

Farmacovigilantie

“Actieve geneesmiddelenbewaking”

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

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

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

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

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

In de vig-news wordt voortaan ook het ▼ symbool (met hyperlink) gebruikt wanneer er een RMA-dossier beschikbaar is voor een geneesmiddel dat wordt vernoemd, zelfs als dat dossier niet direct gerelateerd is aan het onderwerp dat wordt besproken. Wanneer een RMA-dossier beschikbaar is voor meerdere specialiteiten met dezelfde actieve stof, wordt slechts één ▼ symbool aangebracht.

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

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

Farmacovigilantie

“Actieve geneesmiddelenbewaking”

Selectie van recente berichten in het kader van de geneesmiddelenbewaking

Cardiovasculair stelsel

- **Olmesartan** (BE: BELSAR®, OLMETEC®, en in de combinaties BELSAR PLUS®, OLMETEC PLUS®, FORZATEN®, SEVIKAR®, FORZATEN/HCT®, SEVIKAR/HCT®): herhaling van het risico van *ernstige enteropathie*

Bloed en stolling

- **Rivaroxaban** ▼ (BE: XARELTO®) en *leverschade*

Gastro-intestinaal stelsel

- **Dexlansoprazol**, **esomeprazol** (BE: NEXIAM® en “generieken”), **lansoprazol** (BE: DAKAR® en “generieken”), **omeprazol** (BE: LOSEC® en “generieken”), **pantoprazol** (BE: PANTOMED® en “generieken”), **rabeprazol** (BE: PARIET®) en *subacute cutane lupus erythematosus*

Ademhalingsstelsel

- Antitussiva met **codeïne**: nieuwe maatregelen
- **Noscapine** (BE: NOSCAFLEX®, NOSCAFLEX EXPECTORANS®, NOSCA MEREPRINE®) en *angio-oedeem*
- **Inhalatiecorticosteroiden**: start van een herziening

Hormonaal stelsel

- ▼**Canagliflozine** (BE: INVOKANA®): nieuwe informatie over het risico van *botbreuken* en *verminderde botmineraaldichtheid*
- ▼**Canagliflozine** en **metformine** (BE: VOKANAMET®): nieuwe specialiteit
- ▼**Gliflozine** (BE: **canagliflozine**: INVOKANA® en **empagliflozine**: JARDIANCE®, **dapagliflozine** wordt niet gecommmercialiseerd in België) en *diabetische ketoacidose*
- **DPP-4-inhibitoren (gliptinen)** (BE: ▼**alogliptine**: VIPIDIA® en VIPDOMET® in associatie met metformine; ▼**linagliptine**: TRAJENTA® en JENTADUETO® in associatie met metformine; **saxagliptine**: ONGLYZA® en KOMBOGLYZE® in associatie met metformine; **sitagliptine**: JANUVIA® en JANUMET® in associatie met metformine en **vildagliptine**: GALVUS® en EUCREAS® in associatie met metformine) en *artralgie*
- **Repaglinide** (BE: NOVONORM® en “generieken”) en **clopidogrel** (BE: PLAVIX® en “generieken”): interactie die kan leiden tot *hypoglycemie*
- **Methylprednisolon** intraveneus toegediend (BE: SOLU-MEDROL®) en *leverschade*
- ▼**Albiglutide**(BE: EPERZAN®): nieuwe specialiteit

Urogenitaal stelsel

- ▼**Mirabegron**(BE: BETMIGA®): nieuwe aanbevelingen over het risico van *verhoogde bloeddruk*

Pijn en koorts

- **Tramadol** (BE: CONTRAMAL®, DOLZAM®, TRADONAL®, TRAMIUM® en “generieken”) en *anorgasmie*
- **Paracetamol**: behoud van de plaats van paracetamol als eerstekeuze-analgeticum en -antipyreticum

Osteoarticulaire aandoeningen

- Bisfosfonaten▼ en *osteonecrose van de uitwendige gehoorgang*
- **Febuxostat** (BE: ADENURIC®) en *agranulocytose*
- **Leflunomide**▼ (BE: ARAVA® en “generieken”) en *colitis*
- Hoge doses **ibuprofen** en *cardiovasculair risico*

Zenuwstelsel

- **Galantamine** (BE: REMINYL® en “generieken”) en *ernstige huidreacties*: nieuwe waarschuwingen
- **Donepezil** (BE: ARICEPT® en “generieken”) en *rhabdomyolyse*
- ▼**Valproaat**▼ (BE: CONVULEX®, DEPAKINE® en “generieken”) en risico bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd: terbeschikkingstelling van educatief materiaal
- Triptanen (selectieve serotonerge vasoconstrictoren) en *reactivatie van pijn*
- **Lamotrigine** (BE: LAMICTAL®, LAMBIPOL® en “generieken”) en *alopecia*
- **Azathioprine** (BE: IMURAN® en “generieken”) en *fotosensibiliteitsreacties*
- **Interferon α -2a** (BE: ROFERON A®), **Interferon α -2b** (BE: IntronA®), **Interferon β -1a** (BE: AVONEX®, REBIF®), **Interferon β -1b** (BE: BETAFERON®), **Peginterferon α -2a** (BE: PEGASYS®), **Peginterferon α -2b** (BE: PEGINTRON®), **Peginterferon β -1a** (BE: PLEGRIDY®): signaal van *pulmonale arteriële hypertensie (PAH)*
- ▼**Rhodolia rosea** (BE: RODIZEN®): nieuwe specialiteit
- **Aripiprazol** ▼ (BE: ABILIFY®) en *agressiviteit*

Infecties

- ▼**Daclatasvir** (BE: DAKLINZA®), ▼**sofosbuvir** (BE: SOVALDI®) en ▼**sofosbuvir, ledipasvir** (HARVONI®, niet gecommmercialiseerd in BE) en *aritmie*
- Interactie tussen breed spectrum antibiotica en gecombineerde orale contraceptiva (COC's): update

Immuniteit

- Vaccins tegen **humaan papillomavirus (HPV)** (BE: CERVARIX®, GARDASIL®): betere karakterisering van het veiligheidsprofiel door het EMA
- ▼**Peginterferon bèta 1a** (BE: PLEGRIDY®): nieuwe specialiteit
- Tetravalente vaccins tegen **influenza** (▼ **α -RIX-TETRA®** en ▼**FLUENZ TETRA®**): nieuwe vaccins
- Vaccins tegen **rotavirus** (BE: ROTARIX®, ROTATEQ®): reactie van de Belgische Hoge Gezondheidsraad (HGR) op de beslissing in Frankrijk om de veralgemeende vaccinatie van zuigelingen tegen rotavirus stop te zetten
- ▼**Anakinra** (BE: KINERET®): aanwezigheid van vast materiaal dat zichtbaar is op het oppervlak van de naald
- **Mycofenolaat** (BE: MYFORTIC®, CELLCEPT® en “generieken”): risico van *spontane abortus* en *misvorming* bij blootstelling tijdens de zwangerschap
- **Natalizumab** (BE: TYSABRI®): start van een herziening
- **Natalizumab** (BE: TYSABRI®): signaal van *anemie* en *hemolytische anemie*
- **Fingolimod** ▼ (BE: GILENYA®) en *progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)*

Antitumorale geneesmiddelen

- ▼**Ibrutinib** (BE: IMBRUVICA®): nieuwe specialiteit
- **Sorafenib** (BE: NEXAVAR®) en *schildklierdysfunctie*
- ▼**Trabectedine** (BE: YONDELIS®) en *capillaire-lek-syndroom*
- ▼**Pomalidomide** ▼ (BE: IMNOVID®): nieuw belangrijke aanbevelingen ter minimalisatie van het risico van ernstige *levertoxiciteit*, *interstitiële longziekte* en *hartfalen*
- ▼**Radium-223-dichloride** (BE: XOFIGO®) : verandering van het NIST-standaardreferentiemateriaal

Dermatologie

- ▼ **Ingenol mebutaat** (BE: PICATO®) en *ernstige bijwerkingen*
 - **Isotretinoïne** ▼ (BE: ROACCUTANE® en “generieken”) en *erectiele disfunctie*
-

Oftalmologie

- ▼ **Nepafenac** (BE: NEVANAC®): nieuwe specialiteit
 - **Latanoprost** (BE: XALATAN® en “generieken”): toename van het aantal meldingen van *oogaandoeningen* sinds de verandering van de samenstelling
-

Anesthesie

- **Sevofluraan** (niet gecommmercialiseerd in België): *zeer trage hartslag bij kinderen met het syndroom van Down*
-

Diagnostica

- **Zwavelhexafluoride** ▼ (BE: SONOVUE®): update van de voorlichtingsbrochure en herziening van de contra-indicaties, waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen
-

