

Farmacovigilantie

"Actieve geneesmiddelenbewaking"

Artsen, apothekers, tandartsen, verpleegkundigen en vroedkundigen kunnen vermoedelijke bijwerkingen van geneesmiddelen melden aan het fagg via het onlinesysteem 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 op 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.

In januari 2014 werd een studie gepubliceerd over de aard van de gegevens die werden gebruikt ter ondersteuning van de intrekking van vergunningen voor het in de handel brengen (VHB) van farmaceutische producten om veiligheidsredenen in de hele Europese Unie (EU) tussen 2002 en 2011. De ingetrokken producten, hetzij door een geneesmiddelenautoriteit, hetzij door een vergunninghouder, tijdens de periode in kwestie, en ook het wetenschappelijke bewijs tot ondersteuning van de beslissing werden geïdentificeerd op basis van gedetailleerde opzoeken op de websites van PubMed, de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO), het Europees Geneesmiddelenbureau (European Medicines Agency, EMA) en de nationale geneesmiddelenautoriteiten in de EU, en ook Noorwegen, IJsland en Liechtenstein.

Uit de studie blijkt dat het bewijsniveau dat wordt gebruikt om de intrekking van een geneesmiddel te staven, het afgelopen decennium is verbeterd: er is een stijging van het aantal case-controle studies, cohortstudies, gecontroleerde gerandomiseerde studies en meta-analyses, en deze hebben in twee derde van de gevallen bijgedragen tot de besluitvorming ([15.01.2014 – BMJ Open](http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-005000)).

Farmacovigilantie

"Actieve geneesmiddelenbewaking"

Selectie van recente berichten in het kader van de geneesmiddelenbewaking

Cardiovasculair stelsel

- **Nicardipine** (BE: RYDENE®): signaal van *acut longoedeem* bij off-label gebruik als tocolyticum tijdens de zwangerschap.

Bloed en stolling

- **Prasugrel** (BE: EFIENT®): verhoogd risico van *ernstige bloedingen* bij patiënten met instabiele angina pectoris (Unstable angina, UA)/myocardinfarct zonder ST-elevatie (NSTEMI).
- **Nieuwe orale anticoagulantia apixaban** (BE: ELIQUIS®), **dabigatran** (BE: PRADAXA®) en **rivaroxaban** (BE: XARELTO®): risicofactoren voor *bloedingen*.

- **(Peg)filgrastim** (BE: NEUPOGEN®, TEVAGRASTIM® en ZARZIO® (filgrastim), NEULASTA® (pegfilgrastim)) en **lenograstim** (BE: GRANOCYTE®): risico van *capillaire-lek-syndroom* bij kankerpatiënten.
- **Heparines met laag moleculair gewicht**: aanbevelingen ter beperking van het risico van *bloeding* op het niveau van de wervelkolom en het risico van *verlamming*.
- **Clopidogrel** (BE: PLAVIX® en “generieken”) en risico van *verworven hemofilie*.

Gastro-intestinaal stelsel

- **Domperidon** (BE: MOTILIUM® en “generieken” en in combinatie met cinnarizine TOURISTIL®): herbeoordeling van de risico-batenverhouding.
- **Metoclopramide** (BE: PRIMPERAN®, DIBERTIL® en “generieken” en in de combinatie met acetylsalicylzuur MIGPRIV®): nieuwe aanbevelingen.
- **Esomeprazol** (BE: NEXIAM® en “generieken”), **omeprazol** (BE: LOSEC® en “generieken”) en *tinnitus*.
- **Omeprazol** (BE: LOSEC® en “generieken”) en *subacute cutane lupus erythematodes*.

Ademhalingsstelsel

- ▼ **Glycopyrronium** (BE: Seebri Breezhaler®): nieuwe specialiteit.
- **Tiotropium** (BE: SPIRIVA®): signaal van *anafylactische reactie*.

Hormonaal stelsel

- ▼ **Lixisenatide** (BE: LYXUMIA®): nieuwe specialiteit.
- **Ulipristal** (BE: ESMYA®): nieuwe specialiteit.
- **Exenatide** (BE: BYETTA®) en **liraglutide** (BE: VICTOZA®): signaal van *gastro-intestinale stenose en obstructie*.

Gynaeco-obstetrie

- **Gecombineerde hormonale contraceptiva (CHC's)**: herbeoordeling en positieve risico-batenverhouding.
- **Kortwerkende beta-agonisten** (BE: PRE-PAR® en VENTOLIN®): gebruiksbeperking in de verloskunde.

