

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 Pharmacotherapeutische 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 de hoogte te worden gebracht van recente informatie, kan u de rubriek "News" van het fagg raadplegen, toegankelijk via de homepage 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

- Vaste combinatie van **pravastatine** en **fenofibraat** (BE: PRAVAFENIX®): nieuwe specialiteit.

Bloed en stolling

- Nieuwe orale anticoagulantia **apixaban** (BE: ELIQUIS®), **dabigatran** (BE: PRADAXA®) en **rivaroxaban** (BE: XARELTO®): risico van *hemorragie* en contra-indicaties.
- Vitamine K-agonisten **warfarine** (BE: MAREVAN®) en **fenprocoumon** (BE: MARCOUMAR®): signaal van *interactie met Goji-bessen (Lycium barbarum)*.

Gastro-intestinaal stelsel

- Preparaat op basis van pepermuntolie (**pepermunt = Mentha x piperita**) in de vorm van maagsapresistente capsules (BE: TEMPOCOL®): registratie als kruidengeneesmiddel.
- **Domperidon** (BE: MOTILIUM® en “generieken”): update.
- Geneesmiddelen die [mondaandoeningen](#) kunnen veroorzaken.
- **Fosaprepitant** (BE: IVEMEND®): nieuwe specialiteit.

Ademhalingsstelsel

- Geneesmiddelen tegen **hoest en verkoudheid** gebruikt bij kinderen: aanbevelingen van het fagg.

Hormonaal stelsel

- Incretinemimetica/GLP-1-analogen **exenatide**, **liraglutide** en DPP-4-inhibitoren/gliptines **linagliptine**, **saxagliptine**, **sitagliptine**, **vildagliptine** en *pancreatitis* en *pancreaskanker*.
- Geneesmiddelen die **cyproteron** en **ethinylestradiol** bevatten (BE: DIANE-35® en "generieken"): de CMDh en de Europese Commissie bevestigen de aanbeveling van het PRAC.
- **Levothyroxine** (BE: ELTHYRONE®): definitieve stopzetting van de commercialisering vanaf 01.11.2013.
- **Diethylstilbestrol (DES)** en *effect na drie generaties* – lancering van een studie van het DES-netwerk in Frankrijk.
- **Corticosteroïden** en *neuropsychiatrische bijwerkingen*.
- **Inhalatiecorticosteroïden** en *effect op uiteindelijke lengte op volwassen leeftijd*.
- **Triamcinolonacetonide**-injectie (BE: ALBICORT®, KENACORT A®) en *postmenopauzale hemorragie*.

Gynaeco-obstetrie

- Vaginale ring op basis van **etonogestrel** en **ethinylestradiol** en **ethinylestradiol** (BE: CIRCLET® en NUVARING®): risico van *veneuze of arteriële trombose*.

Urogenitaal stelsel

- **Tamsulosine** (BE: OMIC® en "generieken", COMBODART® in combinatie met dutasteride) en *droge mond*.

Pijn en koorts

- **Codeïne** (BE: ALGOCOD®, DAFALGAN CODEINE®, PANADOL CODEINE®, NEVRINE CODEINE®) bij pijnbestrijding bij kinderen: aanbeveling van het PRAC tot een beperkt gebruik.
- **Trazodon** (BE: TRAZOLAN® en "generieken"): signaal van *orthostatische hypotensie en somnolentie bij hoge startdosis*.
- **Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID's)** en *complicaties t.h.v. de huid bij patiënten met varicella of zona*.

Osteoarticulaire aandoeningen

- **Diclofenac** (BE: CATAFLAM®, MOTIFENE®, POLYFLAM®, VOLTAREN® en "generieken"): maatregelen om het cardiovasculaire risico te beperken.
- **Strontiumrelaet** (BE: PROTELOS®): aanbevelingen van het PRAC om het gebruik te beperken.

Zenuwstelsel

- **Tetrazepam** (BE: EPSIPAM®, MYOLASTAN® en TETRAZEPAM EG®): schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen en terugtrekking uit de handel.
- **Ergotderivaten** (BE: HYDERGINE®, IBEXONE®, STOFILAN®, DIERGO®, DIHYDERGOT®, DYSTONAL®): gebruiksbependingen.
- ▼ **Retigabine** (BE: TROBALT®): gebruiksbepending.
- **Duloxetine** (BE: CYMBALTA® en YENTREVE®): signaal van *interactie met linezolid* (BE : ZYVOXID®).
- **Agomelatine** (BE: VALDOXAN®): signaal van *QT-intervalverlenging*.
- **Mirtazapine** (BE: REMERGON® en "generieken"): signaal van *pancreatitis*.
- **Quetiapine** (BE: SEROQUEL® en "generieken") en *slaapapneu syndroom*.
- **Tricyclische antidepressiva** en *perifere koude*.
- **Methylfenidaat** (BE: CONCERTA®, RILATINE® en RILATINE MODIFIED RELEASE®) en **dexamfetamine**: *trismus*.
- **Methylfenidaat** (BE: CONCERTA®, RILATINE® en RILATINE MODIFIED RELEASE®) en *epistaxis*.

Infecties

- **Efavirenz** (BE: STOCRIN®, ATRIPLA®): signaal van *interactie met Ginkgo biloba*.
- **Telaprevir** (BE: INCIVO®): opvolging en behandeling van *ernstige bijwerkingen m.b.t. de huid (SCAR – Severe Cutaneous Adverse Reactions)*.
- **Terbinafine** (BE: LAMISIL® en “generieken”) en *reukveranderingen*.
- **Clarithromycine** (BE: BICLAR®, HELICLAR®, MACLAR®, MONOCLARIUM® en “generieken”) en *angio-oedeem*.
- **Ceftriaxon** (BE: ROCEPHINE® en “generieken”) en *hepatitis*.
- **Clindamycine** (BE: DALACIN®, DALACIN C®, ZINDACLIN® en “generieken”) en *acute generaliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP)*.

Immuniteit

- **Adalimumab** (BE: HUMIRA®) en signaal van *dermatomyositis*.
- **Fingolimod** (BE: GILENYA®) en signaal van *hemofagocytair syndroom*.
- Advies van de Hoge Gezondheidsraad over [vaccinatie](#).
- PANDEMRIX® en *narcolepsie*.
- ▼ **Pirfenidon** (BE: ESBRIET®): nieuwe specialiteit.
- **Natalizumab** (BE: TYSABRI®) en *cervicale dysplasie*.

Antitumorale geneesmiddelen

- **Bevacizumab** (BE: AVASTIN®) en *necrotiserende fasciitis*.
- ▼ **Vandetanib** (BE: CAPRELSA®): nieuwe specialiteit.
- ▼ **Tegafur, gimeracil en oteracil** (BE: TEYSUNO®): nieuwe vaste associatie.
- **Bevacizumab** (BE: AVASTIN®) en signaal van *anafylactische shock*.
- **Rituximab** (BE: MABTHERA®) en *toxische epidermale necrolyse en syndroom van Stevens-Johnson*.
- **Thalidomide** (BE: THALIDOMIDE CELGENE®) en risico van *tweede hematologische primaire kankers*.
- **Docetaxel** (BE: TAXOTERE® en “generieken”) en signaal van *ernstige en dodelijke interactie met CYP3A4-inhibitoren (pompelmoessap en dronedarone)*.
- **Pazopanib** (BE: VOTRIENT®) en *hepatotoxiciteit*.
- ▼ **Vemurafenib** (BE: ZELBORAF®): nieuwe specialiteit.

Vitaminen, mineralen en tonica

- **Magnesiumsulfaat**: aanbeveling tegen langdurig gebruik bij vroegtijdige bevalling.

Dermatologie

- ▼ **Ciclopirox** (BE: MYCOSTEN®): nieuwe specialiteit.

Anesthesie

- ▼ **Chloorprocaïne** (BE: AMPRES®): nieuwe specialiteit.
- **Scopolaminehydrobromide** (BE: SCOPOLAMINE STEROP®): vergund als geneesmiddel.
- **Esketamine** (in BE enkel beschikbaar als racemisch mengsel: KETALAR®) en *hepatotoxiciteit*.

Diverse geneesmiddelen

- **Hydroxyethylzetmeel** bevattende oplossingen voor infusie (BE: HAES-STERIL®, PLASMAVOLUME®, TETRASPAN®, VENOHES®, VOLUVYTE®, VOLUVEN®): aanbeveling tot schorsing.
- *Aqueous cream BP /crème op waterbasis* en *huidirritatie vnl. bij kinderen met eczema*.
- *Nieuwe bewustmakingscampagne van het fagg: geneesmiddelen en kinderen*.

Materiovigilantie

- Preliminair advies van het "Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks" (SCENIHR) betreffende "Poly Implant Prothèse" (PIP) borstimplantaten.
-

Afkortingen

AGEP: Acute Generaliseerde Exantheemateuze Pustulosis
ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (bevoegde geneesmiddelenautoriteit van Frankrijk)
BE: Gecommercialiseerd in België
BCFI: Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie, vzw
BfArM: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (bevoegde geneesmiddelenautoriteit van Duitsland)
BMJ: British Medical Journal
CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use
CMDh: Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human
COC: Combined Oral Contraceptives
CYP: Cytochrom P450
DES: Diethylstilbestrol
DHPC: Direct Healthcare Professional Communication
DRESS: Drug Reaction (or Rash) with Eosinophilia and Systemic Symptoms
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
GLP-1: Glucagon-like peptide-1
5-HT: 5-hydroxytryptamine
HDL: High Density Lipoprotein
HES: Hydroxyethyl-zetmeel
HGR: Hoge Gezondheidsraad
HIV: Human Immunodeficiency Virus
HPV: Human Papilloma Virus
Lareb: Nederlands Bijwerkingen Centrum
LDL: Low Density Lipoprotein
MAO: Monoamineoxidase
MHRA: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (bevoegde geneesmiddelenautoriteit van het Verenigd Koninkrijk)
NSAID: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug
NK1: Neurokinine-1
PIP: "Poly Implant Prothèse"
PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR: Periodic Safety Update Report
RCC: Renal Cell Carcinoma
RET: REarranged during transfection
SJS: Stevens-Johnson Syndrome
SKP: Samenvatting van de Kenmerken van het Product
TCA: Tricyclisch antidepressivum
TEN: Toxische Epidermale Necrolyse
TSH: Thyroid-Stimulating Hormone
VEGFR: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
VHB: Vergunning voor het in de Handel Brengen
WGO: Wereldgezondheidsorganisatie (WHO)

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

Over het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (fagg)

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

www.fagg.be - Copyright © fagg

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



Farmacovigilantie

“Actieve geneesmiddelenbewaking”

Selectie van recente berichten in het kader van de geneesmiddelenbewaking

Cardiovasculair stelsel

- Vaste combinatie van **pravastatine** en **fenofibraat** (in België: PRAVAFENIX®): nieuwe specialiteit
Een specialiteit die 40 mg pravastatine en 160 mg fenofibraat combineert, werd vergund en in de handel gebracht. Deze wordt voorgesteld voor gebruik bij patiënten met een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen, die lijden aan gemengde dyslipidemie met verhoogde triglyceriden en laag HDL-cholesterol en bij wie het LDL-cholesterol adequaat gecontroleerd is met pravastatine 40 mg. De bijwerkingen van deze combinatie zijn die van de verschillende werkzame bestanddelen; er bestaat ook een verhoogd risico op spiertoxiciteit ([07.06.2013 – BCFI](#)).

