCFI](#)).
- **Osimertinib**  (in België: ▼TAGRISSO®): *nieuwe specialiteit*
Osimertinib, een remmer van tyrosinekinase EGFR (epidermal growth factor receptor), heeft als indicatie de behandeling van bepaalde gevallen van gevorderde niet-kleincellige longkanker. De voornaamste bijwerkingen van osimertinib zijn: verlenging van het QT-interval en *torsades de pointes*, interstitiële longaantasting, rash, pruritus en stomatitis. Osimertinib is een substraat van P-gp ([15.12.2016 – BCFI](#)).
- **Ceritinib**  (in België: ▼ZYKADIA®): *nieuwe specialiteit*
Ceritinib is een remmer van tyrosinekinase ALK (*anaplastic lymphoma kinase*); deze remmer heeft als indicatie de behandeling van bepaalde gevallen van gevorderde niet-kleincellige longkanker. De voornaamste bijwerkingen van ceritinib zijn: verlenging van het QT-interval en *torsades de pointes*, hepatotoxiciteit, interstitiële longaantasting, visusstoornissen, rash, hyperglykemie en pancreatitis. Ceritinib is een substraat van P-gp en inhibitor van CYP2C9, CYP3A4 en P-gp ([15.12.2016 – CBIP](#)).

- **Panobinostat**▲ (in België: ▼FARYDAK®▼): *nieuwe specialiteit*
 Panobinostat is een histondeacetylase-remmer; deze remmer heeft als indicatie de behandeling van recidief van multipel myeloom of multipel myeloom refractair aan andere behandelingen. Deze derdelijnsbehandeling heeft niet bewezen de overlevingsduur te verlengen en gaat gepaard met vele ernstige hematologische, digestieve, cardiale, renale en hepatische ongewenste effecten. Panobinostat is een substraat van CYP3A4 en P-gp, en inhibitor van CYP2D6. Het gaat om een weesgeneesmiddel ([15.12.2016 – BCFI](#)).
- **Orale cytostatica: nazicht van de informatie in de SKP en patiëntenbijsluiter over het veilig gebruik**
 De patiëntenbijsluiters van cytostatische geneesmiddelen kunnen onderling verschillen betreffende het veilig hanteren en breken van tabletten. In het kader van thuisbehandeling is het uitermate belangrijk dat zowel patiënten als zorgverstrekkers over voldoende adequate informatie beschikken aangaande het veilig gebruik van cytostatica. Dit kan gaan over voorzorgsmaatregelen gedurende de zwangerschap, of een tablet al dan niet mag worden gebroken, het vermijden van contact met de huid en het gebruik van handschoenen en/of een mondkapje bij het breken van de tabletten. Welke informatie in de SKP en bijsluiter moet worden opgenomen, verschilt van geneesmiddel tot geneesmiddel. Het FAGG verzoekt alle VHB-houders van de relevante geneesmiddelen om na te gaan of de SKP en de bijsluiter alle nodige informatie inzake het breken en het gebruik bevatten ([13.12.2016 – FAGG](#)).
- **Vismodegib**▲ (in België: ▼ERIVEDGE®▼): *risico van irreversibele, voortijdige sluiting van de epifysairschijven bij kinderen*
 Er werd een irreversibele, voortijdige sluiting van de epifysairschijven bij kinderen waargenomen die worden behandeld met ERIVEDGE®. De voortijdige sluiting kan zich na stopzetting van de behandeling voortzetten ([12.2016 – Health Canada](#)).
- **Carfilzomib** (in België: ▼KYPROLIS®): *nieuwe specialiteit*
 Carfilzomib is een proteasoom-inhibitor met als indicatie de behandeling van refractair multipel myeloom. De voornaamste bijwerkingen van carfilzomib zijn perifere neuropathie, cardiovasculaire bijwerkingen (o.a. hartfalen, myocardinfarct en veneuze trombo-embolie) en infusie-gerelateerde reacties ([17.11.2016 - BCFI](#)).
- **Vemurafenib**▲ (in België ZELBORAF®): *evaluatie van het potentiële risico van bijwerkingen ter hoogte van het beenmerg*
 Health Canada heeft een veiligheidsevaluatie uitgevoerd na een veiligheidsrapport te hebben ontvangen van de VHB-houder van ZELBORAF®. Health Canada heeft besloten dat de gegevens het bestaan van een verband tussen het gebruik van ZELBORAF® en bijwerkingen ter hoogte van het beenmerg niet ondersteunen ([14.11.2016 - Health Canada](#)).
- **Methotrexaat**▲ voor oraal gebruik (in België: LEDERTREXATE®): *sterfgevallen als gevolg van fouten in verband met dagelijkse in plaats van wekelijkse inname*
 Het ANSM heeft verschillende meldingen van medicatiefouten ontvangen in verband met een dagelijkse inname bij patiënten voor wie methotrexaat voor oraal gebruik wekelijks is voorgeschreven. Deze fouten zouden voor de patiënt ernstige tot fatale gevolgen kunnen hebben. Om enig risico te vermijden, kan de voorschrijvende arts de dag van inname op het medisch voorschrift aangeven. Apothekers en zorgverstrekkers moeten waakzaam zijn bij het afleveren of bij de orale toediening van methotrexaat ([14.11.2016 - ANSM](#)).
- **Blinatumomab** (in België: ▼BLINCYTO®): *risico van pancreatitis*
 Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([28.10.2016 - DHPC](#)).
- **Lenalidomide**▲ (in België: ▼REVLIMID®▼): *nieuw belangrijk advies met betrekking tot virale reactivatie*
 Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([28.10.2016 - DHPC](#)).