Urogenitaal stelsel

- ▼ **Dapoxetine** (BE: PRILIGY®): nieuwe specialiteit.
- ▼ **Mirabegron** (BE: BETMIGA®): nieuwe specialiteit.

Pijn en koorts

- **Paracetamol**: signaal van *Stevens-Johnsonsyndroom*, *toxische epidermale necrolyse* en *acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose*.
- **Paracetamol** en blootstelling tijdens de zwangerschap.
- **Paracetamol**: aanbeveling van de FDA om doseringen hoger dan 325 mg af te schaffen.
- **Tramadol** (BE: CONTRAMAL®, DOLZAM®, TRADONAL®, TRAMIUM® en “generieken”): signaal van *hypoglycemie*.

Osteoarticulaire aandoeningen

- ▼ **Strontiumranelaat** (BE: PROTELOS®): bijkomende beperkingen bij het voorschrijven.
- ▼ **Eptotermine alfa** (BE: OSIGRAFT®): nieuwe specialiteit.
- ▼ **Bazedoxifeen** (BE: CONBRIZA®): nieuwe specialiteit.

- **Colchicine** (BE: COLCHICINE OPOCALCIUM®): belang van de naleving van de regels van goed gebruik.
- **Teriparatide** (BE: FORSTEO®): signaal van *anafylactische shock*.
- **Leflunomide** (BE: ARAVA® en “generieken”): signaal van *medicamenteuze reactie met eosinofilie en systemische symptomen* (DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms).
- **Bisfosfonaten** en *wazig zien*.

Zenuwstelsel

- **Methylfenidaat** gebruikt voor de behandeling van aandachtsstoornissen met hyperactiviteit (ADHD) (BE: RILATINE® en CONCERTA®): risico van *priapisme*.
- **Lamotrigine** (BE: LAMICTAL®, LAMBIPOL® en “generieken”): signaal van *overgevoeligheidsreactie*.
- **Levetiracetam** (BE: KEPPRA®): signaal van *hyponatremie* en *syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)*.
- **Valproïnezuur** (BE: DEPAKINE®, CONVULEX® en “generieken”) en verwante stoffen: herbeoordeling.
- **Agomelatine** (BE: VALDOXAN®): nieuwe contra-indicatie en herhaling van het belang van de controle van de leverfunctie.
- **Risperidon** (BE: RISPERDAL® en “generieken”) en **paliperidon** (BE: INVEGA® en XEPLION®): risico van *intraoperatief floppy iris-syndroom (IFIS)* bij patiënten die een cataractoperatie ondergaan.
- **Bromocriptine** (BE: PARLODEL®): herbeoordeling van de risico-batenverhouding.
- **Trazodon** (BE: TRAZOLAN®, NESTROLAN® en “generieken”) en *urine-incontinentie*.
- **Gabapentine** (BE: NEURONTIN® en “generieken”) en *ernstige hypoglycemie*.
- **Zolpidem** (BE: STILNOCT® en “generieken”): herziening van de risico-batenverhouding.

Infecties

- ▼ **Ceftarolinefosamil** (BE: ZINFORO®): nieuwe specialiteit.
- ▼ **Rifaximine** (BE: TARGAXAN®): nieuwe specialiteit.
- **Mefloquine** (BE: LARIAM®) en *vestibulaire bijwerkingen*.
- **Mefloquine** (BE: LARIAM®): educatief materiaal.
- **Doxycycline** (BE: VIBRATAB®, DOXYLETS®, DOXYTAB® en “generieken”) en *foto-onycholyse*.
- **Doxycycline** (BE: VIBRATAB®, DOXYLETS®, DOXYTAB® en “generieken”) en *paresthesie*.
- **Chloroquine** (BE: NIVAQUINE®) en **hydroxychloroquine** (BE: PLAQUENIL®): signaal van *hypoglycemie*.
- **Lopinavir/ritonavir** (BE: KALETRA®) en andere proteaseremmers: signaal van *ernstige sedatie door interactie met quetiapine* (BE: SEROQUEL® en “generieken”).
- **Nitrofurantoïne** (BE: FURADANTINE MC®) en herhaling van de gebruiksvoorzorgen, in het bijzonder bij (oudere) patiënten met nierinsufficiëntie.
- **Fluoroquinolonen** en *permanente zenuwschade*.
- **Ketoconazol**: schorsing van de VHB van de orale vormen.