Bloed en stolling

- Nieuwe orale anticoagulantia **apixaban** (in België: ELIQUIS®), **dabigatran** (in België: PRADAXA®) en **rivaroxaban** (in België: XARELTO®): risico van *hemorragie* en contra-indicaties.
Het risico van hemorragie is een gekende bijwerking van anticoagulantia. In 2012 heeft het Europees Geneesmiddelenbureau (European Medicines Agency, EMA) meer specifieke richtsnoeren aanbevolen wat betreft de contra-indicaties van dabigatran en ook aanbevelingen inzake de opvolging van de patiënten ([Vig-news januari 2013](#)). Hoewel deze twee nieuwe anticoagulantia (apixaban en rivaroxaban) verschillende contra-indicaties hebben vanwege hun verschillende eigenschappen, zijn de contra-indicaties bij patiënten met een belangrijk risico van ernstige hemorragie en bij patiënten met gelijktijdig gebruik van andere anticoagulantia nu van toepassing op de drie geneesmiddelen ([10.2013 – MHRA](#)).
- Vitamine K-antagonisten **warfarine** (in België: MAREVAN®) en **fenprocoumon** (in België: MARCOUMAR®): signaal van *interactie met Goji-bessen (Lycium barbarum)*
In 2012 werd een signaal van interactie van vitamine K-antagonisten fenprocoumon warfarine met Goji-bessen, leidend tot bloedingen, geïdentificeerd. In totaal werden vier gevallen geïdentificeerd, inclusief drie uit de literatuur. Volgens sommige hypothesen, zou het om een farmacokinetische interactie gaan, gebaseerd op een mogelijke inhibitie van CYP2C9 en CYP3A4. De flavonoïdebestanddelen van Goji (nl. quercetine, luteoline, apigenine) hebben antitrombotische eigenschappen in vitro en in vivo. Andere hypothesen suggereren dat het anticoagulerend effect van warfarine zou versterkt kunnen worden door chitosan of inhibitie van vitamine K-absorptie. Ondanks het feit dat een mogelijke interactie niet kan worden uitgesloten, heeft het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) van het EMA besloten dat de productinformatie van deze geneesmiddelen niet moet worden aangepast, aangezien de gegevens die deze interactie beschrijven te beperkt zijn ([13-16.05.2013 – Minutes PRAC](#)).

Gastro-intestinaal stelsel

- Preparaat op basis van pepermuntolie (**pepermunt = *Mentha x piperita***) in de vorm van maagsapresistente capsules (in België: TEMPOCOL®): registratie als kruidengeneesmiddel
Dit preparaat was in België al beschikbaar als voedingssupplement en is nu geregistreerd als kruidengeneesmiddel volgens de *well established use* procedure. Tempocol® wordt voorgesteld voor de “symptomatische behandeling van lichte spasmen van het maag-darmkanaal, flatulentie en buikpijn” (indicatie zoals vermeld in de SKP) vanaf 8 jaar. In de Folia Pharmacotherapeutica van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI vzw) van november 2009 en september 2010 werd beschreven dat pepermuntolie (in de vorm van capsules voor orale inname) de symptomen van het prikkelbare darmsyndroom kon verlichten. Het niveau van bewijskracht van deze

studies was echter zwak. De bijwerkingen zijn vooral hoofdpijn, maagzuur, brandend gevoel in de perianale streek en monddroogte; allergische reacties en zelfs anafylaxie werden ook gerapporteerd ([07.06.2013 - BCFI](#)).

- **Domperidon** (in België: MOTILIUM® en “generieken”): update

Begin 2013 startte het fagg een procedure om de geneesmiddelen die domperidon bevatten eventueel op medisch voorschrift te plaatsen ([Vig-news mei 2013](#)). Op basis van de evaluatie van de gegevens die bezorgd werden door de betrokken farmaceutische firma's en van de verschillende overlegmomenten of contacten, oordeelt de Commissie voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik van het fagg dat de geneesmiddelen die domperidon bevatten voortaan enkel op medisch voorschrift zullen kunnen worden afgeleverd in België; dit is trouwens al het geval in de meeste Europese landen. Deze geneesmiddelen kunnen inderdaad een rechtstreeks of onrechtstreeks risico inhouden, zelfs bij normale gebruik, wanneer deze ingenomen worden zonder toezicht van een geneesheer. Sommige epidemiologische studies hebben aangetoond dat domperidon geassocieerd kan zijn met een verhoogd risico van ernstige ventriculaire aritmieën of plotse dood door hartstilstand en dat dit risico hoger kan zijn bij patiënten ouder dan 60 jaar of als de patiënt meer dan 30 mg per dag inneemt. Aangezien misselijkheid en braken mogelijke symptomen zijn van stoornissen zoals slokdarmreflux, kunnen onderliggende ziektes verdoezeld worden door het gebruik van domperidon en kan dit een correcte diagnose vertragen. Bovendien bestaat er een risico van interactie met andere frequent gebruikte geneesmiddelen die ook het QT-interval verlengen. Bovendien hebben we kennis van off-labelgebruik, onder andere om de lactatie te stimuleren, vaak aan hoge dosissen, wat gevaarlijk kan zijn voor patiënten die een mogelijk risico op verlenging van het QT-interval hebben of een risico op een farmacodynamische en/of farmacokinetische interactie met andere geneesmiddelen. Het fagg volgt het advies van de Commissie voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik en heeft de vergunninghouders hiervan geïnformeerd. De vergunninghouders moesten tegen 1 september 2013 een aanvraag tot wijziging van hun vergunning voor het in de handel brengen (VHB) bij het fagg voor de betrokken geneesmiddelen indienen. Deze maatregel zal van toepassing zijn vanaf 30 november 2013.

Ook op initiatief van het fagg, is het EMA gestart met de herziening van de baten-risicoverhouding van de domperidon bevattende geneesmiddelen en het EMA analyseert de beschikbare gegevens i.v.m. cardiale bijwerkingen van domperidon om een advies te kunnen uitbrengen over de eventuele maatregelen die moeten worden genomen. Dit advies wordt voor eind 2013 verwacht. In afwachting van het advies van het EMA wordt aangeraden om domperidon niet onbepaald te gebruiken voor elk ongemak, om de voorzorgmaatregelen in acht te nemen om het risico op QT-verlenging maximaal te beperken ([Vig-news, Folia Pharmacotherapeutica van november 2012](#)) en om domperidon met de nodige voorzichtigheid te gebruiken bij kinderen en jongeren (dosissen boven 30 mg per dag worden bij voorkeur vermeden) ([07.05.2013- fagg](#); [06.2013 - BCFI](#)).

- **Geneesmiddelen die mondaandoeningen kunnen veroorzaken**

De vzw BCFI, in overeenstemming met de vzw Farmaka, heeft in zijn Folia Pharmacotherapeutica Tandartsen-editie van juni 2013, een deel van het artikel “Mondzorg” gepubliceerd dat al in november 2012 door vzw Farmaka werd gepubliceerd. Het BCFI publiceerde een lijst van geneesmiddelen die mondaandoeningen zoals gingivitis, stomatitis en orale candidiasis kunnen veroorzaken ([06.2013 – BCFI](#)).

- ▼ **Fosaprepitant** (in België: IVEMEND®): nieuwe specialiteit

Fosaprepitant is een prodrug van aprepitant die na intraveneuze toediening snel wordt omgevormd in aprepitant. Fosaprepitant (voor intraveneus gebruik) en aprepitant (Emend®, orale inname) zijn antiemetica van de klasse van de neurokinine NK1-receptorantagonisten. Deze middelen zijn, in associatie met een 5-HT₃-antagonist en een corticosteroïd, aangewezen voor de preventie van nausea en braken geïnduceerd door bepaalde chemotherapeutica met matig tot sterk emetisch effect. De bijwerkingen en interacties van fosaprepitant zijn vergelijkbaar met die van aprepitant (o.a. hik, constipatie, verhoging van de leverenzymen, interacties op het niveau van CYP3A4 en CYP2C9); fosaprepitant veroorzaakt ook reacties ter hoogte van de injectieplaats en overgevoelighedsreacties veroorzaakt door de aanwezigheid van een hulpstof (polysorbate 80) in het inspuitsbare preparaat. Fosaprepitant is onverenigbaar met de Hartmann- en de Ringer lactaatoplossingen. Fosaprepitant is voorbehouden voor hospitaalmilieu ([04.2013 – BCFI](#)).

Ademhalingsstelsel

- **Geneesmiddelen tegen hoest en verkoudheid gebruikt bij kinderen: aanbevelingen van het fagg**
De aanbevelingen i.v.m. de geneesmiddelen tegen hoest en verkoudheid bij kinderen waren van toepassing tot juli 2013. Het ging om de volgende aanbevelingen: contra-indicatie voor antitussiva en expectorantia bij kinderen onder 6 jaar; voorschriftplicht van antitussiva die codeïne of codeïnerivaten bevatten (dihydrocodeïne, ethylmorphine, thebacon), inclusief degene die voor volwassenen zijn bestemd; contra-indicatie voor sommige topische nasale decongestiva (fenylefrine, efedrine, nafazoline en tramazoline) bij kinderen onder 7 jaar; aanbeveling om in eerste instantie zoutoplossingen te gebruiken alvorens om het even welk topisch nasaal decongestivum te gebruiken en gebruik tijdens maximaal 5 dagen. Bovendien werd een overgangperiode voorzien voor de volgende aanbevelingen, die natuurlijk al mogen worden toegepast in de praktijk : een veiligheidsdop voor de vloeibare vormen; wat de samengestelde preparaten betreffen, moeten de VHB-houders tegen 1 januari 2015 een dossier met de nieuwe samenstelling indienen of aantonen dat aan de eisen van het EMA werd voldaan ([25.04.2013 – fagg](#)). Op basis van een schending van de hoorplicht en een schending van het gelijkheidsbeginsel, heeft de Raad van State de beslissingen van het fagg van 21 december 2011 tot wijziging van de VHB van bepaalde antitussiva en decongestiva vernietigd ([22.07.2013 – fagg](#)). Deze arresten hebben als gevolg dat het fagg de variaties, die werden ingediend voor de betrokken VHB's, ongedaan maakt. De geneesmiddelen waarvan de VHB al werd gewijzigd op basis van de nu vernietigde beslissing en die al op de markt zijn, mogen echter in die vorm op de markt blijven en hoeven dus niet teruggetrokken te worden. Teneinde de doelstelling trouw te blijven om op regelmatige basis de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen te blijven herzien en de veiligheid ervan te blijven verzekeren, zal het fagg in ieder geval ten aanzien van de betrokken geneesmiddelen de procedures opnieuw opstarten om die maatregelen te nemen die zich op grond van deze herziening opdringen ([22.07.2013 – fagg](#)). Het is belangrijk op te merken dat deze vernietigingsarresten geen impact hebben op de voorschriftplicht van geneesmiddelen met codeïne of codeïnerivaten ([26.07.2013 – fagg](#)).