Diverse geneesmiddelen

- **Vermageringsproducten**: waarschuwingen

Afkortingen

ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (bevoegde geneesmiddelenautoriteit van Frankrijk)
ARB: Angiotensin II Receptor Antagonists/Blocker (angiotensine-II-receptorantagonisten)
BCFI: Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie, vzw
BE: Gecommercialiseerd in België
BfArM: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (bevoegde geneesmiddelenautoriteit van Duitsland)
BTK: Bruton's Tyrosinekinase
CMDh: Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human
COC's: Combined Oral Contraceptives - gecombineerde orale contraceptiva
COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease - chronisch obstructief longlijden
CRPS: Complex Regionaal PijnSyndroom
CYP: Cytochroom P450
DHPC: Direct Healthcare Professional Communication
DILI: Drug-Induced Liver Injury
DMARD: Disease Modifying AntiRheumatic Drug
DPP-4: Dipeptidyl Peptidase-4
EMA: European Medicines Agency
EU: Europese Unie
fagg: federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (bevoegde geneesmiddelenautoriteit in België)
FDA: Food and Drug Administration van de Verenigde Staten
GLP: Glucagon-Like Peptide
HCSP: Haut Conseil de Santé Publique (wetenschappelijk adviesorgaan, te vergelijken met de Hoge Gezondheidsraad in België)
HGR: Hoge Gezondheidsraad
HPV: Humaan Papillomavirus
JCV: John Cunningham Virus
Lareb: Nederlands bijwerkingencentrum
MNS: Maligne NeurolepticaSyndroom
NOAC: Nieuwe Orale Anticoagulantia
NSAID: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug - Niet-Steroidale Anti-Inflammatoire geneesmiddelen
PAH: Pulmonale Arteriële Hypertensie
PLD: Pegylated Liposomal Doxorubicin
PML: Progressieve Multifocale Leuko-encefalopathie
POTS: Posturaal Orthostatisch TachycardieSyndroom
PPI: Proton Pump Inhibitor (protonpompremmer)
PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR: Periodic Safety Update Report
RMA: Risk Management Activities
RMP: Risk Management Plan
SCLE: Subacute Cutane Lupus Erythematosus
SKP: Samenvatting van de Kenmerken van het Product
VHB: Vergunning voor het in de Handel Brengen
VS: Verenigde Staten
WGO: Wereldgezondheidsorganisatie

▼: "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-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 halfjaarlijkse 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 © 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

- **Olmesartan** (in België: BELSAR®, OLMETEC®, en in de combinaties BELSAR PLUS®, OLMETEC PLUS®, FORZATEN®, SEVIKAR®, FORZATEN/HCT®, SEVIKAR/HCT®): herhaling van het risico van *ernstige enteropathie*

Olmesartan behoort tot de familie van de angiotensine-II-receptorantagonisten (ARB, Angiotensin II Receptor Antagonists/Blocker, of sartanen) en is geïndiceerd voor de behandeling van essentiële hypertensie, alleen of in combinatie met andere antihypertensiva. Er is een risico van ernstige enteropathie door het gebruik van olmesartan in de vorm van ernstige chronische diarree, die soms heel plots kan optreden, met gewichtsverlies dat kan leiden tot een langdurige hospitalisatie. Er kunnen ook andere tekenen of complicaties optreden, zoals braken, dehydratie met functioneel nierfalen, hypokaliëmie of zelfs metabole acidose. De enteropathie kan verscheidene maanden tot jaren na het opstarten van de behandeling optreden, wat de diagnose bijzonder moeilijk maakt. In een [Folia](#) van het BCFI werd reeds over dit onderwerp bericht, evenals in de [vig-news van januari 2015](#).

In Frankrijk publiceerde het ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), de bevoegde geneesmiddelenautoriteit in Frankrijk, een rapport waaruit blijkt dat ondanks diverse voorlichtingsacties, farmacovigilantiegegevens uitwijzen dat het aantal gemelde gevallen van ernstige enteropathie geassocieerd met olmesartan hoog blijft in Frankrijk en dat de laattijdige diagnose blijft aanhouden. Gezondheidszorgbeoefenaars werden nogmaals gewezen op de tekenen die kunnen wijzen op enteropathie bij patiënten behandeld met een specialiteit op basis van olmesartan en op de noodzaak om de behandeling met olmesartan te staken bij elk zinvol teken van een enteropathie ([21.07.2015 - ANSM](#)). Om meer informatie te verzamelen over deze bijwerking, is het belangrijk om de gevallen van enteropathie door olmesartan te melden. Ter informatie: in België werden 12 gevallen van gastro-intestinale aandoeningen die verband houden met het gebruik van olmesartan gemeld; 3 gevallen werden gemeld vóór de publicatie van het BCFI en 9 gevallen erna.

Bloed en stolling

- **Rivaroxaban** ▼ (in België: XARELTO®) en *leverschade*

Hoewel een systematische evaluatie en een meta-analyse van gecontroleerde, gerandomiseerde fase III studies omtrent het risico van leverschade geïnduceerd door geneesmiddelen (DILI, Drug-induced liver injury) onder de nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's), waaronder rivaroxaban, hebben vastgesteld dat deze klasse van geneesmiddelen geen verhoogd risico van DILI inhouden in vergelijking met de controlegroepen, heeft Health Canada 16 gevallen van leverschade geïdentificeerd die vermoedelijk te wijten zijn aan het gebruik van rivaroxaban. De verscheidenheid in doseringen, latentieperiodes en anatomo-pathologische profielen sluit echter de mogelijkheid niet uit dat deze gevallen idiosyncratisch zijn. In de literatuur wordt een verscheidenheid van risicofactoren voor DILI gerelateerd aan patiënten en geneesmiddelen vermeld. Er is weinig bewijs ter ondersteuning van de rol van de patiëntgebonden risicofactoren (bij voorbeeld: geslacht, leeftijd en comorbiditeit). In het geval van specifieke geneesmiddelen kan genetische aanleg een rol spelen, en kunnen de dosering, de lipofiliteit van het geneesmiddel alsook het belang van het metabolisme risicofactoren vormen. Uit de huidige wetenschappelijke literatuur blijkt dat rivaroxaban matig lipofiel is en dat ongeveer twee derde van de toegediende dosis in de lever door cytochroom-P450-enzymen en door mechanismen los van cytochroom wordt gemetaboliseerd. Tegen 30 september 2014 had Health Canada 61 meldingen van hepatische bijwerkingen in verband met rivaroxaban ontvangen. In de meeste meldingen ontbrak echter belangrijke informatie. Vooral door dit gebrek aan details was het niet mogelijk om de andere mogelijke oorzaken van leverschade (virale of auto-immune hepatitis, leverischemie, enz.) uit te sluiten. In de meeste Canadese gevallen was het dan ook niet mogelijk om een oorzakelijk verband

vast te stellen tussen rivaroxaban en leverschade. Health Canada blijft het potentiële risico van leverschade geassocieerd met het gebruik van rivaroxaban opvolgen ([08.2015 - Health Canada](#)). Er dient te worden opgemerkt dat in België, afwijking van de leverfunctie wordt vermeld als bijwerking in de bijsluiter en in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP).

Gastro-intestinaal stelsel

- **Dexlansoprazol** (niet gecommmercialiseerd in België), **esomeprazol** (in België: NEXIAM® en “generieken”), **lansoprazol** (in België: DAKAR® en “generieken”), **omeprazol** (in België: LOSEC® en “generieken”), **pantoprazol** (in België: PANTOMED® en “generieken”), **rabeprazol** (in België: PARIET®) en *subacute cutane lupus erythematosus*

Het PRAC van het EMA is van mening dat er voldoende bewijs is om aan te geven dat subacute cutane lupus erythematosus (SCLE) waarschijnlijk een klasse-effect is van protonpompremmers (PPI's, Proton pump inhibitors). Het PRAC heeft de relevante gegevens voor de volledige klasse van PPI's onderzocht, waaronder ook gevallen met een “positieve rechallenge” (heroptreden van de bijwerking na een positieve dechallenge – d.i. een herstel of verbetering van de bijwerking na stopzetting van de behandeling met het geneesmiddel); het PRAC onderzocht ook gegevens uit de gepubliceerde literatuur en hield rekening met de waarschijnlijkheid van onderrapportering aangezien fotosensibiliteit een bekende bijwerking van PPI's is. Bij SCLE zijn de letsels zichtbaar op de zonblootgestelde zones en gaan deze meestal gepaard met artralgie ([06-09.07.2015 – PRAC](#)).