Immuniteit

- **Adalimumab** tumornecrosefactor-alfa-remmers (BE: HUMIRA®) en **etanercept** (BE: ENBREL®): signaal van *dermatomyositis*.
- **Immunisatie van prematuren** (BE: INFANRIX HEXA® en PREVENAR 13®) en *apneu*.
- **CERVARIX®** en *blijvende vermoeidheid* na immunisatie.

Antitumorale geneesmiddelen

- ▼ **Decitabine** (BE: DACOGEN®): nieuwe specialiteit.
- ▼ **Eribuline** (BE: HALAVEN®): nieuwe specialiteit.
- ▼ **Axitinib** (BE: INLYTA®): nieuwe specialiteit.
- ▼ **Brentuximab** (BE: ADCETRIS®): nieuwe specialiteit.
- ▼ **Crizotinib** (BE: XALKORI®): nieuwe specialiteit.
- ▼ **Brentuximab** (BE: ADCETRIS®) en *longtoxiciteit*.

- **Cetuximab** (BE: ERBITUX®) en *wijziging van de therapeutische indicatie*.
- **Capecitabine** (BE: XELODA® en "generieken") en *ernstige huidreacties*.
- **Temozolomide** (BE: TEMODAL® en "generieken") en *ernstige levertoxiciteit*.
- **Cabazitaxel** (BE: JEVTANA®) en risico van verkeerde bereiding.
- **Rituximab** (BE: MABTHERA®) en screening op hepatitis B-virus voor de behandeling.
- **Mercaptopurine** (BE: PURI-NETHOL®) en *fotosensitiviteit*.

Vitaminen, mineralen en tonica

- **IJzer** voor intraveneus gebruik (BE: FERCAYL®, VENOFER® en INJECTAFER®) en *ernstige allergische reacties*: nieuwe aanbevelingen.

Dermatologie

- ▼ **Ingenolmebutaat** (BE: PICATO®): nieuwe specialiteit.
- Bereidingen op basis van **boorzuur en/of derivaten**: waarschuwingen.

Oftalmologie

- ▼ **Ocriplasmine** (BE: JETREA®): nieuwe specialiteit.
- ▼ **Aflibercept** (BE: Eylea®): nieuwe specialiteit.

Oto-rhino-laryngologie

- **Suppositor Eucalipto**: stopzetting van distributie.

Diverse geneesmiddelen


- ▼ **Tafamidis** (BE: VYNDAQEL®): nieuwe specialiteit.
- **NUMETZAH® 13%**: schorsing, herformulering en risicobeperkende maatregelen.
- **Oplossingen voor infusie die Hydroxyethylzetmeel (HES) bevatten**: beperking van het gebruik.
- **Methylthioniumchloride** of **methyleenblauw** (BE: Proveblue®): nieuwe specialiteit.
- **Voedingssupplementen op basis van gefermenteerde rode rijst**: waarschuwingen van de Franse geneesmiddelenautoriteit (ANSM).

Materiovigilantie

- Probleem met het audio alarm van de "GemStar Infusion System"-pompen (Hospira).
- Publicatie van **veiligheidsmededelingen betreffende medische hulpmiddelen** op de website van het fagg.