Hormonaal stelsel

- **Incretinemimetica/GLP-1-analogen **exenatide**, **liraglutide** en DPP-4-inhibitoren/gliptines **linagliptine**, **saxagliptine**, **sitagliptine**, **vildagliptine** en *pancreatitis en pancreaskanker***
Er was recent media-aandacht voor een mogelijk verhoogd risico van pancreatitis en pancreaskanker door de antidiabetische geneesmiddelen die het incretine-effect versterken. De aandacht voor de mogelijkheid van een dergelijk risico is niet nieuw ([05.2013 – Folia Pharmacotherapeutica](#), [04.2013 – Health Canada](#), [01.2012 – BCFI](#)). De recente aandacht in de pers heeft te maken met [een artikel in het British Medical Journal \(Deborah Cohen. BMJ 2013;346:f3680\) van 10 juni 2013](#) geschreven naar aanleiding van enkele recente publicaties die het signaal van pancreatitis en van een mogelijk risico van pancreaskanker versterken. Volgens het BMJ was het signaal al meerdere jaren voldoende sterk om bijkomende preklinische of klinische veiligheidsstudies te starten, maar hebben noch de verantwoordelijke firma's, noch de FDA en het EMA de nodige stappen genomen om dergelijke studies te ondernemen. Wel zijn de FDA en het Comité voor geneesmiddelen voor humaan gebruik (CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use) van het EMA al gestart met grondige analyses van het signaal. Het CHMP heeft op 26 juli 2013 haar analyse van het signaal afgerond en is van mening dat de bijsluiters en SKP's van deze geneesmiddelen, die al een waarschuwing bevatten betreffende het risico van pancreatitis, zouden moeten geharmoniseerd worden voor alle behandelingen op basis van GLP-1. Wat pancreaskanker betreft, heeft het CHMP besloten dat er momenteel geen oorzakelijk verband is aangetoond tussen de betrokken antidiabetica en pancreaskanker. Het signaal blijft wel bestaan. Het EMA wacht de resultaten van lopende studies af om verdere uitspraken te doen. In afwachting hiervan moeten bij aanwijzingen van pancreatitis (bv. ernstige buikpijn) de geneesmiddelen worden gestopt. Uit voorzichtigheid is het aan te raden om bij patiënten met antecedenten van pancreatitis of bij patiënten met problemen van alcoholmisbruik deze geneesmiddelen niet te gebruiken ([14.06.2013 – BCFI](#) en [26.07.2013 – EMA](#)).
- **Geneesmiddelen die **cypoteron** en **ethinylestradiol** bevatten (in België: DIANE-35® en "generieken")**: de CMDh en de Europese Commissie bevestigen de aanbeveling van het PRAC

In de [mededeling van 18 februari 2013](#) kondigde het fagg de start aan van de herziening op Europees niveau van deze geneesmiddelen. De CMDh (Co-ordination Group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human) bevestigt de aanbevelingen van het PRAC, met name dat de baten van Diane-35 en generieken opwegen tegen de risico's, op voorwaarde dat er een aantal maatregelen worden genomen om het risico op trombo-embolie te beperken. De Europese Commissie heeft deze aanbevelingen goedgekeurd en een juridisch bindend besluit gepubliceerd op 25 juli 2013. De batenrisicoverhouding van deze geneesmiddelen blijft gunstig maar het voorschrijven ervan moet beperkt worden. Deze geneesmiddelen mogen uitsluitend gebruikt worden voor de behandeling van matige tot ernstige androgeen-afhankelijke acné met of zonder seborroe **indien lokale therapie of systemische behandeling met antibiotica van acné gefaald heeft** en/of voor de behandeling van hirsutisme bij vrouwen in hun vruchtbare leeftijd. Bovendien mogen vrouwen deze geneesmiddelen niet innemen in combinatie met andere hormonale anticonceptiva gezien een groter risico op trombo-embolie. Dit ligt in lijn met wat al in de bijsluiters en de SKP in België wordt vermeld. Vervolgens moet de voorschrijvende arts het risico op trombo-embolie bespreken met de patiënten en hen wijzen op de risicofactoren (zoals hogere leeftijd, roken, overgewicht en langdurige immobiliteit) ([24.05.2013 – fagg](#), [14.06.2013 – fagg](#) en [25.07.2013 – Europese Commissie](#)).

- **Levothyroxine** (in België: ELTHYRONE®): definitieve stopzetting van de commercialisering vanaf 01.11.2013

Het is aanbevolen geen nieuwe behandelingen meer op te starten met ELTHYRONE®. Patiënten op ELTHYRONE® kunnen worden overgeschakeld op EUTHYROX® of L-THYROXINE® die beschikbaar blijven en dit aan eenzelfde dosis. Gezien de nauwe therapeutisch-toxische marge van thyroïd hormoon behoort levothyroxine in het kader van het voorschrijven op stofnaam tot de geneesmiddelengroep "no switch" en mag hier niet zomaar gesubstitueerd worden. Bij de overschakeling is extra opvolging noodzakelijk ([04.2012 – BCFI](#)). Na de overschakeling is het belangrijk waakzaam te zijn voor het heroptreden van de symptomen en is controle van de TSH-concentraties of, bij secundaire hypothyreoïdie van hypofysaire of hypothalamische oorsprong, van vrij T4, noodzakelijk ([11.06.2013 – BCFI](#)).

- **Diethylstilbestrol (DES)** en *effect na drie generaties* – lancering van een studie van het DES netwerk in Frankrijk

Het diethylstilbestrol (DES) netwerk in Frankrijk heeft een studie gelanceerd omtrent de in utero blootstelling aan DES en bijwerkingen die zich voordoen na drie generaties, met name een mogelijk verhoogd risico van borstkanker. De resultaten van deze studie zouden moeten toestaan om het risico van borstkanker bij in utero blootgestelde meisjes te beoordelen, alsook alle complicaties over drie generaties heen in Frankrijk ([17.04.2013 – ANSM](#)).

- **Corticosteroiden en neuropsychiatrische bijwerkingen**

Euforie, agitatie, slapeloosheid en psychotische reacties zijn bekende bijwerkingen van corticosteroiden. In een recente studie werd de incidentie van een aantal neuropsychiatrische bijwerkingen tijdens behandeling met orale corticosteroiden geëvalueerd op basis van geanonimiseerde registratiegegevens van patiënten in het Verenigd Koninkrijk die in de ambulante praktijk gevolgd werden tussen 1990 en 2008. Bij deze patiënten bedroeg de incidentie van ernstige neuropsychiatrische effecten 22,2 gevallen per 100 personen per behandelingsjaar. De patiënten die behandeld werden met corticosteroiden hadden een 7 maal hoger risico van zelfmoord of zelfmoordpoging, en een 4 tot 5 maal hoger risico van manie, delirium, verwardheid of desoriëntatie, in vergelijking met personen die niet behandeld werden met corticosteroiden; het risico van depressie was bijna verdubbeld, en het risico van paniekstoornis was met ongeveer de helft verhoogd. Het risico van neuropsychiatrische ongewenste effecten was hoger bij gebruik van hoge doses corticosteroiden (bv. > 40 mg prednisolon per dag of een equivalent ervan) en bij antecedenten van neuropsychiatrische stoornissen. Gezien de beperkingen van een dergelijke observationele studie, laten deze resultaten geen definitieve conclusies toe en zijn de cijfers slechts richtinggevend ([04.2013 – Folia Pharmacotherapeutica](#)).

- **Inhalatiecorticosteroiden en effect op uiteindelijke lengte op volwassen leeftijd**

Bij kinderen kan in de eerste jaren van de behandeling met deze middelen groeivertraging optreden, maar gegevens tonen dat de groeisnelheid nadien normaliseert. Verschillende studies hebben de invloed van budesonide bestudeerd op de uiteindelijke lengte op volwassen leeftijd. Twee eerdere

studies met budesonide suggereerden dat kinderen de normale volwassen lengte bereikten of er werd althans verwacht dat ze deze zouden bereiken. In een recente studie daarentegen was de uiteindelijke lengte op volwassen leeftijd iets lager bij de personen die op kinderleeftijd gedurende 4 tot 6 jaar budesonide (400 µg p.d.) hadden gekregen, t.o.v. zij die placebo hadden gekregen: 171,1 cm versus 172,3 cm (verschil-1,2 cm; 95%-betrouwbaarheidsinterval-1,9 tot-0,5 cm). Het verschil was meer uitgesproken bij meisjes en wanneer de behandeling gestart was vóór de puberteit. Deze studie is methodologisch sterker dan de vroegere studies, o.a. wat de samenstelling van de controlegroepen en de opvolging betreffen, maar ook hier kunnen niet te controleren factoren de resultaten hebben beïnvloed. Een eventueel effect van inhalatiecorticosteroiden op de lengte op volwassen leeftijd is dus gering en weegt niet op tegen het gunstig effect bij kinderen met persisterend astma; slecht gecontroleerd astma kan trouwens een negatieve invloed hebben op de lengtegroei. Deze studie is wel een bijkomende reden om, zeker bij kinderen vóór de puberteit, te zoeken naar de laagste doeltreffende dosis ([04.2013 – Folia Pharmacotherapeutica](#)).