Ademhalingsstelsel

- **Antitussiva met codeïne: nieuwe maatregelen**

Na een eerder onderzoek over het gebruik van codeïne om pijn bij kinderen te verlichten ([05.12.2013 - vignews](#)), dat had geleid tot de invoering van verschillende beperkingen om een zo veilig mogelijk gebruik van dit geneesmiddel te waarborgen, werd vastgesteld dat soortgelijke voorwaarden kunnen worden verbonden aan het gebruik van codeïne voor de behandeling van hoest en verkoudheid bij kinderen; dit rechtvaardigde de opstart van een tweede onderzoek op Europees niveau door het PRAC. De effecten van codeïne zijn te wijten aan de metabolisering in morfine. Sommige mensen zetten codeïne sneller dan normaal in morfine om (de “ultra-snelle metaboliseerders”), waardoor hoge morfinespiegels in het bloed ontstaan die kunnen leiden tot ernstige bijwerkingen, zoals ademhalingsmoeilijkheden. Hoewel de bijwerkingen geïnduceerd door morfine kunnen optreden bij patiënten van elke leeftijd, is de wijze van omzetting van codeïne in morfine bij kinderen jonger dan 12 jaar meer variabel en onvoorspelbaar, wat deze populatie bijzonder kwetsbaar maakt voor deze bijwerkingen. Bovendien kunnen kinderen die reeds ademhalingsproblemen hebben, gevoeliger zijn voor respiratoire effecten als gevolg van codeïne. Het PRAC merkte ook op dat hoest en verkoudheid ziekten zijn die over het algemeen spontaan oplossen en de bewijzen van de effectiviteit van codeïne om hoest bij kinderen te behandelen beperkt zijn. De maatregelen van het PRAC om deze risico's te beperken, werden bij consensus aangenomen door de Coördinatiegroep voor de procedure van wederzijdse erkenning en de gedecentraliseerde procedure - geneesmiddelen voor humaan gebruik (CMDh, Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human) en zullen direct worden toegepast door de lidstaten waarin deze geneesmiddelen vergund zijn, volgens een overeengekomen tijdschema. Codeïne wordt voortaan gecontra-indiceerd voor de behandeling van hoest en verkoudheid bij kinderen jonger dan 12 jaar en wordt niet aanbevolen bij kinderen en adolescenten tussen 12 en 18 jaar met ademhalingsproblemen. Naast de nieuwe maatregelen voor kinderen wordt codeïne ook gecontra-indiceerd bij “ultra-snelle metaboliseerders” en moeders die borstvoeding geven, omdat codeïne via de moedermelk kan worden uitgescheiden en schadelijk kan zijn voor de baby. De beperkingen in het kader van het gebruik van codeïne om hoest en verkoudheid te behandelen, komen grotendeels overeen met de eerdere aanbevelingen omtrent het gebruik van codeïne als pijnstiller ([03.06.2015 – fagg](#)).

- **Noscapine** (in België: Noscafex®, Noscafex EXPECTORANS®, NOSCA MEREPRINE®) en *angio-oedeem*

Het Nederlands Bijwerkingencentrum, het Lareb, heeft 10 meldingen van angio-oedeem of symptomen geassocieerd met angio-oedeem ontvangen na gebruik van noscapine. Deze associatie is

disproportioneel aanwezig in de databanken van het Lareb en van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) (behalve voor gezichtsoedeem). In de SKP van geneesmiddelen die noscapine bevatten en in de literatuur wordt angio-oedeem niet vermeld als bijwerking van noscapine. Maar, de vaststelling dat noscapine het vrijkomen van histamine kan stimuleren en het feit dat dit een belangrijke rol speelt in de pathofysiologie van angio-oedeem zouden een oorzakelijk verband tussen deze bijwerking en noscapine kunnen ondersteunen. Het is echter belangrijk op te merken dat voor de gemelde gevallen, de responstijden echter relatief lang waren (tot 4 dagen) en dat comedatie in twee gevallen ook kon worden verdacht ([15.05.2015 – Lareb](#)).

- **Inhalatiecorticosteroiden: start van herziening**

Het EMA is op verzoek van de Europese Commissie gestart met een herziening van alle beschikbare gegevens over het risico van pneumonie geassocieerd met inhalatiecorticosteroiden-bevattende geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van chronisch obstructief longlijden (COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease). Het risico van pneumonie met deze geneesmiddelen is gekend en werd voor het eerst geïdentificeerd in 2007 in een studie met patiënten die behandeld werden met het inhalatiecorticosteroïde fluticason. Sindsdien hebben nieuwe studies van individuele inhalatiecorticosteroiden en gecombineerde studieresultaten (meta-analyses) van de klasse van inhalatiecorticosteroiden aanvullende gegevens verstrekt over dit risico. Het werd dan ook noodzakelijk geacht om een grondige herziening uit te voeren om dit risico verder te karakteriseren. Er zal worden onderzocht of het nodig is om het huidige voorschrijfadvis binnen de EU voor inhalatiecorticosteroiden gebruikt in het kader van de behandeling van COPD al dan niet te updaten ([12.05.2015 – fagg](#)).

Hormonaal stelsel

- **▼Canagliflozine (in België: INVOKANA®): nieuwe informatie over het risico van *botbreuken en verminderde botmineraaldichtheid***

Canagliflozine is een remmer van de natrium-glucose-cotransporter 2 ter hoogte van de nieren en behoort tot een nieuwe klasse van orale antidiabetica: de gliflozinen. Canagliflozine is geïndiceerd bij patiënten met type 2-diabetes, als monotherapie of in combinatie met andere orale antidiabetica of met insuline. De belangrijkste bijwerkingen van canagliflozine zijn urineweginfecties, vulvovaginale candidiasis, gastro-intestinale stoornissen, polyurie met risico van dehydratie en hypotensie, wat tot voorzichtigheid noopt vooral bij ouderen. Er bestaat bovendien een risico van botbreuken, dat reeds vermeld wordt in de SKP en in de bijsluiters van INVOKANA®. Het Amerikaanse voedsel- en geneesmiddelenagentschap, de FDA (Food and Drug Administration), heeft de informatie over deze bijwerking bijgewerkt. Uit verschillende klinische studies blijkt dat aanvullende gegevens het verhoogde risico van botbreuken met canagliflozine in vergelijking met een placebobehandeling bevestigen. Reeds 12 weken na aanvang van de behandeling met canagliflozine kunnen er breuken optreden. De FDA heeft in de bijsluiters van geneesmiddelen met canagliflozine ook nieuwe informatie toegevoegd over het risico van verminderde botdichtheid; dat risico wordt met name waargenomen ter hoogte van de heup en de onderrug. Het risico gerelateerd aan de andere geneesmiddelen uit de klasse van de gliflozinen wordt momenteel geëvalueerd ([10.09.2015 – FDA](#)).

- **▼Canagliflozine en metformine (in België: VOKANAMET®): nieuwe specialiteit**

VOKANAMET® is een vaste associatie van canagliflozine en metformine. De ongewenste effecten zijn deze van de bestanddelen, en voorzichtigheid is vooral geboden bij patiënten met verminderde nierfunctie gezien het risico van renale stoornissen en ketoacidose (zie hieronder) . Het voordeel van een dergelijke vaste associatie in termen van therapietrouw moet afgewogen worden tegenover de meer beperkte mogelijkheden van dosisaanpassing ([11.09.2015 – CBIP](#)).

- **▼Gliflozinen (in België: **canagliflozine**: INVOKANA® en **empagliflozine**: JARDIANCE®, **dapagliflozine** wordt niet gecommmercialiseerd in België) en *diabetische ketoacidose***

Het PRAC is begonnen met een herziening van de gliflozinen naar aanleiding van een honderdtal meldingen van ketoacidose bij patiënten behandeld met een gliflozine, die sinds hun commercialisering zijn gemeld in de EU ([19.06.2015 – BCFI](#), [05-08.10.2015 – PRAC](#), [07.2015 - DHPC](#)). Empagliflozine (JARDIANCE®) is een specialiteit die recent in België in de handel werd gebracht ([02.07.2015 – BCFI](#)).