Afkortingen

AGEP: Acute Generaliseerde Exanthemateuze Pustulosis
AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco
AIMD: Active Implantable Medical Devices
ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (bevoegde geneesmiddelenautoriteit van Frankrijk)
aPTT: Activated Partial Thromboplastin Time
ATE: Arterial Thromboembolism
BCFI: Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie, vzw
BE: Gecommercialiseerd in België
BfArM: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (bevoegde geneesmiddelenautoriteit van Duitsland)
BMJ: British Medical Journal
CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use
CKG: Commissie voor Kruidengeneesmiddelen voor menselijk gebruik
CLS: Capillary Leak Syndrome
CMDh: Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human
COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CYP: Cytochrome P450
DHPC: Direct Healthcare Professional Communication
DRESS: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor
EMA: European Medicines Agency
EU: Europese Unie
FDA: Food and Drug Administration van de Verenigde Staten
fagg: federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
FSN: Field Safety Notices
GABA: γ -Aminobutyric Acid
GHC: Gecombineerd hormonaal contraceptivum
GLP-1: Glucagon-like peptide
HBV: Hepatitis B-virus
HES: Hydroxyethylzetmeel
HLMG: Heparines met Laag Moleculair Gewicht
IFIS: Intraoperatief Floppy Iris-Syndroom
Lareb: Nederlands bijwerkingencentrum
LMD: Leeftijdsgebonden Maculadegeneratie
mCRC: metastatic Colorectal Cancer
MHRA: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (bevoegde geneesmiddelenautoriteit van het Verenigd Koninkrijk)
P-gp: P-glycoproteïne
PPI: Protonpompinhibitoren
NSTEMI: myocardinfarct zonder ST-elevatie
PCI: Percutane Coronaire Interventie
PDCO: Paediatric Committee
PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR: Periodic Safety Update Report
SABA: Short-Acting Beta-Agonists
SCLE: Subacute Cutane Lupus Erythematodes
SIADH: Syndroom van Inadequate secretie van Antidiuretisch Hormoon
SKP: Samenvatting van de Kenmerken van het Product
SJS: Stevens-Johnsonsyndroom
SSRI: Serotonin-Specific Reuptake Inhibitor
TEN: Toxische Epidermale Necrolyse
UA: Unstable Angina
VEGFR: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
VGf: Vascular Endothelial Growth Factor
VHB: Vergunning voor het in de Handel Brengen
VTE: Veneuze Trombo-Embolie
WGO: Wereldgezondheidsorganisatie

▼: "black triangle drug" (= geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel en de nieuwe biologische geneesmiddelen, waarvoor bijzondere aandacht wordt gevraagd i.v.m. ongewenste effecten. Het symbool  meld gedurende de eerste jaren van het gebruik (blijft aanwezig als het geneesmiddel in de handel blijft).

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 Vigilante 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.

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

- **Nicardipine** (in België: RYDENE®): signaal van *acuut longoedeem* bij off-label gebruik als tocolyticum tijdens de zwangerschap
Het Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) heeft de beschikbare informatie beoordeeld over het risico van acuut longoedeem door nicardipine als dit wordt gebruikt als tocolyticum tijdens de zwangerschap; het gaat om off-label gebruik, wat betekent dat het niet wordt vermeld in de goedgekeurde indicaties van de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP). Het PRAC is van oordeel dat de reactie wordt ondersteund door een aannemelijke biologische werking te wijten aan het negatieve inotroop effect van nicardipine en de werking op de vasculaire permeabiliteit in combinatie met de hemodynamische veranderingen van de zwangerschap. Het risico van oedeem lijkt groter bij meerlingzwangerschappen en bij gelijktijdig gebruik van β 2-mimetica als tocolytica.
De SKP en de bijsluiter van geneesmiddelen op basis van nicardipine moeten bijgevolg worden bijgewerkt om het risico van acuut longoedeem onder de aandacht te brengen, vooral in geval van meerlingzwangerschap en/of bij gelijktijdig gebruik van een β 2-mimeticum ([02-05.09.2013 – Minutes PRAC](#)).

Bloed en stolling

- **Prasugrel** (in België: EFIENT®): verhoogd risico van *ernstige bloedingen* bij patiënten met instabiele angina pectoris (UA)/myocardinfarct zonder ST-elevatie (NSTEMI)
Bij patiënten met instabiele angina pectoris (UA) of myocardinfarct zonder ST-elevatie (NSTEMI) bij wie 48 uur na opname de coronaire angiografie wordt uitgevoerd, moet de startdosis EFIENT® enkel worden toegediend op het tijdstip van de percutane coronaire interventie (PCI), om het risico van bloedingen te minimaliseren.
Deze aanpak is gebaseerd op de resultaten van een klinische studie die een verhoogd risico van bloedingen aantoonde bij gebruik van een startdosis vóór de coronaire angiografie, gevolgd door een bijkomende dosis op het tijdstip van de PCI, vergeleken met één enkele dosis prasugrel op het tijdstip van de PCI. Er was geen verschil in doeltreffendheid tussen de twee doseringsschema's ([12.2013 – fagg](#)).
- Nieuwe orale anticoagulantia **apixaban** (in België: ELIQUIS®), **dabigatran** (in België: PRADAXA®) en **rivaroxaban** (in België: XARELTO®): risicofactoren voor *bloedingen*
In tegenstelling tot voor de vitamine K-antagonisten, is voor de nieuwe orale anticoagulantia apixaban, dabigatran en rivaroxaban geen regelmatige monitoring van de antistollingsactiviteit nodig. Klinisch onderzoek en ervaring in de post marketing fase hebben echter aangetoond dat het optreden van majeure bloedingen, waaronder voorvallen met overlijden tot gevolg, ook significante risico's zijn voor de nieuwe orale anticoagulantia. Het is belangrijk om aandacht te besteden aan de aanbevolen dosering en de waarschuwingen en gebruiksvoorzorgen om het risico van bloeding tot een minimum te beperken. Dit bestaat uit een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's bij patiënten met eerdere/huidige laesies, aandoeningen, ingrepen en/of behandelingen die het risico van majeure bloedingen verhogen. Daarnaast wordt een klinische opvolging geadviseerd om te controleren op tekenen en symptomen van bloeding gedurende de ganse behandelingsperiode, in het bijzonder bij patiënten met een verhoogd risico op bloedingen. Er moet ook aandacht worden besteed aan de nierfunctie aangezien nierinsufficiëntie ook een contra-indicatie kan vormen, of een reden kan zijn om te overwegen om de dosis te verlagen. Er bestaat momenteel geen specifiek antidotum voor deze