- **Levetiracetam**▲ (in België: KEPPRA®▼ en generieken) en **methotrexaat**▲ (in België: EMTHEXATE®, LEDERTREXATE®, METOJECT® en generieken): evaluatie van het potentiële risico van *geneesmiddeleninteractie*
Er werd een veiligheidsevaluatie uitgevoerd nadat een wetenschappelijk artikel⁴ werd gepubliceerd over de mogelijke interactie tussen levetiracetam en methotrexaat. In de door Health Canada uitgevoerde evaluatie werd geconcludeerd dat er een risico van ernstige bijwerkingen bestaat wanneer deze twee geneesmiddelen tegelijk worden genomen ([24.10.2016 - Health Canada](#)).
- **Fulvestrant**▲ (in België: FASLODEX®): risico van een nutteloze wijziging van de behandeling omwille van een vals verhoogde estradiolspiegel
Fulvestrant kan de meting van concentraties estradiol op basis van antilichamen door middel van immunoassays verstoren door de structurele overeenkomst tussen fulvestrant en estradiol. Dit kan leiden tot een vals verhoogde meting van de concentraties estradiol. Vals positieve resultaten van analyses van estradiol kunnen aanleiding geven tot verkeerde interpretaties van de menopauzale status, wat zou kunnen leiden tot een onnodig risico van een chirurgische ingreep of een wijziging van een hormonale therapie. Gezondheidszorgbeoefenaars moeten overwegen om de menopauzale status van patiënten die worden behandeld met FASLODEX®, opnieuw te evalueren, door een andere methode te gebruiken ([18.10.2016 - Health Canada](#)).
- **Idelalisib**▲ (in België: ▼ZYDELIG®): bijgewerkt advies voor patiënten met chronische lymfatische leukemie gebaseerd op de conclusies van een herziening van de veiligheidsgegevens
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([22.08.2016 - DHPC](#)).