- **Triamcinolonacetonide-injectie** (in België: ALBICORT®, KENACORT A®) en *postmenopauzale hemorragie*

Het Nederlandse Lareb heeft negen meldingen ontvangen van postmenopauzale hemorragie geassocieerd met het gebruik van triamcinolonacetonide-injectie. De latentietijd bedroeg twee dagen tot twee weken, wat in overeenstemming is met de latentietijd vermeld in de literatuur. Zes van de negen patiënten herstelden na stopzetting van de behandeling met triamcinolonacetonide, in de andere gevallen was het resultaat niet gekend. In een geval was er sprake van co-medicatie als confounder. Het exact mechanisme waardoor triamcinolinacetonide-injecties postmenopauzale hemorragie zouden veroorzaken, is ongekend. Dit zou eventueel kunnen door een direct effect op het endometrium. Volgens het Lareb moet er overwogen worden om postmenopauzale hemorragie als bijwerking te vermelden in de SKP van triamcinolonacetonide-injectie. De SKP van triamcinolonacetonide-injectie vermeldt enkel onregelmatige maandstonden. Wat andere glucocorticoiden betreffen, heeft het Lareb geen meldingen ontvangen van postmenopauzale hemorragie ([11.2012 – Lareb](#)).

Gynaeco-obstetrie

- Vaginale ring op basis van **etonogestrel** en **ethinylestradiol** (in België: CIRCLET® en NUVARING®): *risico van veneuze of arteriële trombose*

Naar aanleiding van de publicatie van twee farmaco-epidemiologische studies waarvan de resultaten tonen dat de incidentie van veneuze trombose bij vrouwen die Nuvaring® gebruiken minstens identiek is als bij vrouwen die levonorgestrelhoudende gecombineerde orale contraceptiva (COC's) gebruiken (COC's van tweede generatie), hebben de gezondheidsinstanties van de lidstaten van de Europese Unie waar Nuvaring® toegelaten is, het risico van veneuze trombose in associatie met een behandeling met de vaginale ring herzien. Tot april 2013 werd in de SKP van Nuvaring® vermeld dat het risico van veneuze trombose voor dit product niet gekend was. Naar aanleiding van deze herziening willen de Europese gezondheidsinstanties wijzigingen aanbrengen in de SKP van Nuvaring® door een nieuwe waarschuwing toe te voegen. Het ANSM informeert de gezondheidszorgbeoefenaars en de patiënten dat, omwille van dit aangetoonde risico, dezelfde contra-indicaties, voorzorgsmaatregelen en risico's voor Nuvaring® gelden als deze vastgesteld bij gebruik van een oestroprogestatief oraal anticonceptivum ([30.05.2013 - ANSM](#)).

Urogenitaal stelsel

- **Tamsulosine** (in België: OMIC® en "generieken", COMBODART® in combinatie met dutasteride) en *droge mond*

Naar aanleiding van de melding van zes gevallen van droge mond bij inname van tamsulosine, heeft het Lareb deze associatie geëvalueerd en is van mening dat het om een "signaal" gaat. Droge mond werd immers in verschillende studies gerapporteerd als de meest voorkomende bijwerking bij patiënten die tamsulosine nemen. Bovendien wordt het verband tussen tamsulosine en droge mond ondersteund door een statistisch significante disproportionaliteit in de internationale databank van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO). Dit is trouwens ook het geval voor de andere alfa-1 blokkers. Het PRAC heeft dit signaal geëvalueerd tijdens zijn vergadering van juli 2013 en heeft besloten om

“droge mond” toe te voegen aan de lijst van bijwerkingen van tamsulosine bevattende geneesmiddelen ([07.2013 – Minutes PRAC](#), [19.02.2013 – Lareb](#)).

Pijn en koorts

- **Codeïne** (in België: ALGOCOD®, DAFALGAN CODEINE®, PANADOL CODEINE®, NEVRINE CODEINE®) *bij de pijnbestrijding bij kinderen: aanbeveling van het PRAC tot een beperkt gebruik*
Het PRAC beveelt een aantal maatregelen aan om codeïne beperkt te gebruiken, volgend op de herziening van meldingen van ernstige bijwerkingen bij kinderen en van overlijden na het nemen van codeïne als pijnstiller. De meeste van deze gevallen traden op na operatieve verwijdering van amandelen of adenoiden voor de behandeling van obstructieve slaapapneu. Codeïne bevattende geneesmiddelen mogen wegens risico van ademhalingsdepressie alleen gebruikt worden om acute en matige pijn bij kinderen ouder dan twaalf jaar te behandelen, en alleen als de pijn niet door andere pijnstillers, zoals paracetamol of ibuprofen, verlicht kan worden. Het is gekend dat codeïne in het lichaam wordt omgezet naar morfine. Bij ultra-snelle metabolisatoren van codeïne kan dit leiden tot morfinetoxiciteit en bijhorende ademhalingsmoeilijkheden. De meldingen van ademhalingsdepressie met codeïne geven aan dat kinderen onder de twaalf jaar een verhoogd risico op morfinetoxiciteit hebben. Codeïne mag ook niet gebruikt worden bij kinderen en adolescenten (jonger dan 18 jaar), die een operatieve verwijdering van amandelen of adenoiden moeten ondergaan voor de behandeling van obstructieve slaapapneu, omdat deze patiënten gevoeliger zijn voor ademhalingsproblemen. Bovendien zijn er beperkte gegevens betreffende de effectiviteit van codeïne als pijnbestrijding bij kinderen. De beperkte gegevens suggereren dat het effect van codeïne op pijn niet significant beter is dan andere niet-opioïde pijnstillers, zoals paracetamol of ibuprofen.
Het risico op bijwerkingen door codeïne geldt ook voor volwassenen. Het PRAC beveelt aan dat codeïne niet mag worden gebruikt bij mensen die gekende ultra-snelle metabolisatoren voor CYP2D6 zijn, ongeacht hun leeftijd, en bij moeders die borstvoeding geven.
De SKP en bijsluiters moeten worden aangepast met een waarschuwing, dat aan kinderen met ademhalingsproblemen geen codeïne mag toegediend worden, en met algemene informatie voor gezondheidszorgbeoefenaars, patiënten en mantelzorgers over het risico van morfinetoxiciteit met codeïne en hoe de symptomen te herkennen.
Deze PRAC aanbeveling zal worden overwogen door de CMDh tijdens de vergadering van 24-26 juni 2013 ([21.06.2013 – fagg](#), [09.08.2013 - fagg](#), [28.06.2013 - EMA](#), [02.08.2013 - EMA](#) en [10.2013 – Folia Pharmacotherapeutica](#)).
- **Trazodon** (in België: TRAZOLAN® en “generieken”): *signaal van orthostatische hypotensie en somnolentie bij hoge startdosis*
In 2012 werd een signaal van orthostatische hypotensie en somnolentie bij hoge startdosis van trazodon geïdentificeerd, waarna de vergunninghouders een overzicht van alle beschikbare gegevens hebben ingediend samen met een discussie over mogelijke risicobeperkende maatregelen ([1-3.10.2012 - Minutes PRAC](#)). Het PRAC heeft alle beschikbare gegevens voor trazodon bestudeerd en op basis van deze evaluatie geconcludeerd dat de waarschuwingen in de SKP over mogelijke orthostatische hypotensie, somnolentie en andere anticholinerge bijwerkingen van trazodon bij ouderen zouden moeten versterkt worden ([13-16.05.2013 – PRAC](#)).
- **Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID’s) en complicaties t.h.v. de huid bij patiënten met varicella of zona**
Er zijn aanwijzingen dat NSAID’s het risico zouden verhogen van complicaties t.h.v. de huid bij patiënten met varicella of zona, bv. impetigo, subcutaan abces, cellulitis en, zeldzaam maar ernstig, necrotiserende fasciitis. Het fagg werd recent op de hoogte gebracht van een melding betreffende een 3-jarig kind met varicella, waarvan na één dag behandeling met ibuprofen, de toestand verslechterde (verergering van de huidletsels en toegenomen koorts), waarna het kind moest gehospitaliseerd worden.
Volgens een artikel verschenen in *La Revue Prescrire* [2009; 29: 906-7] werd in een Brits patiëntcontrole onderzoek een ongeveer 5 maal hoger risico [95 %-betrouwbaarheidsinterval 2,1 tot 11,4] van ernstige huidcomplicaties gezien bij behandeling van varicella met een NSAID. Bij zona was dit risico 1,6 maal hoger [95 %-betrouwbaarheidsinterval 1,1 tot 2,4]. Er werd daarentegen geen verhoging van het risico van ernstige huidcomplicaties gezien bij patiënten met varicella of zona die behandeld werden met paracetamol. Hoewel er op basis van deze observationele gegevens geen

oorzakelijk verband kan aangetoond worden, wordt best geen NSAID gebruikt bij patiënten met varicella of zona; bij kinderen wordt best ook geen acetylsalicylzuur gebruikt omwille van een mogelijk risico van Syndroom van Reye. Voor de aanpak van pijn en koorts is paracetamol een betere keuze ([05.2013 – Folia Pharmacotherapeutica](#)).

Osteoarticulaire aandoeningen

- **Diclofenac** (in België: CATAFLAM®, MOTIFENE®, POLYFLAM®, VOLTAREN® en “generieken”): maatregelen om het cardiovasculaire risico te beperken
De herziening van diclofenac door het PRAC werd in oktober 2012 gestart, naar aanleiding van de conclusies van de herziening van de NSAID’s uitgevoerd in 2012, waarbij een lichte stijging van het risico van cardiovasculaire bijwerkingen met diclofenac ten opzichte van andere NSAID’s werd vastgesteld. Het PRAC van het EMA heeft besloten dat de effecten van diclofenac op het hart en de bloedvaten bij systemisch gebruik (ingenomen via capsules, tabletten of toegediend via injecties), vergelijkbaar zijn met die van de COX-2-selectieve NSAID’s, zoals celecoxib. Dit geldt vooral wanneer diclofenac aan hoge dosis (150 mg per dag) wordt gebruikt of bij een langdurige behandeling (1 jaar). Het PRAC is van mening dat de baten van diclofenac de risico's overschrijden maar raadt aan om voor diclofenac dezelfde voorzorgsmaatregelen ter beperking van het risico op arteriële trombo-embolische accidenten toe te passen als met de COX-2-selectieve NSAID’s ([18.06.2013 - fagg](#)). Een herziening van aceclofenac, prodrug van diclofenac, werd eveneens gestart door het PRAC in september 2013 ([09.2013 - Agenda PRAC](#)).
- **Strontiumrelaet** (in België: PROTELOS®): aanbevelingen van het PRAC om het gebruik te beperken
De PSUR (Periodic Safety Update Report) van Protelos® bevat nieuwe gegevens die wijzen op een verhoogd risico van hartcomplicaties, inclusief myocardinfarct. Daarom heeft het PRAC besloten dat een nieuwe grondige herziening van de baten en risico's van dit geneesmiddel nodig was. Uit de PSUR-gegevens bleek immers dat er een verhoogd risico van hartaanval bestond bij post-menopauzale vrouwen die Protelos® namen, in vergelijking met deze die een placebo kregen; hoewel er geen verhoging van het aantal overlijdens was. Over het algemeen waren de gegevens zorgwekkend gezien het feit dat er andere ernstige risico's (vorming van bloedklonters en zeldzame ernstige huidreacties) geïdentificeerd waren bij een vorige herziening door het PRAC in 2012. In afwachting van de resultaten van de herziening, raadt het PRAC aan om het gebruik van Protelos® te beperken. Deze aanbevelingen werden medegedeeld aan het CHMP dat deze aanbevelingen eind april bevestigde. De SKP en de bijsluiter van het product werden dan ook aangepast om het risico op hartinfarct te beperken; de indicaties werden beperkt en contra-indicaties en waarschuwingen werden toegevoegd, net als een aanbeveling voor de voorschrijvers om hun beslissing om strontiumrelaet voor te schrijven te baseren op een individuele evaluatie van alle risico's voor elke patiënt. De conclusies van de herziening worden verwacht tegen januari 2014; de hieruit voortvloeiende PRAC aanbevelingen zullen overgemaakt worden aan het CHMP, dat een definitief standpunt zal innemen ([17.04.2013 – fagg](#), [26.04.2013 – EMA](#), [13.05.2013-fagg](#)).