geneesmiddelen. In de SKP en de bijsluiter van elk geneesmiddel staan aanbevelingen over de behandeling in geval van bloedingscomplicaties ([11.09.2013 – fagg](#)).

- **(Peg)filgrastim** (in België: NEUPOGEN®, TEVAGRASTIM® en ZARZIO® (filgrastim), NEULASTA® (pegfilgrastim)) en **lenograstim** (in België: GRANOCYTE®): risico van *capillaire-lek-syndroom* bij kankerpatiënten
Het capillaire-lek-syndroom (CLS, Capillary Leak Syndrome) werd gemeld bij kankerpatiënten die met chemotherapie werden behandeld en bij een gezonde donor in behandeling voor mobilisatie van perifere bloedstamcellen, na toediening van filgrastim of pegfilgrastim.
CLS wordt gekenmerkt door hypotensie, hypoalbuminemie, oedeem en hemoconcentratie. De ernst en frequentie van de episoden van CLS variëren en kunnen fataal zijn. Om deze reden is het belangrijk om patiënten en gezonde donoren die deze geneesmiddelen voorgeschreven krijgen, nauwgezet op te volgen voor CLS-symptomen en onmiddellijk een standaard symptomatische behandeling te starten van zodra er symptomen optreden. Patiënten en gezonde donoren krijgen het advies om direct contact op te nemen met hun arts als zij symptomen ervaren zoals een gegeneraliseerde lichaamsswelling, opgeblazen gevoel (eventueel gepaard met minder frequent urineren), ademhalingsmoeilijkheden, abdominale zwelling en vermoeidheid. De SKP en bijsluiter van filgrastim en pegfilgrastim zijn aangepast om deze nieuwe informatie weer te geven. De risico-batenverhouding van filgrastim en pegfilgrastim blijft positief binnen de goedgekeurde indicaties ([09.2013 – fagg](#)).
Na de aanbevelingen van het PRAC voor beide geneesmiddelen, identificeerde het EMA ook een signaal van CLS voor een geneesmiddel uit dezelfde klasse, namelijk lenograstim. Het PRAC stelde vast dat er meer dan een honderdtal meldingen zijn geweest van reacties geassocieerd met CLS, waarvan negen gevallen waarbij CLS als dusdanig wordt gemeld. In de meeste gevallen werd een tijdsgebonden verband vastgesteld, met een positieve dechallenge (verdwijning of verbetering van de bijwerking na stopzetting van het geneesmiddel) in zes gevallen en/of een positieve rechallenge (heroptreden van de bijwerking nadat het geneesmiddel opnieuw werd toegediend) in één geval.
Op basis van deze elementen en gezien de ernst van een mogelijke reactie, bevestigt het PRAC dat ook de SKP en de bijsluiter van producten op basis van lenograstim moeten worden bijgewerkt met toevoeging van de informatie over het risico van CLS. Gezondheidszorgbeoefenaars moeten op de hoogte worden gebracht van deze update alsook van het soortgelijke risico van optreden van deze bijwerkingen met andere geneesmiddelen uit dezelfde therapeutische klasse ([04-07.11.2013 – Minutes PRAC](#)).
- **Heparines met laag moleculair gewicht:** aanbevelingen om het risico van *bloeding* op het niveau van de wervelkolom en het risico van *verlamming* te beperken
Spinale of epidurale hematomen zijn gekende risico's van heparines met laag moleculair (HLMG) bij spinale ingrepen, en worden al beschreven in de SKP en de bijsluiter van producten op basis van een HLMG. Er blijven echter meldingen binnenkomen van deze ernstige bijwerkingen. De FDA adviseert gezondheidszorgbeoefenaars dan ook om extra aandachtig te zijn voor het moment van plaatsing en verwijdering van de spinale katheter bij patiënten behandeld met anticoagulantia, zoals enoxaparine. Er wordt ook aanbevolen om na een spinale injectie, de toediening van anticoagulantia uit te stellen na verwijdering van de katheter om het risico van spinaal hematoom en daaruit voortvloeiende verlamming te beperken. De FDA herhaalt dat alle anticoagulantia een risico inhouden om spinale bloedingen te veroorzaken als ze gelijktijdig gebruikt worden met epidurale/spinale anesthesie of lumbale punctie ([11.06.2013 – FDA](#)).
- **Clopidogrel** (in België: PLAVIX® en “generieken”) en risico van *verworven hemofilie*
Er zijn een aantal gevallen gemeld van verworven hemofilie geassocieerd met de behandeling van clopidogrel bij personen zonder voorgeschiedenis van abnormale hemostase. Gezien het grote aantal patiënten behandeld met clopidogrel en het geringe aantal meldingen, blijft de risico-batenverhouding van clopidogrel ongewijzigd. Verworven hemofilie moet zo snel mogelijk vastgesteld worden om het risico van bloedingen zoveel mogelijk te minimaliseren en een majeure bloeding te vermijden. In geval van een bevestigde verlenging van geïsoleerde geactiveerde partiële tromboplastinetijd (activated Partial Thromboplastin Time, aPTT) met of zonder bloeding, moet rekening worden gehouden met verworven hemofilie. Patiënten met een bevestigde diagnose van verworven hemofilie moeten gecontroleerd en behandeld worden door specialisten: de behandeling met clopidogrel moet stopgezet worden en invasieve procedures moeten vermeden worden. De SKP en de bijsluiter werden bijgewerkt met informatie over dit risico ([03.2013 – fagg](#)).