Vitaminen, Mineralen en Tonica

- **Specialiteiten op basis van fluor** (in België: FLUOR® en Z-FLUOR®): beperking van de indicaties tot kinderen ouder dan zes maanden
De aanbevelingen van de Haute Autorité de Santé in Frankrijk (HAS) ter preventie van cariës voorzien geen orale suppletie van fluor (tabletten, druppels) bij kinderen jonger dan 6 maanden, de gebruikelijke leeftijd van tandgroeipijn ([13.02.2017 – ANSM](#)). In België wordt de toediening van fluoride in de vorm van tabletten of druppels ook niet meer op stelselmatige wijze aanbevolen: de doelmatigheid ervan in vergelijking met die van fluoridetandpasta is niet groter, mogelijk zelfs geringer, en er is bovendien een groter risico van fluorose ([06.2009 – BCFI](#)).
- **Ergocalciferol UVESTEROL D®** (niet vergund in België): schorsing van de VHB in Frankrijk
Eind 2016 is een pasgeboren kind overleden na het innemen van UVESTEROL D®. De tot dusver beschikbare onderzoeken tonen een mogelijk verband aan tussen het overlijden en de toediening van Uvesterol D. In deze context heeft het ANSM als voorzorgsmaatregel het in de handel brengen van Uvesterol D geschorst. Het belang van vitamine D-suppletie wordt niet in twijfel getrokken ([06.01.2017 – ANSM](#)). Dit geneesmiddel is niet vergund in België.
- **Vitamine B6 en neuropathie**
Neuropathie, wat zich manifesteert als een doof gevoel, tintelingen en/of pijn, kan worden veroorzaakt door hoge doseringen vitamine B6. Het Lareb ontving 53 meldingen van dergelijke klachten na gebruik van vitamine B6 of multivitaminenpreparaten die vitamine B6 bevatten ([12.10.2016 – Lareb](#)).

Dermatologie

- **Chloorhexidinezouten**: *ernstige allergische reacties*

⁴ Bain E, Birhiray RE, Reeves DJ. Drug-drug interaction between methotrexate and levetiracetam resulting in delayed methotrexate elimination. *Ann Pharmacother.* 2014; 48(2):292-6.

De FDA waarschuwt dat er zeldzame, maar ernstige, allergische reacties zijn gemeld met antiseptica die chloorhexidinegluconaat bevatten. Hoewel het zelden voorkomt, is het aantal meldingen van ernstige allergische reacties veroorzaakt door dergelijke producten in de afgelopen jaren toegenomen. Gezien chloorhexidine zeer vaak wordt gebruikt en verkrijgbaar is zonder medisch voorschrift, is het belangrijk de patiënten te informeren over dit mogelijk ernstig risico. Deze allergische reacties omvatten onder andere ademhalingsmoeilijkheden of wheezing, zwelling van het gezicht, een soms ernstige urticaria, ernstige huiduitslag, of zelfs anafylactische shock. Deze effecten treden meestal op binnen enkele minuten na het aanbrengen van het antisepticum. Dergelijke reacties werden beschreven met de oplossingen en zepen voor cutaan gebruik, maar ook met andere farmaceutische vormen (crèmes, mondspoelingen, sprays voor orofaryngeaal gebruik, zuigtabletten) en andere chloorhexidinezouten (chloorhexidinehydrochloride en -acetaat). De FDA raadt aan om het gebruik van het antisepticum onmiddellijk te stoppen en dringend een arts te raadplegen wanneer deze symptomen optreden ([02.02.2017 – FDA](#), [06.2017 – BCFI](#)).

- **Orale retinoïden** (in België: isotretinoïne ROACCUTANE®▼ en generieken; tretinoïne: VESANOID®, en acitretine: NEOTIGASON®): *erectiestoornissen*
In de veiligheidsevaluatie werd het risico van erectiestoornis geassocieerd met orale retinoïden (isotretinoïne, tretinoïne, alitretinoïne en acitretine) beoordeeld. In de door Health Canada afgeronde evaluatie werd geconcludeerd dat er een verband zou kunnen bestaan tussen de inname van orale isotretinoïne en het risico van erectiestoornissen, maar dezelfde conclusie kon niet worden getrokken voor andere geneesmiddelen van deze klasse ([10.01.2017 – Health Canada](#)).