Zenuwstelsel

- **Tetrazepam** (in België: EPSIPAM®, MYOLASTAN® en TETRAZEPAM EG®): schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen en terugtrekking uit de handel
Op initiatief van Frankrijk startte het PRAC in januari 2013 met een herziening van alle beschikbare gegevens over de veiligheid van tetrazepam bevattende geneesmiddelen, in het bijzonder gegevens over ernstige huidreacties, om de impact op de baten-risicoverhouding te evalueren. In april 2013 heeft de CMDh de aanbevelingen van het PRAC met meerderheid van stemmen bevestigd en artsen aanbevolen om tetrazepam bevattende geneesmiddelen niet meer voor te schrijven. Op basis van dit advies, heeft de Europese Commissie op 29 mei 2013 een juridisch bindend besluit genomen, om de VHB's voor tetrazepam bevattende geneesmiddelen te schorsen in de hele Europese Unie (zie [vig - nieuws mei 2013](#) en [website van EMA](#)). Het fagg heeft dit besluit aan de betrokken firma's meegedeeld (zie [Vig-news mei 2013](#)). Alle loten van de in België betrokken geneesmiddelen werden tegen 1 september 2013 teruggeroepen ([12.07.2013 – fagg](#)).

- **Ergotderivaten** (in België: HYDERGINE®, IBEXONE®, STOFILAN®, DIERGO®, DIHYDERGOT®, DYSTONAL®): **gebruiksbeperkingen**

Het CHMP raadt aan om het gebruik van geneesmiddelen die ergotderivaten bevatten, te beperken. Deze geneesmiddelen zouden niet langer gebruikt mogen worden voor de behandeling van problemen met de bloedsomloop, problemen met het geheugen of de zintuiglijke gewaarwordingen, of om migraineaanvallen te voorkomen, omdat de risico's groter zijn dan de baten bij deze indicaties. Deze aanbeveling is gebaseerd op een herziening van gegevens die een verhoogd risico van fibrose en ergotisme aantonen na inname van deze geneesmiddelen ([10.07.2013 – fagg](#)).
- **▼ Retigabine** (in België: TROBALT®): **gebruiksbeperking**

Het CHMP raadt aan om het gebruik van retigabine, een anti-epilepticum, te beperken. Dit geneesmiddel zou enkel moeten worden voorgeschreven aan patiënten voor wie andere anti-epileptica niet adequaat zijn of niet goed verdragen worden. Deze aanbeveling wordt gegeven naar aanleiding van een evaluatie van gevallen van pigmentatie van de huid, de nagels, de lippen en de oogweefsels, inclusief het netvlies. Het CHMP raadt aan om, zonder urgentie, bij de volgende afspraak met hun arts, de behandeling van patiënten aan wie TROBALT® is voorgeschreven te herzien. De patiënten moeten op de hoogte worden gebracht van de laatste veiligheidsinformatie. Het CHMP adviseert ook om een grondig oogonderzoek te laten uitvoeren bij het begin van de behandeling en ten minste om de zes maanden tijdens de behandeling. Patiënten die al met TROBALT® worden behandeld, moeten een oogonderzoek ondergaan. Als netvliespigmentatie of gezichtsstoornissen worden gedetecteerd, mag de behandeling enkel worden voortgezet na een nauwkeurige herziening van de baten-risicoverhouding ([11.06.2013 – fagg](#), [24.06.2013 - DHPC](#)).
- **Duloxetine** (in België: CYMBALTA® en YENTREVE®) en signaal van *interactie met linezolide* (in België: ZYVOXID®)

Duloxetine is een heropnameremmer van norepinefrine en serotonine. In België wordt het middel gebruikt in het kader van de behandeling van majeure depressieve stoornis, pijn als gevolg van diabetische perifere neuropathische pijn en gegeneraliseerde angststoornis (CYMBALTA®) en ook voor de behandeling van matige tot ernstige inspanningsincontinentie bij vrouwen (YENTREVE®). Linezolide is het eerste antibioticum van de familie van de oxazolidinones. Het is een niet-selectieve en reversibele inhibitor van het monoamineoxidase (MAO). Dit antibioticum wordt gebruikt in ziekenhuizen voor de behandeling van nosocomiale pneumonieën en buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonieën die werkelijk of vermoedelijk veroorzaakt zijn door Gram-positieve bacteriën, en ook voor de behandeling van gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen (enkel wanneer een microbiologisch onderzoek heeft aangetoond dat de infectie veroorzaakt is door een Gram-positieve gevoelige bacterie).

Tijdens routinetests om signalen op te sporen, heeft het EMA een signaal geïdentificeerd van interactie tussen duloxetine en linezolide, die kan leiden tot een serotoninesyndroom.

Tijdens zijn vergadering van mei 2013 heeft het PRAC deze nieuwe gegevens geëvalueerd en besloten dat een risico op farmacodynamische interactie mogelijk is. Daarom werd aan de firma's die duloxetine commercialiseren gevraagd om het risico van interactie met linezolide in de SKP's en bijsluiters te vermelden ([05.2013 - Minutes PRAC](#)).
- **Agomelatine** (in België: VALDOXAN®) en signaal van *QT-intervalverlenging*

Agomelatine is een antidepressivum gebruikt in de behandeling van majeure depressieve episoden. Tijdens routinetests om signalen op te sporen, heeft het EMA een signaal van QT-intervalverlenging geïdentificeerd. Tijdens zijn vergadering van mei 2013 heeft het PRAC deze nieuwe gegevens geëvalueerd en besloten dat er relatief beperkte bewijzen waren voor een verband tussen agomelatine en een verlenging van het QT-interval. Aangezien de verlenging van het QT-interval een mogelijk ernstige bijwerking vormt, werd aan de firma's die agomelatine commercialiseren gevraagd om een grondige cumulatieve herziening van de meldingen van QT-intervalverlenging en gerelateerde bijwerkingen te bezorgen ([05.2013 - Minutes PRAC](#)).
- **Mirtazapine** (in België: REMERGON® en "generieken") en signaal van *pancreatitis*

Een cumulatieve herziening van de gevallen van pancreatitis in associatie met mirtazapine werd door het PRAC besproken. Daaruit bleek dat deze gegevens genoeg evidentie leveren om te bevestigen dat mirtazapine pancreatitis kan veroorzaken. Daarom werd aan de firma's die mirtazapine

commercialiseren, gevraagd om pancreatitis als zeldzame bijwerking in de SKP's en bijsluiters te vermelden ([04.2013 - Minutes PRAC](#)).

- **Quetiapine** (in België: SEROQUEL® en "generieken") en *slaapapneusyndroom*
Het Nederlandse Lareb heeft twee meldingen ontvangen van slaapapneu geassocieerd met het nemen van quetiapine. Hoewel beide patiënten risicofactoren vertoonden, was de dechallenge bij alle twee positief (d.w.z. herstel of verbetering van de bijwerking na stopzetting van de behandeling). Quetiapine maakt met aripiprazol, clozapine, olanzapine, paliperidon, risperidon en sertindol deel uit van de "atypische" antipsychotica. Obstructieve slaapapneu komt voor bij 2 tot 4% van de volwassen bevolking van middelbare leeftijd. De voornaamste risicofactoren zijn overgewicht, schedel- of gezichtsmisvormingen en afwijkingen van de weke delen in de hogere luchtwegen. Andere mogelijke risicofactoren zijn erfelijkheid, roken, nasale congestie en diabetes. In vergelijking met de algemene bevolking vertonen patiënten die aan een geestesziekte lijden een hoger percentage van overgewicht, roken, glucosetolerantie stoornissen, en ook een groter risico van obstructieve slaapapneu. Ondanks deze confounders werd obstructieve slaapapneu onafhankelijk geassocieerd met het gebruik van "atypische" antipsychotica. Het zou om een klasse-effect kunnen gaan, hoewel de geneesmiddelen van de klasse van de "atypische" antipsychotica grote farmacologische verschillen vertonen ([01.11.2012 - Lareb](#)).
- **Tricyclische antidepressiva en perifere koude**
Het Nederlandse Lareb heeft 11 meldingen ontvangen van koude handen/voeten, perifere vaatvernauwingen en andere reacties geassocieerd met het gebruik van tricyclische antidepressiva (TCA's). Deze associatie is disproportioneel aanwezig voor sommige TCA's in deze databank, maar ook in de databank van de WGO (Vigibase) en het EMA (EudraVigilance). Het wordt ook beschreven in de vakliteratuur. De inhibitie van de heropname van norepinefrine door de TCA's veroorzaakt een hoge concentratie van norepinefrine in het bloed, die o.a. de perifere alfa-1 en alfa-2 receptoren stimuleert en tot een vaatvernauwing leidt. Dit zou dit verband kunnen staven. Het Lareb raadt aan om deze informatie toe te voegen in de SKP's van de TCA's ([11.2012 - Lareb](#)).
- **Methylfenidaat** (in België: CONCERTA®, RILATINE® en RILATINE MODIFIED RELEASE®) en **dexamfetamine** en *trismus*
Het verband tussen trismus (kaakkramp of kaakklem waardoor de mond niet volledig kan worden geopend) en methylfenidaat wordt ondersteund door een disproportioneel aantal meldingen in de databanken van het Lareb, van de WGO en van het EMA. Onder de gevallen die aan het Lareb werden gerapporteerd, was er één geval van positieve dechallenge met positieve rechallenge (d.w.z. het heroptreden van de bijwerking na het heropstarten van de behandeling). In de databank van de WGO is de associatie tussen trismus en dexamfetamine ook disproportioneel aanwezig. In de vakliteratuur wordt nergens vermeld dat trismus geassocieerd is met het gebruik van deze producten, maar gevallen van dystonie en dyskinesie veroorzaakt door methylfenidaat worden beschreven bij gelijktijdige behandeling met antipsychotica. Onder de gevallen die aan het Lareb werden gerapporteerd, werd geen gelijktijdige behandeling met antipsychotica gerapporteerd. Het mechanisme waardoor methylfenidaat en dexamfetamine trismus zouden veroorzaken, is niet gekend, maar een verandering in de gevoeligheid van de dopaminereceptor zou een rol kunnen spelen in geval van combinatie van centrale stimulantia en een geneesmiddel dat de dopaminereceptor blokkeert ([11.2012 - Lareb](#)).
- **Methylfenidaat** (in België: CONCERTA®, RILATINE® en RILATINE MODIFIED RELEASE®) en *epistaxis*
In juni 2012 bevatte de databank van het Lareb zeven meldingen van epistaxis die geassocieerd werden met het gebruik van methylfenidaat. Van de zeven gevallen werden drie positieve dechallenges en één positieve rechallenge gerapporteerd. De meeste patiënten zijn echter kinderen, en vermits de incidentie van epistaxis hoger is in deze leeftijdsgroep, kan leeftijd een confounding factor zijn. Dit verband wordt ook statistisch ondersteund door de databank van de WGO. Hoewel epistaxis niet vermeld wordt in de SKP van methylfenidaat, worden meerdere hematologische reacties wél vermeld. Epistaxis wordt ook vermeld in verschillende richtlijnen gebruikt in Nederland, hoewel hierin niet verwezen wordt naar case reports of studies ([11.2012 - Lareb](#)).