- DPP-4-inhibitoren (gliptinen) (in België: ▼**alogliptine**: VIPIDIA® en VIPDOMET® in associatie met metformine, ▼**inagliptine**: TRAJENTA® en JENTADUETO® in associatie met metformine, **saxagliptine**: ONGLYZA® en KOMBOGLYZE® in associatie met metformine, **sitagliptine**: JANUVIA® en JANUMET® in associatie met metformine en **vildagliptine**: GALVUS® en EUCREAS® in associatie met metformine) en *gewrichtspijn*
 In de Verenigde Staten (VS) heeft de FDA een waarschuwing gepubliceerd in verband met een risico van soms ernstige gewrichtspijn met antidiabetica van de klasse van de DPP-4-inhibitoren (syn. gliptinen). Deze waarschuwing kwam er naar aanleiding van de melding van meerdere gevallen van ernstige gewrichtspijn, optredend binnen een periode van één dag tot meerdere jaren na het starten van een behandeling met een DPP-4-inhibitor. In de meeste gevallen verdween de gewrichtspijn na stopzetting van de behandeling. Bij diabetici behandeld met een DPP-4-inhibitor dient dus, in geval van optreden van gewrichtspijn, deze behandeling beschouwd te worden als mogelijke oorzaak, en moet het stoppen van de behandeling overwogen worden. Er wordt echter aan de patiënten aangeraden de behandeling niet te stoppen zonder medisch advies. Het is belangrijk vermoedens van bijwerkingen te melden aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking. Dit kan bij voorkeur online gebeuren via de website www.geleefiche.be of via de papieren gele fiche ([10.09.2015 – BCFI](#)).
- Repaglinide** (in België: NOVONORM® en “generieken”) en **clopidogrel** (in België: PLAVIX® en “generieken”): *interactie die kan leiden tot hypoglykemie*
 Repaglinide is een oraal antidiabeticum gebruikt voor de behandeling van type 2-diabetes. Clopidogrel is een bloedplaatjesaggregatieremmer. De Canadese autoriteiten hebben besloten dat concomitant gebruik van repaglinide en clopidogrel moet worden gecontra-indiceerd, omdat de gelijktijdige toediening van repaglinide en clopidogrel (een CYP2C8-remmer) kan leiden tot een significatieve daling van de glycemie te wijten aan de interactie van beide geneesmiddelen. Inderdaad, in een studie bij gezonde vrijwilligers zorgde de gelijktijdige toediening van clopidogrel (300 mg op dag 1, daarna 75 mg per dag gedurende 2 achtereenvolgende dagen) en repaglinide (een enkelvoudige dosis van 0,25 mg op dag 1 en dag 3) voor een vermenigvuldiging van de systemische blootstelling aan repaglinide met 5,1 en 3,9 op respectievelijk dag 1 en 3. Bij de gezonde vrijwilligers werd op dag 1 en dag 3 een hypoglycemie waargenomen (resp. 3,3 mmol/l en 3,9 mmol/l) ([31.07.2015 – Health Canada](#)).
- Methylprednisolon** intraveneus toegediend (in België: SOLU-MEDROL®) en *leverschade*
 Canadese gezondheidsautoriteiten onderzochten de veiligheid van methylprednisolon na de detectie van 28 gevallen van leverschade geassocieerd met de intraveneuze toediening van methylprednisolon, gepubliceerd op internationale schaal. Health Canada concludeerde dat er een verband bestaat tussen intraveneus toegediende methylprednisolon en leverschade, waarbij de bijwerking op variabele tijden optrad ([18.06.2015 - Health Canada](#)). Momenteel wordt in de Belgische SKP en bijsluiter van Solu-Medrol® melding gemaakt van een matige en voorbijgaande verhoging van bepaalde leverenzymen maar zonder klinische gevolgen.
- ▼**Albiglutide** (in België: EPERZAN®): *nieuwe specialiteit*
 Albiglutide is, zoals exenatide, liraglutide en lixisenatide, een glucagon-like peptide-1-analoog of GLP-1-analoog (incretinomimeticum). Deze nieuwe GLP-1-analoog heeft een werkingsduur van één week en wordt voorgesteld als monotherapie (dit in tegenstelling tot de andere analogen) of in associatie met andere antidiabetica bij de behandeling van type 2-diabetes ([09.04.2015 – BCFI](#)).

Urogenitaal stelsel

- ▼**Mirabegron** (in België: BETMIGA®): *nieuwe aanbevelingen over het risico van verhoogde bloeddruk*
 Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([07.09.2015 - DHPC](#)).

Pijn en koorts

- Tramadol** (in België: CONTRAMAL®, DOLZAM®, TRADONAL®, TRAMIUM® en “generieken”) en *anorgasmie*

Het Lareb heeft 7 meldingen ontvangen van anorgasmie geassocieerd met het gebruik van tramadol. In twee van deze gevallen werd een "positieve dechallenge" beschreven (verbetering of verdwijning van de bijwerking na het stoppen of verminderen van de dosis tramadol) en in één geval een "positieve rechallenge" (heroptreden van de bijwerking na een positieve dechallenge). Hoewel deze associatie niet wordt ondersteund door de in de literatuur beschreven studies, wordt ze ondersteund door een mogelijk farmacologisch mechanisme en is ze significant disproportioneel aanwezig in de databanken van het Lareb en EudraVigilance. Het off-label gebruik van tramadol (dat wil zeggen niet vermeld in de goedgekeurde indicaties van de SKP) als behandeling van een tegengestelde aandoening zoals vroegtijdige ejaculatie, suggereert bovendien dat dit product een rol kan spelen in het optreden van anorgasmie ([15.05.2015 – Lareb](#)).

- **Paracetamol: behoud van de plaats van paracetamol als eerstekeuze-analgeticum en -antipyreticum**
Op 2 maart 2015 verscheen een systematisch overzicht van observationele studies naar de bijwerkingen van paracetamol. De auteurs van de studie rapporteren voor paracetamol een dosisafhankelijke toename van totale mortaliteit en van ernstige cardiovasculaire, gastro-intestinale en renale bijwerkingen. Kritische interpretatie van de resultaten laat evenwel niet toe te besluiten dat er een oorzakelijk verband bestaat tussen paracetamol en de verschillende beschreven bijwerkingen. De voornaamste beperkingen van deze literatuurstudie zijn het beperkte aantal ingesloten studies en de geringe kwaliteit van de ingesloten studies, met sterk vermoeden van bias en verstoring van variabelen (bijvoorbeeld, afwezigheid van informatie betreffende comorbiditeit en comedicaatie). Zo kan in de studie die een verhoogde mortaliteit toonde, het verband tussen paracetamol en mortaliteit eerder verklaard worden door de aandoening of symptomen waarvoor paracetamol werd genomen, dan wel door paracetamol zelf (*confounding by indication*). Deze studie wijzigt de plaats van paracetamol als eerstekeuze-analgeticum en -antipyreticum niet. Het BCFI herhaalt echter dat, wat koorts betreft, een medicamenteuze behandeling niet altijd noodzakelijk is. Wat pijn betreft, is het zinvol om bij langdurig gebruik van paracetamol de noodzaak van het voortzetten van de behandeling regelmatig te evalueren. Ook bij pijn toestanden waar de onderbouwing voor een gunstig effect van paracetamol zwak is, dient het effect van paracetamol opgevolgd te worden om onnodig gebruik te vermijden. Het risico van bijwerkingen van paracetamol is gering, maar hepatotoxiciteit bij overdosering is een ernstig probleem. Voorzichtigheid is zeker geboden bij patiënten bij wie de drempel voor levertoxiciteit door paracetamol is verlaagd: kinderen, zeer magere volwassenen (<50 kg), hoogbejaarde personen en personen met de volgende risicofactoren: alcoholisme, chronische ondervoeding, lever- of nierinsufficiëntie. Bovendien zijn vele paracetamolpreparaten vrij verkrijgbaar, onder diverse specialiteitsnamen. Onbedoelde inname van paracetamol onder verschillende specialiteitsnamen kan een oorzaak zijn van overdosering en dient ten stelligste vermeden te worden ([12.03.2015 – BCFI](#)).

Osteoarticulaire aandoeningen

- **Bisfosfonaten▼ en osteonecrose van de uitwendige gehoorgang**
Na analyse van de gegevens uit klinische studies, de gepubliceerde literatuur en spontane meldingen, adviseert het PRAC om de SKP en de bijsluiter van geneesmiddelen met een bisfosfonaat bij te werken met vermelding van het zeer zeldzame risico van osteonecrose van de uitwendige gehoorgang. Dat risico wordt vooral geassocieerd met een langdurig gebruik van bisfosfonaten. Mogelijke risicofactoren voor osteonecrose van de uitwendige gehoorgang zijn het gebruik van corticosteroiden, chemotherapie en/of lokale risicofactoren zoals een infectie of trauma. Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van osteonecrose van de uitwendige gehoorgang bij patiënten die behandeld worden met een bisfosfonaat en bij wie auriculaire symptomen, waaronder oorinfecties, optreden. Patiënten moeten het advies krijgen om oorpijn en/of een oorinfectie tijdens een behandeling met een bisfosfonaat te melden. Het aantal meldingen van osteonecrose van de uitwendige gehoorgang geassocieerd met bisfosfonaten is laag in vergelijking met het aantal gevallen van osteonecrose van de kaak, een bekende bijwerking van bisfosfonaten. Er wordt gevraagd om elk geval van osteonecrose van de uitwendige gehoorgang, die vermoedelijk het gevolg is van een behandeling met een bisfosfonaat of een andere geneesmiddel, te melden.
Daarnaast oordeelde het PRAC, na evaluatie van alle beschikbare gegevens, dat het voorlopig niet aan te raden is om de SKP of de bijsluiter van geneesmiddelen op basis van denosumab, PROLIA® en XGEVA®, aan te passen. Er werd wel aanbevolen om osteonecrose van de uitwendige gehoorgang toe te voegen aan het RMP van deze producten als belangrijk potentieel risico ([07-10.09.2015 - PRAC](#)).