Anesthesie

- **Ketamine** (in België: KETALAR®): *toevoeging van injectievloeistoffen op basis van ketamine op de lijst van verdovende middelen in Frankrijk met ingang van 24 april 2017*
Het ANSM heeft besloten om de injectievloeistoffen met ketamine met ingang van 24 april 2017 toe te voegen op de lijst van verdovende middelen. Dit volgt op een toename in het gebruik ervan voor recreatieve doeleinden en het aantal gevallen van misbruik. Ook het aantal meldingen van handel in ketamine neemt toe ([26.01.2017 – ANSM](#)). KETALAR® wordt in België gelijkgesteld met verdovende middelen en is uitsluitend beschikbaar voor ziekenhuisgebruik.
- **Algemene anesthetica en sedativa: mogelijke negatieve effecten voor jonge kinderen en foetussen**
Health Canada evalueert de veiligheid van bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt voor algemene anesthesie en sedatie van kinderen jonger dan 3 jaar of bij zwangere vrouwen die zich in het derde trimester van de zwangerschap bevinden. Deze maatregelen volgen op een recente mededeling waarin de FDA het publiek waarschuwt dat het herhaaldelijk of langdurig gebruik van algemene anesthetica of sedativa bij personen in die groepen mogelijke negatieve effecten op de ontwikkeling van de hersenen van kinderen zouden kunnen hebben ([14.12.2016 – FDA](#) en [22.12.2016 – Health Canada](#)).

Diagnostica

- **Contrastmiddelen op basis van gadolinium** (in België: ARTIREM® (gadoteerzuur), DOTAREM® (megluminegadoteraat), GADOVIST® (gadobutrol), MAGNEVIST® (dimegluminegadopentetaat), MULTIHANCE® (gadobeendimeglumine), OMNISCAN® (gadodiamide), PRIMOVIST® (dinatriumgadoxetaat), PROHANCE® (gadoteridol)): *residuen in de hersenen*
Aangezien de herevaluatie van het PRAC overtuigende bewijzen heeft aangetoond voor de ophoping van gadolinium in de hersenen, heeft het PRAC aanbevolen om het gebruik van bepaalde contrastmiddelen op basis van gadolinium te beperken, hoewel geen enkel symptoom of ziekte verbonden aan de aanwezigheid van gadolinium in de hersenen werd gemeld. Het gaat om een voorzorgsmaatregel aangezien de gegevens over de langetermijneffecten in de hersenen beperkt zijn en niet-klinische laboratoriumstudies aantonen dat gadolinium schadelijk kan zijn voor de weefsels. De ophoping van gadolinium in andere organen en weefsels werd bovendien geassocieerd met zeldzame bijwerkingen (huidplaques en nefrogene systemische fibrose). De betrokken contrastmiddelen die vallen onder de aanbeveling zijn lineaire contrastmiddelen waarvan de structuur makkelijker

gadolinium kan vrijzetten, en zich dus kan ophopen in de lichaamsweefsels. Andere middelen, gekend als macrocyclische contrastmiddelen (gadobutrol, gadoteridol, gadoteerzuur) zijn stabiel en hebben veel minder de neiging om gadolinium vrij te zetten. Sommige lineaire contrastmiddelen zullen beschikbaar blijven: gadoxetinezuur en gadobeenzuur, die enkel mogen worden gebruikt voor onderzoeken van de lever en bij diagnostische nood waar patiënten weinig alternatieven hebben, en ook een formule met gadopentetinezuur die direct in de gewrichten wordt geïnjecteerd en waarvan de concentratie gadolinium zeer laag is. Het PRAC beveelt aan deze twee lineaire contrastmiddelen of de macrocyclische contrastmiddelen te gebruiken bij de laagst mogelijke dosis die de diagnostische beelden voldoende verbetert, en dit alleen als bodyscans zonder contrastmiddel niet zijn geschikt. Voor de VHB's die vallen onder deze aanbeveling van schorsing kunnen de schorsingen worden opgeheven als de VHB-houders voor een geïdentificeerde groep patiënten nieuwe elementen kunnen bezorgen die aantonen dat de voordelen opwegen tegen de risico's, of dat het betrokken middel (gewijzigd of niet) geen significante hoeveelheid gadolinium vrijstelt, of zich niet vasthecht in de weefsels ([25.03.2017 – FAGG](#)) ([21.07.2017 – EMA](#)).