Infecties

- **Efavirenz** (in België: STOCRIN®, ATRIPLA®): signaal van *interactie met Ginkgo biloba*
 In de literatuur zijn er twee gevallen van interactie tussen efavirenz en Ginkgo biloba terug te vinden. Het biologisch mechanisme voor deze interactie blijft onduidelijk, alhoewel een mogelijke inductie van CYP3A4, CYP2B6 of glycoproteïne P door terpenen afkomstig uit Ginkgo biloba werd gesuggereerd, leidend tot een daling van de plasmaconcentraties van efavirenz en bijgevolg mogelijk een falen van de antiretrovirale behandeling. Het PRAC heeft besloten dat de productinformatie van efavirenz bevattende geneesmiddelen aangepast moet worden met betrekking tot deze mogelijke interactie ([13-16.05.2013 – Minutes PRAC](#)).
- **Telaprevir** (in België: INCIVO®): opvolging en behandeling van *ernstige bijwerkingen m.b.t. de huid (SCAR – Severe Cutaneous Adverse Reactions)*
 Recent zijn er na het in de handel brengen van Incivo in Japan, twee gevallen van toxische epidermale necrolyse (TEN), waaronder één geval met fatale afloop, gemeld in associatie met het gebruik van telaprevir. In tegenstelling tot TEN, zijn ernstige rash, waaronder “Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms” (DRESS) en “Stevens-Johnson Syndrome” (SJS), eerder gemeld tijdens de klinische ontwikkeling van Incivo®. Er moet rekening gehouden worden met de aanbevelingen betreffende de opvolging en behandeling van rash zoals beschreven in de SKP, waaronder onmiddellijke stopzetting van telaprevir bij het ontstaan van ernstige rash. Bovendien suggereren gegevens dat gelijktijdige behandeling met peginterferon en ribavirine kan bijdragen tot rash, waardoor deze geneesmiddelen ook mogelijk gestopt moeten worden ([08.04.2013 – DHPC](#)).
- **Terbinafine** (in België: LAMISIL® en “generieken”) en *reukveranderingen*
 Het Nederlandse Lareb heeft vijftien meldingen van reukstoornissen ontvangen, geassocieerd met het gebruik van terbinafine. Reukstoornissen worden niet vermeld in de SKP van terbinafine bevattende geneesmiddelen. In zeven gevallen leed de patiënt aan een reukstoornis zonder smaakstoornis, in acht gevallen waren beide stoornissen aanwezig. In twee gevallen herstelde de patiënt (met nasleep) na stopzetting van de behandeling met terbinafine en een patiënt was herstellende. In drie gevallen werd de behandeling met terbinafine stopgezet en is het resultaat niet gekend. In vijf gevallen werd terbinafine behandeling gestopt maar was de patiënt niet hersteld op het moment van rapportering. In de VS vermeldt de SKP al dat reukstoornissen langer kunnen optreden of zelfs permanent kunnen zijn. Reukstoornissen worden ok vermeld in de literatuur, soms met of zonder smaakstoornissen. Andere verklaringen voor reukstoornissen dan behandeling met terbinafine, zoals concomitante geneesmiddelen als confounders, zijn beperkt in de Lareb-gevallen. Gebaseerd op het bovenstaande, moet worden overwogen om reukstoornissen te vermelden in de SKP van terbinafine bevattende geneesmiddelen ([19.02.2013 – Lareb](#)).
- **Clarithromycine** (in België: BICLAR®, HELICLAR®, MACLAR®, MONOCLARIUM® en “generieken”) en *angio-oedeem*
 Het Nederlandse Lareb heeft elf meldingen ontvangen van angio-oedeem geassocieerd met het gebruik van clarithromycine. De SKP’s van clarithromycine bevattende geneesmiddelen vermelden overgevoeligheidsreacties gaande van urticaria tot anafylactische reacties, zonder vermelding van angio-oedeem in het bijzonder. Het aantal en de aard van de meldingen die het Lareb heeft ontvangen, samen met de meldingen in de databanken van de WGO en het EMA en het disproportioneel voorkomen van deze associatie in de databanken, ondersteunen een oorzakelijk verband. Bovendien zijn anafylactische reacties en andere overgevoeligheidsreacties, inclusief angio-oedeem, beschreven in de SKP’s van andere macroliden. Daarom moet worden overwogen om angio-oedeem als een aparte bijwerking te vermelden in de SKP van clarithromycine bevattende geneesmiddelen ([19.02.2013 – Lareb](#)).
- **Ceftriaxon** (in België: ROCEPHINE® en “generieken”) en *hepatitis*
 Het Nederlandse Lareb heeft drie meldingen ontvangen van hepatitis, geassocieerd met het gebruik van ceftriaxon. Hoewel toename van leverenzymen, symptomatische neerslag van ceftriaxoncalciumzout in de galblaas en reversibele cholelithiasis vermeld worden in de SKP van Rocheephine, wordt hepatitis niet als bijwerking vermeld. Latentietijden bedroegen verschillende uren tot zes dagen. In twee gevallen werd er een positieve dechallenge gemeld. In één geval waren acute dyspnoe en borstpijn, mogelijk een teken van hartfalen, confounders, in een ander geval de indicatie voor de behandeling met ceftriaxon (Lyme borreliosis). De associatie tussen ceftriaxon en hepatitis is

statistisch ondersteund door de databanken van het Lareb, het EMA en van de WGO. Gebaseerd op literatuurgegevens en het farmacologisch profiel van ceftriaxon is het zeer waarschijnlijk dat ceftriaxon geassocieerd is met cholestatische hepatitis. Dit nieuw signaal van (cholestatische) hepatitis in associatie met gebruik van ceftriaxone moet verder onderzocht worden ([19.02.2013 – Lareb](#)).

- **Clindamycine** (in België: DALACIN DALACIN C®, ZINDACLIN® en “generieken”) en *acute generaliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP)*
Het Nederlandse Lareb heeft twee goed gedocumenteerde meldingen van AGEP ontvangen met gebruik van clindamycine. Beiden waren medisch bevestigd, waarvan één door een dermatoloog. Eén van de patiënten gebruikte bovendien diltiazem tijdens het optreden van de bijwerking, wat ook sterk geassocieerd is met AGEP. Latentietijden bedroegen 12 uur tot 2 dagen na het starten van de behandeling met clindamycine, wat consistent is met geneesmiddelgeïnduceerde AGEP. Beide patiënten zijn hersteld na stopzetting van clindamycine en behandeling van AGEP. De associatie tussen clindamycine en AGEP is statisch ondersteund door de databanken van de WGO en het EMA. Bovendien zijn er verschillende gevallen van clindamycine-geassocieerde AGEP beschreven in de literatuur, wat een mogelijk oorzakelijk verband voor deze associatie versterkt ([01.11.2012 – Lareb](#)).

Immunititeit

- **Adalimumab** (in België: HUMIRA®) en signaal van *dermatomyositis*
De firma die Humira® commercialiseert, heeft bijkomende gegevens bezorgd over de gevallen van dermatomyositis en verergerde dermatomyositis, in antwoord op de PRAC-aanbeveling van november 2013. Het PRAC oordeelt dat deze gegevens voldoende zijn om een mogelijk verband tussen dit product en de verergering van dermatomyositis te ondersteunen en raadt aan om de bijsluiters en SKP's aan te passen om deze informatie te integreren ([05.2013 – Minutes PRAC](#)).
- **Fingolimod** (in België: GILENYA®) en signaal van *hemofagocytair syndroom*
Een signaal van hemofagocytair syndroom in associatie met fingolimod werd geïdentificeerd door het ANSM op basis van twee fatale gevallen. Dit is een zeldzaam en potentieel levensbedreigend syndroom dat lijkt te worden veroorzaakt door ontregeling van de cytokinesecretie en activering, en vaak geassocieerd wordt met infecties, vooral virale infecties, bij immunodeficiënte patiënten. Het PRAC was van oordeel dat dit signaal verder onderzocht moet worden, om de rol van fingolimod in het ontstaan van deze reactie te verduidelijken, en heeft de vergunninghouder gevraagd om een herziening en een analyse van alle gevallen ([31.10.2012 – Minutes PRAC](#)). Het PRAC heeft de antwoorden van de vergunninghouder geëvalueerd en beveelt aan om de SKP en de bijsluiter van het product te actualiseren, de informatie over deze bijwerking te integreren en om deze informatie via een DHPC mede te delen aan de gezondheidszorgbeoefenaars ([13.11.2013 – DHPC](#)).
- **Advies van de Hoge Gezondheidsraad over vaccinatie**
De Hoge Gezondheidsraad (HGR) heeft onlangs twee adviezen over vaccinatie gepubliceerd. Het eerste betreft de preventie en aanpak van anafylactische shock na vaccinatie van kinderen. Anafylactische shock is een gekende, maar uiterst zeldzame complicatie die kan optreden na vaccinatie. De HGR benadrukt de noodzaak om vóór elke vaccinatie systematisch na te gaan of er antecedenten van anafylactische shock te wijten aan een vorige dosis van het vaccin aanwezig zijn of een mogelijke overgevoeligheid voor de allergenen die een anafylactische shock kunnen veroorzaken. Als er geen aanwijzingen zijn van een verhoogd risico van anafylactische shock, kan er ambulant gevaccineerd worden. De HGR raadt echter aan elk kind na de vaccinatie gedurende 15 minuten onder toezicht te houden, epinefrine (adrenaline) bij de hand te hebben om zo nodig eerste hulp te kunnen verlenen, en te beschikken over een mogelijkheid om de hulpdiensten telefonisch te contacteren. Vaccinatie is gecontra-indiceerd bij patiënten met een anafylactische shock na toediening van een vorige dosis van het vaccin, en bij voorgeschiedenis van anafylactische shock op de allergenen vermeld in de publicatie. De tweede publicatie betreft de vaccinatie van immunogecompromitteerde en chronisch zieke kinderen en volwassenen. Bij patiënten met immunodpressie als gevolg van een aandoening of een immunosuppressieve behandeling, moet bij vaccinatie de verwachte doeltreffendheid worden afgewogen tegen het risico van bijwerkingen. Bij deze patiënten kan het immuunrespons op levende en niet-levende vaccins verminderd zijn. Daarenboven is er bij toediening van levende vaccins een risico van gedissemineerde infectie door het vaccinavirus. In de publicatie van de HGR worden aanbevelingen