- **Febuxostat** (in België: ADENURIC®) en *agranulocytose*
Febuxostat is in België geïndiceerd voor de behandeling van chronische hyperurikemie bij aandoeningen waarbij uraatafzetting al is opgetreden. Health Canada heeft gecommuniceerd over het risico van agranulocytose geassocieerd met het gebruik van febuxostat, een bijwerking die niet vermeld wordt in de Canadese bijsluiter. In België wordt agranulocytose niet vermeld in de SKP en de bijsluiter van ADENURIC®, een geneesmiddel vergund voor het in de handel brengen door het EMA, maar wordt er wel een daling van het aantal witte bloedcellen beschreven in de rubriek van de bijwerkingen ([28.05.2015 – Health Canada](#)).
- **Leflunomide** ▼ (in België: ARAVA® en “generieken”) en *colitis*
Leflunomide is een ziektemodificerend antireumaticum (DMARD, Disease Modifying Antirheumatic Drug) met immuunsuppressieve en antiproliferatieve eigenschappen; het is geïndiceerd, bij volwassenen, voor de behandeling van actieve reumatoïde artritis als basisbehandeling, en de behandeling van actieve artritis psoriatica. Tijdens routinematige activiteiten van signaaldetectie identificeerde het EMA een signaal van colitis geassocieerd met het gebruik van leflunomide op basis van 16 gevallen opgenomen in de geneesmiddelenbewakingsdatabank EudraVigilance. Rekening houdend met de gegevens uit klinische studies en gevallen in de wetenschappelijke literatuur, besliste het PRAC dat de SKP en de bijsluiter van geneesmiddelen die leflunomide bevatten, moeten worden bijgewerkt met toevoeging van colitis als een vaak voorkomende bijwerking ([04-07.05.2015 - PRAC](#)).
- **Hoge doses ibuprofen** en *cardiovasculair risico*
Het PRAC heeft bevestigd dat er een licht verhoogd risico bestaat op cardiovasculaire problemen, zoals hartaanvallen en beroertes, bij patiënten die hoge doses ibuprofen nemen (2400 mg of meer per dag). Uit de herziening door het PRAC bleek voorts dat het risico van hoge doses ibuprofen gelijkaardig is aan het risico dat zich voordoet bij enkele andere niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's, Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs), waaronder COX-2-inhibitoren en diclofenac. Bij doses ibuprofen tot 1200 mg per dag wordt geen stijging van het cardiovasculair risico geassocieerd met het gebruik van ibuprofen waargenomen. 1200 mg is de hoogste dosis die over het algemeen wordt gebruikt voor orale preparaten die zonder voorschrift verkrijgbaar zijn in de EU ([29.04.2015 - fagg](#)).

Zenuwstelsel

- **Galantamine** (in België: REMINYL® en “generieken”) en *ernstige huidreacties: nieuwe waarschuwingen*
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([21.09.2015 – DHPC](#)).
- **Donepezil** (in België: ARICEPT® en “generieken”) en *rhabdomyolyse*
Naar aanleiding van de melding van een geval van rhabdomyolyse bij Health Canada, werd een veiligheidsonderzoek uitgevoerd om de bestaande informatie over het risico van rhabdomyolyse of maligne neurolepticasyndroom (MNS) geassocieerd met donepezil te beoordelen. De beschikbare gegevens suggereren de mogelijkheid van rhabdomyolyse of MNS door het gebruik van donepezil. De Canadese bijsluiters werden bijgewerkt om het risico van rhabdomyolyse en MNS te vermelden ([21.01.2015 – Health Canada](#)). Dit signaal werd bevestigd door het Verenigd Koninkrijk, op basis van de waarschuwing van Health Canada en de 88 gevallen teruggevonden in EudraVigilance. Het PRAC oordeelde dat een cumulatieve beoordeling van alle gevallen van rhabdomyolyse en geassocieerde termen gerapporteerd voor donepezil noodzakelijk was ([09-12.03.2015 – PRAC](#)). Na analyse van de cumulatieve beoordeling van de gegevens verstrekt door de vergunninghouder, oordeelde het PRAC dat een update van de SKP en de bijsluiter van producten die donepezil bevatten, gerechtvaardigd was en dat het risico van rhabdomyolyse moet worden opgenomen als bijwerking; het risico van MNS wordt reeds beschreven in de SKP van deze producten ([06-09.07.2015 – aanbeveling PRAC](#)).
- ▼ **Valproaat** ▼ (in België: CONVULEX®, DEPAKINE® en “generieken”) en *risico bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd: terbeschikkingstelling van educatief materiaal*
Om de risico's verbonden aan het gebruik van geneesmiddelen op basis van valproaat bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd te beperken ([08.2015 – vignews](#)), en in overleg met de verenigingen van

slachtoffers van het “Valproaat Syndroom”, eisten de Europese autoriteiten de verspreiding van educatief materiaal ter attentie van gezondheidzorgbeoefenaars en patiënten. De betrokken farmaceutische firma’s ontwikkelden het materiaal op basis van de aanbevelingen van de Europese autoriteiten. Dit materiaal werd goedgekeurd door het fagg en is beschikbaar op de [website \(08.07.15 – fagg\)](#).

- **Triptanen (selectieve serotonerge vasoconstrictoren) en reactivatie van pijn**
Het Lareb heeft 19 meldingen ontvangen van reactivatie van pijn geassocieerd met triptanen. In de meeste gevallen trad deze reactivatie binnen enkele uren na toediening op (enkele minuten tot één dag), wat in overeenstemming is met de farmacologische werking van deze producten. In vrijwel alle gevallen verdween tevens de pijn binnen enkele uren. Bij 8 patiënten werd een “positieve rechallenge” (heroptreden van de bijwerking na een positieve dechallenge) waargenomen. De associatie tussen de reactivering van pijn en triptanen wordt ook ondersteund door de databanken van de WGO en het EMA. Het is dan ook belangrijk om rekening te houden met de mogelijke rol van triptanen bij een patiënt die een reactivering van pijn vertoont, in het bijzonder bij patiënten met een inflammatoire aandoening zoals reumatoïde artritis of colitis, bij wie dit kan lijken op een verergering van de ziekte ([15.05.2015 – Lareb](#)).
- **Lamotrigine (in België: LAMICTAL®, LAMBIPOL® en “generieken”) en alopecia**
Tussen eind 1997 en augustus 2014 heeft het Lareb 22 meldingen ontvangen van alopecia geassocieerd met het gebruik van lamotrigine. Deze bijwerking staat vermeld in de Amerikaanse SKP, maar niet in de Nederlandse of Belgische SKP. Het verband tussen lamotrigine en alopecia is disproportioneel aanwezig in de databanken van het Lareb, het EMA en de WGO. In de literatuur vond het Lareb twee gevallen waarin alopecia geassocieerd wordt met het gebruik van dit product, en één artikel gepubliceerd in 2010 betreffende de waarneming van een continue stijging van het aantal gevallen van alopecia waarbij lamotrigine werd verdacht ([15.05.2015 – Lareb](#)).
- **Azathioprine (in België: IMURAN® en “generieken”) en fotosensibiliteitsreacties**
Fotosensibiliteitsreacties worden niet in de SKP en de bijsluiter van producten met azathioprine vermeld. De mutagene effecten ervan wanneer de patiënt wordt blootgesteld aan de zon, worden echter wel vermeld, en in rubriek 4.4 van de SKP wordt aanbevolen om blootstelling aan de zon te vermijden tijdens de behandeling. Het verband tussen azathioprine en fotosensibiliteitsreacties is significantief disproportioneel aanwezig in de databanken van het Lareb, de WGO en het EMA. Dit verband wordt ook ondersteund door een gekend mechanisme en beschrijvingen in de literatuur. In meerdere gevallen gemeld aan het Lareb, hebben patiënten zich, ondanks de waarschuwingen opgenomen in de SKP, toch blootgesteld aan de UVA-stralen van een zonnebank ([15.05.2015 – Lareb](#)).
- **Interferon α -2a (in België: ROFERON A®), Interferon α -2b (in België: IntronA®), Interferon β -1a (in België: AVONEX®, REBIF®), Interferon β -1b (in België: BETAFERON), Peginterferon α -2a (in België: PEGASYS®), Peginterferon α -2b (in België: PEGINTRON®), Peginterferon β -1a (in België: PLEGRIDY®): signaal van pulmonale arteriële hypertensie (PAH)**
Frankrijk heeft een signaal met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) geïdentificeerd op basis van 42 gevallen gemeld in Frankrijk. Het PRAC heeft kennis genomen van een onderzoek over PAH uitgevoerd door Frankrijk en van een niet-gepubliceerde retrospectieve studie waarin alle gevallen van PAH worden beschreven met een voorgeschiedenis van blootstelling aan interferonen, en van andere artikels in de literatuur waarin gevallen van PAH worden beschreven bij patiënten behandeld met interferonen. Op basis van deze gegevens oordeelde het PRAC dat een verder onderzoek van dit signaal noodzakelijk was, hoewel er geen bijkomende gegevens nuttig worden geacht aangezien PAH nauwlettend wordt opgevolgd in de PSUR's (Periodic Safety Update Reports) voor de meeste vergunde producten die alfa- of bèta-interferon bevatten ([08-11.09.2014 – PRAC](#)). Op basis van alle verzamelde gegevens oordeelde het PRAC dat het oorzakelijk verband tussen het gebruik van interferonen en de ontwikkeling van PAH niet kon worden uitgesloten, en dat de SKP en de bijsluiter van de betrokken producten dienovereenkomstig moet worden bijgewerkt ([01-04.12.2014 – PRAC](#)). Het PRAC is immers van mening dat, op basis van de gepubliceerde niet-klinische gegevens en de gemelde gevallen, PAH dient te worden toegevoegd aan de SKP en de bijsluiter van deze producten als zeldzame, doch ernstige bijwerking ([07-10.04.2015 – PRAC](#)).
- **▼Rhodolia rosea (in België: RODIZEN®): nieuwe specialiteit**

Deze nieuwe specialiteit op basis van een droog extract van *Rhodolia rosea* wordt voorgesteld om symptomen van stress en overwerk te verlichten. Het gaat om een kruidengeneesmiddel, waarvan de registratie is toegekend op basis van "traditioneel gebruik" ([12.03.2015 – BCFI](#)).