Diverse geneesmiddelen

- **Associatie van ivacaftor en lumacaftor (in België: ▼ORKAMBI®): nieuwe associatie**
Een vaste associatie van ivacaftor (beschikbaar in monotherapie onder de specialiteitsnaam KALYDECO®) en lumacaftor voor de behandeling van mucoviscidose veroorzaakt door bepaalde mutaties van het gen dat codeert voor CFTR-eiwit (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*), betrokken bij de aanmaak van mucus. De voornaamste bijwerkingen zijn dyspnoe, diarree, nausea en hepatotoxiciteit. In de klinische proeven leidde de associatie ivacaftor + lumacaftor ten opzichte van placebo tot een verbetering van de longfunctie (gemeten met de ESW) en tot een vermindering van ongeveer 30 à 40 % van de bronchiale exacerbaties waarbij ziekenhuisopname of intraveneuze antibiotherapie nodig was. Het is wel niet duidelijk in welke mate deze associatie een meerwaarde betekent ten opzichte van ivacaftor alleen ([17.10.2016 – BCFI](#)).
- **Liraglutide (in België: ▼SAXENDA®): nieuwe specialiteit**
Dit geneesmiddel heeft als indicatie de behandeling van overgewicht bij personen met obesitas (BMI > 30 kg/m²), of met overgewicht (BMI > 27 kg/m²) geassocieerd met minstens één comorbiditeitsfactor. Liraglutide is een GLP-1-analoog die ook wordt gebruikt bij type 2-diabetes (VICTOZA®). De aanbevolen dosis bij de aanpak van obesitas is hoger (3 mg p.d.) dan deze gebruikt bij diabetes (0,6 tot 1,8 mg p.d.). De meest frequente bijwerkingen van hooggedoseerd liraglutide zijn gastro-intestinale last en galstenen; pancreatitis en schildklierstoornissen werden ook gerapporteerd. In klinische proeven leidde inname van liraglutide tot een gering gewichtsverlies (gemiddeld 5% na één jaar); het effect van liraglutide op de complicaties van obesitas is niet bekend. Zoals met de andere geneesmiddelen gebruikt bij obesitas is er een progressieve gewichtstoename bij stopzetting van de behandeling. Bij gebrek aan bewijs van doeltreffendheid op lange termijn en gezien het mogelijk ernstige risico van bijwerkingen bij langdurig gebruik van hoge doses, lijkt de plaats van liraglutide bij de aanpak van obesitas gering ([16.06.2016 – BCFI](#)).
- **Eliglustat (in België: ▼CERDELGA®▼): nieuwe specialiteit**
Eliglustat is een inhibitor van het glucosylceramidesynthase die langs orale weg wordt gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Gaucher type 1. Eliglustat is een weesgeneesmiddel ([16.06.2016 – BCFI](#)).

Materiovigilantie

- **Ziekenhuisbedden omzendbrief**
Verschillende incidenten (materiovigilantie gevallen) met bedden gebruikt in de ziekenhuisomgeving werden gemeld aan het FAGG. Een stand van zaken van het "ziekenhuisbedden-park" is daarom opgesteld door het DG INSPECTIE van het FAGG. Naar aanleiding hiervan is, in samenwerking met het DG INSPECTIE en de Cel Materiovigilantie van het DG POST vergunning, eind maart 2017 een omzendbrief verstuurd aan alle Belgische ziekenhuizen. Deze actie liet het FAGG toe om de geldende normen met betrekking tot dit type medische hulpmiddelen te herhalen, maar ook om de vereisten te

onderstrepen voor de vereiste hoogte van de beddenspijlen om het vallen van patiënten te voorkomen. Deze omzendbrief lijst ook de verschillende acties op die de ernst van potentiële ongelukken kunnen verminderen. Deze omzendbrief kan worden aangevraagd via meddev@fagg.be.