gegevens over toediening van levende en niet-levende vaccins in een aantal specifieke situaties zoals HIV-infectie, transplantatie van vaste organen, beenmerg- of stamceltransplantatie en chronische aandoeningen met een beperkte immunosuppressie (bv. diabetes, nierinsufficiëntie) ([04.2013 – Folia Pharmacotherapeutica](#)).

- **PANDEMRIX® en narcolepsie**

Er werd een observationele studie uitgevoerd bij Britse kinderen en adolescenten. De recent verschenen resultaten [Brit Med J 2013; 346: f794] tonen een 16 maal hogere kans op narcolepsie binnen de 6 maanden na vaccinatie. De onderzoekers berekenden een verhoging van het risico met 1 geval per 52.000 tot 57.500 doses van het vaccin. Deze studie bouwt voort op eerdere observationele studies. Er bestaat immers al geruime tijd een vermoeden dat vaccinatie met PANDEMRIX®, het vaccin tegen het pandemische H1N1-influenzavirus, een rol speelt in het optreden van narcolepsie bij kinderen en adolescenten. Of het verband echter causaal is, kan niet definitief worden vastgesteld. De onderzoekers pleiten voor bijkomend onderzoek naar de eventuele rol van het adjuvans van PANDEMRIX® (AS03) in het optreden van narcolepsie. Dit vaccin werd in België o.a. gebruikt tijdens het influenzaseizoen 2009-2010. PANDEMRIX® is niet meer beschikbaar en AS03 is niet aanwezig in de influenzavaccins die momenteel in België worden gebruikt ([04.2013 – Folia Pharmacotherapeutica](#)).

- ▼ **Pirfenidon (in België: ESBRIET®): nieuwe specialiteit**

Pirfenidon is een immunosuppressivum met antifibrotische en anti-inflammatoire eigenschappen, voorgesteld voor de behandeling van lichte tot matige idiopathische pulmonaire fibrose. De voornaamste bijwerkingen van pirfenidon zijn huidrupties, fotosensibilisatiereacties, gastro-intestinale stoornissen en verhoging van de leverenzymen, evenals de bijwerkingen van immunosuppressiva in het algemeen (bv. verhoogd risico op infecties). Pirfenidon is een substraat van CYP1A2 met mogelijkheid van interacties. In een placebogecontroleerde studie leidde pirfenidon tot een lichte verbetering van de ademhalingsfunctie, maar er werd geen effect genoteerd op de verergering van de fibrose op lange termijn of op de mortaliteit. Gezien de risico-batenverhouding lijkt de plaats van pirfenidon zeer beperkt. Het gaat om een weesgeneesmiddel ([03.2013 – BCFI](#)).

- **Natalizumab (in België: TYSABRI®) en cervicale dysplasie**

Natalizumab is een immunosuppressivum waarvoor opportunistische infecties als bijwerking gekend zijn en vermeld zijn in de SKP en de bijsluiter van het product. Wat maligniteiten betreffen daarentegen, vermeldt de SKP dat er geen verschil werd waargenomen in de incidentiepercentages of in de aard van maligniteiten tussen patiënten behandeld met natalizumab en patiënten behandeld met een placebo gedurende twee jaar. Deze behandelingen moeten echter op langere termijn worden opgevolgd om een mogelijk effect van natalizumab op maligniteiten te kunnen uitsluiten. Het Nederlandse Lareb heeft drie rapporten van cervicale dysplasie geassocieerd met het gebruik van natalizumab ontvangen. Deze associatie is ook disproportioneel aanwezig in de databanken van de WGO en het EMA. Nergens wordt in de vakliteratuur een verergering van de infecties door het humaan papillomavirus (HPV) of een incidentie van cervicale dysplasie in associatie met deze behandeling vermeld. In meerdere studies wordt echter een verhoogd risico van het ontstaan van een aanhoudende HPV-infectie vermeld, die bij immunogecompromitteerde patiënten, bij gebrek aan behandeling, in enkele jaren naar cervicaal carcinoom zou kunnen evolueren. Het Lareb is dan ook van oordeel dat het om een signaal gaat en adviseert nader onderzoek van de gegevens door de vergunninghouder ([11.2012 – Lareb](#)).

Antitumorale geneesmiddelen

- **Bevacizumab (in België: AVASTIN®) en necrotiserende fasciitis**

Gevalen van necrotiserende fasciitis waarvan sommige dodelijk waren, werden gerapporteerd bij patiënten behandeld met Avastin®. Deze situatie is meestal het gevolg van complicaties bij de wondgenezing, van een gastro-intestinale perforatie of van de vorming van een fistel. Bij patiënten die een necrotiserende fasciitis ontwikkelen, moet de behandeling met AVASTIN® worden stopgezet en moet een gepaste behandeling zo spoedig mogelijk worden gestart ([15.05.2013 – DHPC](#)).

- ▼ **Vandetanib (in België: CAPRELSA®): nieuwe specialiteit**

Vandetanib is een inhibitor van meerdere tyrosinekinasen (EGFR, RET en VEGFR-2), voorgesteld voor de behandeling van niet-operabele of gemetastaseerde medullaire schildklierkanker. De bijwerkingen van vandetanib kunnen ernstig zijn, zoals verlenging van het QT-interval met risico van torsades de pointes, arteriële hypertensie, huidreacties met fotosensibilisatie, of neuropsychische stoornissen. Er moet ook rekening gehouden worden met de lange halfwaardetijd van vandetanib (ongeveer 3 weken) en met het hoge risico van interacties, vooral ter hoogte van CYP3A4 ([05.2013 – BCFI](#)).

- **▼ Tegafur, gimeracil en oteracil** (in België: TEYSUNO®): *nieuwe vaste associatie*
Deze nieuwe specialiteit wordt voorgesteld voor de behandeling van gevorderde maagkanker. Tegafur is een prodrug van fluorouracil, een antitumoraal middel van de groep van de pyrimidines; gimeracil werd toegevoegd om het metabolisme van fluorouracil te remmen; oteracil werd toegevoegd om de bijwerkingen van fluorouracil te verminderen. De bijwerkingen en interacties van deze associatie zijn vergelijkbaar met deze van fluorouracil. Het risico van ernstige palmoplantaire dysesthesie lijkt minder hoog dan met capecitabine, maar er is daarentegen een groter risico van ernstige maagklachten ([05.2013 – BCFI](#)).
- **Bevacizumab** (in België: AVASTIN®) en *signaal van anafylactische shock*
Bevacizumab is een monokonaal antilichaam gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker en dit voor de behandeling van verschillende soorten kanker. Tijdens routinetests om signalen op te sporen, heeft het EMA een signaal van anafylactische shock geïdentificeerd. Het PRAC heeft deze nieuwe gegevens tijdens zijn vergadering van mei 2013 geëvalueerd en heeft genoteerd dat in de meeste gevallen (85%) de patiënten behandeld werden voor colonkanker, rectale kanker, colorectale kanker of dikkedarmkanker. Voor andere monoklonale antilichamen werden al ernstige anafylactische reacties gemeld. Het PRAC is van oordeel dat deze informatie moet worden toegevoegd in de SKP en de bijsluiter van Avastin®. Bovendien werd aan de VHB-houder gevraagd om informatie te verschaffen over de status van de ontwikkeling van een test om anafylaxie veroorzaakt door IgE-gemedieerde overgevoeligheid te diagnosticeren ([05.2013 - Minutes PRAC](#)).
- **Rituximab** (in België: MABTHERA®) en *toxische epidermale necrolyse (TEN) en syndroom van Stevens-Johnson (SJS)*
Gevallen van ernstige huidreacties zoals TEN en SJS, en ook gevallen van ernstige bulleuze huidreacties werden zeer zelden gerapporteerd bij patiënten die aan auto-immuunziekten lijden of hematologische maligniteiten vertonen. De periode waarna de bijwerking voorkomt, varieert: soms komt de bijwerking al de dag van de toediening voor, soms pas vier maanden na de toediening. Sommige gevallen waren dodelijk. In geval van ernstige huidreacties moet de behandeling met Mabthera® snel en definitief worden gestopt ([12.04.2013 – DHPC](#)).
- **Thalidomide** (in België: THALIDOMIDE CELGENE®) en *risico van tweede primaire hematologische kankers*
Thalidomide wordt samen met melfalan en prednison gebruikt als eerste behandelingsoptie van patiënten met onbehandelde multipel myeloom van ≥ 65 jaar of van patiënten die niet in aanmerking komen voor chemotherapie in hoge doseringen. Een statistisch significante verhoging van het risico van tweede primaire hematologische kankers werd vastgesteld in een lopende studie bij patiënten met onbehandelde multipel myeloom en die een melfalan, prednison en thalidomide samen toegediend krijgen, in vergelijking met patiënten behandeld met lenalidomide en dexamethason. De verwachte baten van thalidomide en het risico op acute myeloïde leukemie en myelodysplastische syndromen moeten worden afgewogen voordat een behandeling met thalidomide kan worden gestart. De artsen moeten de patiënten voor en tijdens de behandeling nauwkeurig evalueren via de gebruikelijke kankeropsporingsmethodes en indien aangewezen een behandeling starten ([08.04.2013 – DHPC](#)).
- **Docetaxel** (in België: TAXOTERE® en “generieken”) en *signaal van ernstige en dodelijke interactie met de CYP3A4-inhibitoren (pompelmoessap en dronedarone)*
Docetaxel is een antineoplastisch geneesmiddel gebruikt bij de behandeling van borstkanker, niet-kleincellige longkanker, prostaatkanker, maagcarcinoom en kanker van de bovenste lucht- en spijsverteringswegen. Een artikel in de wetenschappelijke literatuur leidde voor het EMA tot het identificeren van een ernstige en dodelijke interactie, meer bepaald met cytochroom P4503A4-inhibitoren (CYP3A4). Deze interactie resulteerde in een hogere toxiciteit van docetaxel (neutropenie en mucositis). Het PRAC heeft de klinisch significante gevallen en goed gedocumenteerde