- **Aripiprazol** ▼ (in België: ABILIFY®) en *agressiviteit*

Italië heeft een signaal van agressiviteit geassocieerd met aripiprazol geïdentificeerd na melding van één geval en na evaluatie van de literatuur en de gegevens van EudraVigilance. Deze bijwerking stond al onder speciaal toezicht van de vergunninghouder. Rekening houdend met het bestaan van een "positieve dechallenge" (een herstel of verbetering van de bijwerking na stopzetting van de behandeling met het geneesmiddel) en "positieve rechallenge" (heroptreden van de bijwerking na een positieve dechallenge) in bepaalde gevallen en met het biologisch mechanisme verondersteld in de literatuur, nl. een werkingsmechanisme van aripiprazol als een partiële dopamineagonist, achtte het PRAC een cumulatief onderzoek noodzakelijk ([03-06.11.2014 – PRAC](#)). Na evaluatie van dat cumulatieve onderzoek erkende het PRAC dat de indicaties waarvoor aripiprazol goedgekeurd is, kunnen worden geassocieerd met agressief gedrag. Bovendien werden sommige patiënten behandeld met aripiprazol ook behandeld met andere producten waarvan het risico op agressief gedrag is aangetoond. Bij patiënten zonder voorgeschiedenis van agressiviteit werd de behandeling met aripiprazol echter geassocieerd met de ontwikkeling van agressief gedrag. Het PRAC oordeelde derhalve dat op basis van de beschikbare bewijzen, de SKP en de bijsluiter van producten die aripiprazol bevatten, moeten worden bijgewerkt en dat agressiviteit erin moet worden opgenomen. Daarnaast dient de vergunninghouder tevens een cumulatief onderzoek te voeren naar het risico van agressiviteit na overdosering ([09-12.03.2015 – PRAC](#)).

Infecties

- **Daclatasvir** (in België: DAKLINZA®), **sofosbuvir** (in België: SOVALDI®) en **sofosbuvir, ledipasvir** (HARVONI®, niet gecommercialiseerd in België) en *aritmie*

Daclatasvir en sofosbuvir zijn antivirale middelen voor systemisch gebruik geïndiceerd voor de behandeling van chronische infecties met hepatitis C bij volwassenen, in combinatie met andere geneesmiddelen. Tijdens routinematige activiteiten van signaaldetectie identificeerde Frankrijk, op basis van een reeks gevallen (6 gevallen bij patiënten behandeld met sofosbuvir en daclatasvir, en 2 gevallen bij patiënten behandeld met sofosbuvir in combinatie met andere antivirale middelen), een signaal van hartritmestoornissen geassocieerd met het gebruik van sofosbuvir en/of daclatasvir. Het PRAC heeft deze gevallen van ernstige aritmie optredend tijdens het gebruik van sofosbuvir en/of daclatasvir, vooral bij patiënten met gekende hartaandoeningen en behandeld met bradycardiserende geneesmiddelen, onderzocht. Het PRAC merkte op dat amiodaron betrokken was in de gevallen waarvoor het oorzakelijk verband het duidelijkst was. Bijgevolg concludeerde het PRAC dat de SKP en de bijsluiter van geneesmiddelen die daclatasvir of sofosbuvir bevatten, moeten worden bijgewerkt en dat een DHPC moet worden rondgestuurd om hen over dit risico te informeren ([07-10.04.2015 – PRAC](#), [07.05.2015 – DHPC Gilead](#) en [07.05.2015 – DHPC Bristol-Myers Squibb](#)). Daclatasvir (DAKLINZA®) is een specialiteit die onlangs in de Belgische handel werd gebracht ([02.07.2015 – BCFI](#)).

- **Interactie tussen breed spectrum antibiotica en gecombineerde orale contraceptiva (COC's): update**

De CMDh van het EMA adviseert het weglaten van de interactie tussen breed spectrum antibiotica en gecombineerde orale contraceptiva (COC's, Combined Oral Contraceptives) uit de Samenvatting van de Kenmerken van het Product en de bijsluiter van de betrokken geneesmiddelen. Deze conclusie is gebaseerd op het beoordelingsrapport van de WGO "Gebruik van hormonale contraceptie bij vrouwen die antibiotica nemen", waarin wordt besloten dat er een "gemiddeld niveau" van bewijs is dat de contraceptieve effectiviteit van gecombineerde orale contraceptiva niet wordt beïnvloed door gelijktijdige toediening van de meeste breed spectrum antibiotica ([08.04.2015 – fagg](#)).

Immunitet

- **Vaccins tegen humaan papillomavirus (HPV) (in België: CERVARIX®, GARDASIL®): betere karakterisering van het veiligheidsprofiel door het EMA**

Het EMA voerde een herziening uit van de HPV-vaccins om bepaalde aspecten van hun veiligheidsprofiel beter te karakteriseren. Deze herziening heeft de beschikbare gegevens bestudeerd met een focus op zeldzame meldingen van twee aandoeningen: complex regionaal pijnsyndroom (CRPS, een aandoening van chronische pijn die de ledematen treft) en posturaal orthostatisch tachycardiesyndroom (POTS). Meldingen van deze aandoeningen bij jonge vrouwen die een HPV-vaccin toegediend gekregen hadden, werden reeds eerder onderzocht door het PRAC gedurende de routine veiligheidsmonitoring, maar een oorzakelijk verband tussen de aandoeningen en de vaccins kon niet worden vastgesteld. Beide aandoeningen kunnen ook voorkomen bij personen die niet werden gevaccineerd. Bij zijn herziening heeft het PRAC de laatste wetenschappelijke kennis beschouwd, inclusief elk onderzoek dat kan helpen de frequentie van CRPS en POTS volgend op vaccinatie te meten of een oorzakelijk verband te identificeren. Deze herziening stelt niet in vraag of de voordelen van HPV-vaccins opwegen tegen de risico's. Deze herziening stelde niet in vraag of de voordelen van HPV-vaccins opwegen tegen de risico's. Tijdens de herziening zijn de aanbevelingen voor het gebruik van het vaccin ongewijzigd gebleven ([13.07.2015 – fagg](#)). Deze herziening leidde tot de conclusie dat er geen bewijzen zijn voor een oorzakelijk verband tussen de vaccins en de ontwikkeling van CRPS of POTS. Bijgevolg is er geen reden om de wijze waarop de vaccins nu worden gebruikt te veranderen of om de bestaande bijsluiters aan te passen ([05.11.2015 – fagg](#)).

Daarnaast werden de resultaten bekendgemaakt van de gezamenlijke studie uitgevoerd door het Franse Geneesmiddelenagentschap, ANSM, en de ziekteverzekering. Deze studie werd opgezet om de incidentie van auto-immuunziekten in de gevaccineerde populatie naar voren te brengen. Uit die resultaten blijkt dat vaccinatie met GARDASIL® of CERVARIX® geen verhoging van het globale risico om auto-immuunziekten te ontwikkelen, met zich meebrengt. Dit bevestigt de gegevens uit de Franse en internationale literatuur. Een verhoogd risico om het syndroom van Guillain-Barré te ontwikkelen na vaccinatie tegen HPV-infecties, blijkt echter wel waarschijnlijk. Dit syndroom is reeds geïdentificeerd in de VHB (vergunning voor het in de handel brengen) van GARDASIL®. Bovendien zijn de effecten beperkt gezien de zeldzaamheid van de ziekte. Beide instellingen zijn dan ook van mening dat de resultaten van deze studie de baten-risicoverhouding van de betrokken vaccins niet in vraag stelt ([09.2015 – ansm](#)).