farmacokinetische interacties tussen docetaxel en CYP3A4-inhibitoren (pompelmoessap en dronedarone) geëvalueerd. Enerzijds worden in de SKP van Taxotere® interacties vermeld met producten die CYP3A4 induceren of inhiberen of die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, maar noch pompelmoessap, noch dronedarone worden erin vermeld. Anderzijds wordt de interactie met docetaxel niet vermeld in de SKP van Multaq®, een geneesmiddel dat dronedarone bevat en gebruikt wordt voor bepaalde types van auriculaire fibrillatie. Dit geneesmiddel is vergund in België maar werd tot nu toe niet gecommmercialiseerd. Het PRAC is van mening dat de interactie met pompelmoes (sap of fruit) moet worden vermeld in de SKP van de geneesmiddelen die docetaxel bevatten. Daarentegen moet de interactie met dronedarone niet specifiek worden vermeld, aangezien in de SKP van de geneesmiddelen op basis van docetaxel al wordt aangeraden om extra voorzichtig te zijn bij gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inductoren, -inhibitoren of substraten ([04.2013 - Minutes PRAC](#)).

- **Pazopanib** (in België: VOTRIENT®) en *hepatotoxiciteit*

Pazopanib is een tyrosinekinase-inhibitor gebruikt voor de behandeling van gevorderde niercelcarcinoom (RCC, Renal Cell Carcinoma). Pazopanib kan hepatotoxiciteit veroorzaken; daarom wordt in de SKP van Votrient® aangeraden om de serumlevertesten te controleren voordat de behandeling wordt gestart en minstens om de 4 weken tijdens de eerste vier maanden van de behandeling en op klinische indicatie. In de SKP wordt ook aangeraden om daarna een periodieke controle te voorzien. Recente studies hebben de noodzaak van vroegere en frequentere hepatische testen tijdens de eerste 9 weken van de behandeling met pazopanib geopperd. Het PRAC werd hierover geraadpleegd en heeft besloten dat de huidige gegevens inderdaad aantonen dat een intensievere levercontrole nodig is. Het PRAC is van mening dat het nuttig zou zijn om de haalbaarheid van deze intensieve monitoring en de compatibiliteit ervan met routineafspraken bij de arts te bestuderen ([04.2013 - Minutes PRAC](#)).

- ▼ **Vemurafenib** (in België: ZELBORAF®): *nieuwe specialiteit*

Vemurafenib is een proteïne-kinase-inhibitor die voorgesteld wordt voor de behandeling van bepaalde gemetastaseerde of inoperabele melanomen bij patiënten die drager zijn van de BRAF V600-mutatie. Vemurafenib heeft vele en soms ernstige bijwerkingen waaronder gewrichtspijn, ernstige huidrupties met lichtgevoeligheid, overgevoeligheidsreacties, oogstoornissen, hepatische stoornissen, verlenging van het QT-interval en verhoging van het risico op huidcarcinoom. Bovendien bestaat er een risico van farmacokinetische interacties aangezien vemurafenib een substraat van CYP3A4 en een inhibitor van P-glycoproteïne is ([04.2013 – BCFI](#)).

Vitaminen, mineralen en tonica

- **Magnesiumsulfaat: aanbeveling tegen langdurig gebruik bij vroegtijdige bevalling**

De FDA adviseert gezondheidszorgbeoefenaars om magnesiumsulfaatinjecties niet langer dan 5-7 dagen te gebruiken om vroegtijdige bevalling te stoppen. Toediening van magnesiumsulfaatinjecties aan zwangere vrouwen langer dan 5-7 dagen kan leiden tot een lage calciumspiegel en botproblemen bij het kind, inclusief osteopenie en breuken. De kortste behandelingsduur, die kan leiden tot nadelige gevolgen voor het kind, is niet gekend ([30.05.2013 – FDA](#)).

Dermatologie

- ▼ **Ciclopirox** (in België: MYCOSTEN®): *nieuwe specialiteit*

Ciclopirox is een antimycoticum van de groep van de pyridonen voorgesteld in de vorm van nagellak (Mycosten® ▼) voor de behandeling van distale onychomycosen zonder aantasting van de nagelwortel. De doeltreffendheid is vergelijkbaar met die van amorolfine; er zijn zelden bijwerkingen; meestal gaat het om lokale reacties rond de nagel. De lak wordt een keer per dag aangebracht en de behandeling duurt tussen 3 maanden (voor de onychomycosen van de vingers) en 6 maanden (voor de onychomycosen van de tenen) ([05.2013 – BCFI](#)).

Anesthesie

- ▼ **Chloorprocaïne** (in België: AMPRES®): *nieuwe specialiteit*
 Chloorprocaïne is een lokaal anestheticum van de groep van de esters gebruikt voor intrathecale verdoving. De bijwerkingen zijn vergelijkbaar met die van de andere anesthetica van de groep van de esters en zijn vooral maaglast, te lage bloeddruk, bradycardie en allergische reacties ([05.2013 – BCFI](#)).
- Scopolaminehydrobromide** (in België: SCOPOLAMINE STEROP®): *vergund als geneesmiddel*
 Scopolaminehydrobromide (syn. hyoscine hydrobromide) dat al in geprefabriceerde vorm beschikbaar was, is nu als geneesmiddel vergund (Scopolamine Sterop®). Scopolamine wordt voorgesteld in de vorm van inspuitsbare oplossing voor de behandeling van doodsreutel en als premedicatie vóór anesthesie of medisch onderzoek van de luchtwegen. De bijwerkingen, contra-indicaties en voorzorgsmaatregelen zijn die van de anticholinergische geneesmiddelen in het algemeen ([05.2013 – BCFI](#)).
- Esketamine** (in België is enkel het racemisch mengsel, ketamine, vergund: KETALAR®) en *hepatotoxiciteit*
 In februari 2013 bevatte de databank van het Nederlandse Lareb vier rapporten van hepatotoxiciteit in associatie met het gebruik van esketamine (S(+)-ketamine). De databank van de WGO bevat slechts één melding van hepatische reacties met dit geneesmiddel. Meerdere gevallen van leverstoornissen worden echter in deze databank geregistreerd, alsook in de databank van het EMA voor ketamine (S(+)-ketamine en R(-)-ketamine); sommige van deze gevallen zijn disproportioneel aanwezig. Hepatische bijwerkingen worden ook beschreven in de vakliteratuur, zowel voor ketamine als voor esketamine. Wat de gevallen van het Lareb betreffen, gaat het uitsluitend om gevallen die werden gerapporteerd in het kader van een off-labelgebruik van esketamine (behandeling van chronische pijn). Hoewel de concomitante medicatie een confounder blijft, is het mogelijk dat het om een nieuw signaal gaat en zou de firma moeten overwegen om een grondiger onderzoek uit te voeren ([02.2013 – Lareb](#)).

Diverse geneesmiddelen

- Hydroxyethylzetmeel** bevattende oplossingen voor infusie (in België: HAES-STERIL®, PLASMAVOLUME®, TETRASPAN®, VENOHES®, VOLUVYTE®, VOLUVEN®): *aanbeveling tot schorsing*
 Het PRAC bevestigt, volgend op de herziening van de beschikbare gegevens, dat de baten van hydroxyethylzetmeel (hydroxyethyl starch HES) bevattende oplossingen voor infusie niet langer opwegen tegen de risico's en beveelt daarom de schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen van deze geneesmiddelen aan. De herziening van HES bevattende oplossingen voor infusie werd geïnitieerd door het Duitse geneesmiddelenagentschap (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: BfArM), als gevolg van 3 recente studies waarbij HES vergeleken werd met andere types van volume-expanders, de zogenoemde kristalloïden, bij ernstig zieke patiënten. Deze studies toonden aan dat patiënten met ernstige sepsis, die behandeld werden met HES, een groter risico liepen om nierfalen, dat een dialysebehandeling vraagt, te ontwikkelen. Twee van deze studies hebben ook aangetoond dat de met HES behandelde patiënten een groter risico liepen om te overlijden. Het PRAC nam ook in overweging dat de beschikbare gegevens enkel een beperkt voordeel van HES aantoonde bij hypovolemie, wat het gebruik, de gekende risico's in overweging nemend, niet rechtvaardigt. Deze schorsing moet van toepassing blijven tenzij de vergunninghouder overtuigende gegevens kan bezorgen, waarin een groep patiënten wordt geïdentificeerd voor wie de baten opwegen tegen de risico's. De aanbeveling van het PRAC zal overwogen worden door de CMDh ([18.06.2013 – fagg](#)).
- Aqueous cream BP /crème op waterbasis en huidirritatie vnl. bij kinderen met eczema*
 Dit type van crème kan lokale huidreacties veroorzaken, zoals een prikkelend, branderig gevoel, jeuk en roodheid wanneer het als emolliëns wordt gebruikt, voornamelijk bij kinderen met eczema. De gemelde reacties, die meestal niet ernstig zijn, treden vaak op binnen 20 minuten na gebruik maar kunnen ook later optreden. Deze reacties kunnen te wijten zijn aan de aanwezigheid van natriumlaurylsulfaat, of andere bestanddelen. Indien een patiënt tekenen vertoont van huidirritatie door gebruik van dit type van crème, moet de behandeling stopgezet worden en moet een alternatief emolliëns geprobeerd worden dat geen natriumlaurylsulfaat bevat ([03.2013 – MHRA](#)).

- [Nieuwe bewustmakingscampagne: geneesmiddelen en kinderen](#)
Het fagg stelt enkele adviezen voor om te helpen bij een goed gebruik van geneesmiddelen bij kinderen in geval van koorts, hoest en verkoudheid, en oprispingen ([fagg](#)).

Materiovigilantie

- [Preliminair advies van het 'Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks' \(SCENIHR\) betreffende "Poly Implant Prothèse" \(PIP\) borstimplantaten](#)
De Europese Commissie heeft de preliminaire opinie van het SCENIHR betreffende de PIP implantaten op basis van siliconen gepubliceerd. Deze opinie is publiek gemaakt en zal beschikbaar blijven tot 3 januari 2014 ([08.11.2013 -fagg](#)).