- **▼Peginterferon bèta 1a (in België: PLEGRIDY®): nieuwe specialiteit**
Peginterferon bèta 1a is een gepegyleerde vorm van interferon bèta-1a, voorgesteld voor de basisbehandeling van recidiverende en herstellende multiple sclerose. Ten opzichte van niet-gepegyleerde interferon bèta-1a heeft de gepegyleerde vorm, d.w.z. geconjugeerd aan een polyethyleenglycol-molecule, een langere halfwaardetijd. Dit laat een minder frequente toediening - één subcutane injectie om de twee weken - toe ([03.08.2015 – BCFI](#)).
- **Tetravalente vaccins tegen influenza (▼α-RIX-TETRA® en ▼FLUENZ TETRA®): nieuwe vaccins**
α-RIX-TETRA® is een geïnactiveerd vaccin voor intramusculaire injectie. FLUENZ TETRA® is een levend verzwakt vaccin voor intranasale toediening bij kinderen die tot de risicogroepen behoren ([03.08.2015 – BCFI](#)).
- **Vaccins tegen rotavirus (in België: ROTARIX®, ROTATEQ®): reactie van de Belgische Hoge Gezondheidsraad op de beslissing in Frankrijk om de veralgemeende vaccinatie van zuigelingen tegen rotavirus stop te zetten**
Na twee overlijdens die zouden kunnen worden toegeschreven aan de bijwerkingen van deze vaccinatie (invaginatie), besliste de Franse *Haut Conseil de Santé Publique* (HCSP) de veralgemeende vaccinatie van zuigelingen tegen rotavirus stop te zetten. Volgens de Belgische HGR (Hoge Gezondheidsraad) blijft de baten-risicoverhouding van deze vaccins positief; de HGR wijzigt haar aanbeveling tot veralgemeende vaccinatie van alle zuigelingen tegen rotavirus dus niet en publiceerde een [reactie](#) op de Franse beslissing. Het BCFI, van haar kant, is van oordeel dat de baten-risicoverhouding van rotavirusvaccinatie inderdaad positief is, mits er voldoende alertheid is voor de symptomen van intestinale invaginatie in de eerste dagen na de vaccinatie ([30.07.2015 – BCFI](#)).
- **▼Anakinra (in België: KINERET®): aanwezigheid van vast materiaal dat zichtbaar is op het oppervlak van de naald**
Anakinra, een inhibitor van de interleukine 1-receptor, is een immunosuppressivum voorgesteld voor de behandeling van reumatoïde artritis in associatie met methotrexaat bij patiënten die niet voldoende

reageren op methotrexaat alleen ([02.07.2015 – BCFI](#)). Er werd een DHPC rondgestuurd ([26.06.2015 – DHPC](#)).

- **Mycofenolaat** (in België: MYFORTIC®, CELLCEPT® en “generieken”): risico van *spontane abortus* en *misvorming* bij blootstelling tijdens de zwangerschap
De beschikbare gegevens bij zwangere vrouwen blootgesteld aan mycofenolaat bevestigen de omvang van het risico van spontane abortus en ernstige misvormingen bij het ongeboren kind, met name van afwijkingen ter hoogte van het oor. In afwachting van de resultaten van het lopende Europese onderzoek met betrekking tot het bijwerken van de informatie over dit risico in de SKP van deze producten, wenst het ANSM gezondheidszorgprofessionals en patiënten op deze risico's te wijzen en herhaalt het de bijzondere voorzorgsmaatregelen die vermeld staan in de SKP's en de bijsluiters. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten worden gewezen op het teratogene risico van mycofenolaat en op de noodzaak om zwangerschap tijdens de behandeling en tot 6 weken na stopzetting van de behandeling te voorkomen; een behandeling met mycofenolaat mag pas gestart worden na een negatieve zwangerschapstest; ze moeten een effectieve methode van anticonceptie gebruiken vóór aanvang van de behandeling, tijdens de gehele duur van de behandeling en tot 6 weken na stopzetting van de behandeling met mycofenolaat. Indien tijdens de behandeling met mycofenolaat een zwangerschap optreedt, moeten de patiënten worden gewezen op de noodzaak om onmiddellijk hun arts te raadplegen en hun behandeling niet te staken zonder overleg met hun arts ([25.06.2015 – ansm](#)).
- **Natalizumab** (in België: TYSABRI®): start van een herziening
Het EMA is gestart met een herziening van TYSABRI® om te beoordelen of de huidige aanbevelingen gegeven aan gezondheidszorgbeoefenaars en patiënten over hoe ze het gekende risico van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) bij het gebruik van dit geneesmiddel moeten beheren, moeten worden bijgewerkt. PML is een zeldzame infectie van de hersenen veroorzaakt door het John Cunningham virus (JCV), waarvan de symptomen kunnen lijken op die van een multiple sclerose aanval, en die kan leiden tot ernstige invaliditeit of de dood. Het is reeds gekend dat het risico van PML stijgt naarmate de patiënt TYSABRI® langer gebruikt, vooral bij patiënten die meer dan twee jaar met dit geneesmiddel worden behandeld. Het risico stijgt ook wanneer de patiënt immunosuppressieve geneesmiddelen heeft gebruikt vooraleer te starten met TYSABRI®, of als de patiënt positief testte voor anti-JCV-antilichamen. Nieuwe gegevens lijken erop te wijzen dat de methodes gebruikt om het risico van PML te berekenen, moeten worden herzien en dat patiënten zonder symptomen vaker dan momenteel wordt aanbevolen moeten worden getest op PML. Bovendien werden onlangs nieuwe diagnostische tests ontwikkeld ([12.05.2015 – fagg](#)).
- **Natalizumab** (in België: TYSABRI®): signaal van *anemie* en *hemolytische anemie*
In 2014 identificeerde het EMA, op basis van 10 gevallen gevonden in EudraVigilance en artikels uit de literatuur, een signaal van anemie. Gezien het bestaan van verstorende factoren, besliste het PRAC dat een cumulatieve beoordeling van de gegevens met betrekking tot anemie noodzakelijk was ([01-04.12.2014 – PRAC](#)). Naar aanleiding van de evaluatie van deze cumulatieve gegevens, oordeelde het PRAC dat een update van de SKP en de bijsluiter van TYSABRI® gerechtvaardigd is ([04-07.05.2015 – PRAC](#)).
- **Fingolimod** ▼ (in België: GILENYA®) en *progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)*
In maart 2015 werd een nieuw geval van PML geassocieerd met een langdurige behandeling met fingolimod besproken op de vergadering van het PRAC. Hoewel de diagnose werd bevestigd, vertoonde de patiënt geen klinische tekenen of symptomen van PML. Het ontbreken van een eerdere behandeling met immunosuppressieve geneesmiddelen ondersteunde een mogelijk oorzakelijk verband met GILENYA®. Van de andere twaalf gevallen van PML gemeld in de laatste PSUR in 2014, was er geen enkel zonder voorgeschiedenis van eerdere behandeling met natalizumab of een ander immunosuppressief geneesmiddel. Het PRAC achtte het derhalve noodzakelijk om hierover een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars te versturen ([14.04.2015 - DHPC](#)). De MAH werd ook verzocht meer informatie te verstrekken over dit signaal ([09-12.03.2015 – PRAC](#)). Na evaluatie van deze informatie oordeelde het PRAC dat een update van de SKC en de bijsluiter van Gilenya noodzakelijk was. Dit risico zal ook in toekomstige PSUR's worden opgevolgd door de vergunninghouder ([04-07.05.2015 – PRAC](#)).

Antitumorale geneesmiddelen

- **▼Ibrutinib** (in België: IMBRUVICA®): *nieuwe specialiteit*
Ibrutinib is een inhibitor van Bruton's tyrosinekinase (BTK), een enzym dat tussenkomt in de groei van normale en abnormale B-cellen. Ibrutinib wordt gebruikt bij bepaalde vormen van chronische lymfatische leukemie en mantelcellymfoom. De voornaamste bijwerkingen van ibrutinib zijn verlenging van het QT-interval, pneumonie, bloedingen, hematologische stoornissen, gastro-intestinale stoornissen en musculo-skeletale pijn ([03.08.2015 – BCFI](#)).
- **Sorafenib** (in België: NEXAVAR®) en *schilddklierdysfunctie*
Sorafenib is een antikankergeneesmiddel van de familie van de multikinaseremmers die worden gebruikt in het kader van de behandeling van bepaalde vormen van lever-, nier- en schildklierkanker. Tijdens onderzoek van de wetenschappelijke gegevens uitgevoerd door Health Canada, werden bewijzen gevonden van schildklieraandoeningen, waaronder, in zeer zeldzame gevallen, thyreotoxische crisis, geassocieerd met het gebruik van NEXAVAR®. De gegevens geanalyseerd in dit onderzoek zijn afkomstig uit wetenschappelijke en medische documenten, meldingen van bijwerkingen in Canada en elders in de wereld, alsook de kennis verworven over het gebruik van dit geneesmiddel zowel in Canada als in het buitenland ([28.05.2015 – Health Canada](#)). In België worden hyper- en hypothyreoïdie vermeld in de SKP en de bijsluiter van NEXAVAR®.
- **▼Trabectedine** (in België: YONDELIS®) en *capillaire-lek-syndroom*
Trabectedine is een antineoplastisch middel geïndiceerd bij volwassen patiënten met gevorderd wekedelensarcoom, na het falen van een behandeling met antracyclinen en ifosfamide, of bij patiënten bij wie het gebruik van dit geneesmiddel ongeschikt is. YONDELIS® is ook geïndiceerd in combinatie met gepegyleerd liposomaal doxorubicine (PLD, Pegylated liposomal doxorubicin) bij patiënten met gerecidiveerd voor platina gevoelig ovariumcarcinoom. Tijdens routinematige activiteiten van signaaldetectie identificeerde het EMA een signaal van capillaire-lek-syndroom op basis van 6 gevallen uit de geneesmiddelenbewakingsdatabank van het EMA, EudraVigilance. Het capillaire-lek-syndroom is een ernstige systemische ziekte die wordt veroorzaakt door een verhoogde capillaire permeabiliteit, en wordt gekenmerkt door episodes van hypotensie, oedeem en hypovolemie (bron: orpha.net). Na evaluatie van de beschikbare data hierover en rekening houdend met de ernst van het syndroom, heeft het PRAC geconcludeerd dat er een redelijke kans bestaat dat er een oorzakelijk verband is tussen het gebruik van trabectedine en het optreden van het capillaire-lek-syndroom; er werd besloten dat de SKP en de bijsluiter van YONDELIS® moeten worden bijgewerkt om dit syndroom onder de bijwerkingen te vermelden ([07-10.04.2015 – PRAC](#)).
- **Pomalidomide** ▼ (in België: IMNOVID®): *nieuw belangrijk advies ter minimalisatie van het risico van ernstige levertoxiciteit, interstitiële longziekte en hartfalen*
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([26.03.2015 – DHPC](#)).
- **▼Radium-223-dichloride** (in België: XOFIGO®) : *verandering van het NIST-standaardreferentiemateriaal*
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([19.03.2015 – DHPC](#)).

Dermatologie

- **▼Ingenol mebutaat** (in België: PICATO®) en *ernstige bijwerkingen*
PICATO® is een gel geïndiceerd voor de cutane behandeling van niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose bij volwassenen. De FDA waarschuwt over meldingen van ernstige allergische reacties en herpes zoster (zona) geassocieerd met het gebruik van PICATO® gel. In sommige gevallen is gebleken dat de gebruiksinstructies niet correct werden gevolgd (behandeld oppervlak, posologie, concomitant gebruik van andere topische behandelingen, enz.). Patiënten worden er dan ook aan herinnerd dat PICATO® moet worden gebruikt zoals voorgeschreven door hun arts. Zo mag PICATO® vooral niet worden aangebracht op grotere zones of voor een langere periode dan

vermeld in de SKP en de bijsluiter. PICATO® dient niet gebruikt te worden rond de ogen, aan de binnenkant van de neusgaten, aan de binnenkant van de oren of op de lippen. Er zijn gevallen van accidentele overdracht van PICATO® gel via de handen gemeld, onder andere bij het aanbrengen van make-up of het inbrengen van contactlenzen. Symptomen van allergische reacties kunnen zijn: gevoel van dichtgeknepen keel, ademhalingsproblemen, duizeligheid, zwelling van de lippen of de tong ([21.08.2015 – FDA](#)).

- **Isotretinoïne** ▼ (in België: ROACCUTANE® en “generieken”) en *erectiele disfunctie*
Isotretinoïne is geïndiceerd voor ernstige acne (zoals nodulaire acne, acne conglobata of acne met het risico van blijvende littekens) die resistent zijn voor adequate kuren met een standaardtherapie met systemische antibiotica en een topische behandeling. Het Lareb ontving 7 meldingen van erectiele disfunctie geassocieerd met het gebruik van isotretinoïne. Dit verband is disproportioneel aanwezig in de databanken van het Lareb, het EMA en de WGO. Dit verband werd beschreven in de literatuur en er werd een plausibel mechanisme, nl. verlaagde testosteronbloedspiegels, gesuggereerd. Naast erectiele disfunctie werden ook andere klinische aanwijzingen van testosterondeficiëntie zoals gynaecomastie en libidoverlies gemeld en beschreven in de literatuur. Dit versterkt het veronderstelde mechanisme ([15.05.2015 – Lareb](#)).

Oftalmologie

- ▼ **Nepafenac** (in België: NEVANAC®): *nieuwe specialiteit*
Nepafenac is een niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel voor oftalmologisch gebruik, voorgesteld voor de preventie en de behandeling van pijn en ontsteking na cataractchirurgie, en ook voor de preventie van macula-oedeem na cataractchirurgie bij diabetici ([05.2015 – BCFI](#)).
- **Latanoprost** (in België: XALATAN® en “generieken”): *toename van het aantal meldingen van oogaandoeningen sinds de verandering van de samenstelling*
In 2014 identificeerde de bevoegde geneesmiddelenautoriteit van Duitsland, BfArM, een signaal van oogaandoeningen na publicatie van een artikel door de Duitse Geneesmiddelencommissie over de stijging van het aantal meldingen van oogirritatie nadat de samenstelling van XALATAN® was veranderd. Onderzoek van de Duitse databank heeft aangetoond dat er 35 gevallen zijn van oogaandoeningen opgetreden binnen de 9 maanden nadat de samenstelling werd veranderd, in vergelijking met 16 gevallen in de 9 voorgaande maanden. De reacties waren voornamelijk oogirritatie. Een vergelijkbare stijging van de gemelde gevallen van oogirritatie werd ook waargenomen in andere lidstaten kort na de lancering van de nieuwe samenstelling. Om o.a. de mogelijke gevolgen voor de werkzaamheid en veiligheid van het product te begrijpen, heeft het PRAC een vragenlijst gestuurd naar de VHB-houder ([08-11.09.2014 – PRAC](#)). In het licht van de antwoorden ingediend door de VHB-houder, was het verhoogde aantal meldingen van oogirritatie na de lancering van de nieuwe samenstelling duidelijk te zien in verschillende lidstaten, met name in het Verenigd Koninkrijk en Duitsland. Een mogelijke verklaring voor de toename van oogirritatie, doch niet te bevestigen op basis van de beschikbare informatie, kan de lagere pH in de nieuwe samenstelling zijn. Het PRAC achtte het nodig om de verschillende gegevensbronnen verder te onderzoeken om dit signaal volledig te kunnen beoordelen ([06-09.01.2015 – PRAC](#)). In mei 2015 werden de beschikbare gegevens uit EudraVigilance en de beschikbare artikels uit de literatuur omtrent de invloed van de pH op oogirritatie geëvalueerd. De toegenomen incidentie van oogirritatie zou kunnen te wijten zijn aan de lagere pH in de nieuwe samenstelling, hoewel andere factoren niet uitgesloten kunnen worden. Rekening houdend met de beschikbare en geëvalueerde gegevens, besliste het PRAC dat patiënten die de nieuwe samenstelling krijgen, moeten worden gewaarschuwd over het belang van het inwinnen van medisch advies in geval van overmatige oogirritatie. De SKP en de bijsluiter zullen dienovereenkomstig worden aangepast ([04-07.05.2015 – PRAC](#)).

Anesthesie

- **Sevofluraan** (niet gecommmercialiseerd in België): *zeer trage hartslag bij kinderen met het syndroom van Down*

Op verzoek van de fabrikant werd een veiligheidsonderzoek ingesteld door Health Canada om het mogelijke verband tussen het vertragen van de hartfrequentie (ernstige bradycardie) en het gebruik van het algemeen anestheticum sevofluraan bij kinderen met het syndroom van Down te evalueren. Op het moment van dat onderzoek documenteerde de Canadese informatie omtrent de posologie voor producten met sevofluraan, die vergelijkbaar is met de informatie omtrent de posologie in de VS en de EU, de incidentie van bradycardie bij kinderen. Hoewel de meest recente informatie beschikbaar voor voorschrijvers niet direct melding maakt van het risico van ernstige bradycardie bij kinderen met het syndroom van Down, omschrijft zij wel het risico voor kwetsbare kinderen met of zonder concomitante medische aandoeningen geassocieerd met neuromusculaire aandoeningen, zoals kinderen met het syndroom van Down. Op het ogenblik van het onderzoek had Health Canada geen enkele melding van bradycardie geassocieerd met sevofluraan bij kinderen met het syndroom van Down ontvangen. De firma die sevoflurane als eerste in de handel bracht, heeft internationale meldingen verstrekt van ernstige bradycardie bij kinderen met het syndroom van Down die vermoedelijk in verband wordt gebracht met het gebruik van sevofluraan. Onderzoek van de wetenschappelijke en medische publicaties vestigde de aandacht op een aantal onderzoeksartikelen over bradycardie geassocieerd met het gebruik van sevofluraan bij kinderen met het syndroom van Down. De informatie uit deze artikelen was beperkt wat betreft het aantal gemelde gevallen en de kwaliteit ervan. Desalniettemin onderstrepen deze artikelen de mogelijkheid van bradycardie veroorzaakt door sevofluraan bij kinderen met het syndroom van Down ([13.05.2015 – Health Canada](#)).

Diagnostica

- **Zwavelhexafluoride ▼** (in België: SONOVUE®): update van de voorlichtingsbrochure en herziening van de contra-indicaties, waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([09.02.2015 – DHPC](#) en [educatief materiaal](#)).

Diverse geneesmiddelen

- **Vermageringsproducten: waarschuwingen**
Nadat Interpol op 4 mei 2015 wereldwijd een alarmerend bericht verspreidde over de ernstige risico's van illegale vermageringsproducten op basis van 2,4-dinitrofenol, waarschuwt het fagg voor de gevaren van dergelijke vermageringsproducten ([06.05.2015 – fagg](#)). In een update van het vorige rapport uit 2012, maakte het ANSM in juli 2015 bovendien de opmerking over de risico's die te wijten zijn aan het gebruik van gezondheidsproducten gebruikt voor gewichtsverlies ([07.07.15 – ansm](#)).