Gastro-intestinaal stelsel

- **Domperidon** (in België: MOTILIUM® en “generieken” en in combinatie met cinnarizine TOURISTIL®): herbeoordeling van de risico-batenverhouding.
Het PRAC heeft de herziening van geneesmiddelen die domperidon bevatten afgerond. Het PRAC is van mening dat de voordelen van geneesmiddelen die domperidon bevatten nog altijd sterker doorwegen dan de risico's wanneer deze worden toegediend voor een korte periode en in een lage dosis voor de behandeling van misselijkheid en braken. De aanbevelingen van het PRAC zijn gebaseerd op een nauwgezette evaluatie van alle beschikbare bewijzen van de doeltreffendheid en veiligheid van domperidon, met inbegrip van gepubliceerde studies en reviews, experimentele gegevens, meldingsrapporten van bijwerkingen, post marketing studies en andere informatie en commentaren. De PRAC-aanbevelingen werden overgemaakt aan de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures - humaan (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human, CMDh). Het CMDh heeft de aanbevelingen van het PRAC goedgekeurd.
Er wordt bijgevolg aanbevolen om de behandeling voor te behouden voor de beperkte indicaties zoals aanbevolen door het PRAC, namelijk symptomatische behandeling van misselijkheid en braken, en de cardiale risico's altijd in overweging te nemen (waaronder verlenging van het QT-interval en plotse cardiale dood), in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren (bestaand verlengd QT-interval, belangrijke elektrolytstoornissen, congestief hartfalen, ...).
Op dit moment wordt aanbevolen om het voorschrift te beperken tot de duur van de kortst mogelijke behandeling (in principe maximum zeven dagen) en tot de laagst mogelijke dosis. Mag niet overschreden worden: voor volwassenen, een dagdosis van 30 mg en voor kinderen van minder dan 35 kg: 0,25 mg/kg oraal, tot drie maal per dag, en een dosis van 0,75 mg/kg/dag.
Ter herinnering, het cardiale risico kan hoger zijn bij patiënten ouder dan 60 jaar of bij patiënten die een grotere dagelijkse dosis dan 30 mg innemen. Het risico vergroot ook wanneer het geneesmiddel gebruikt wordt bij patiënten die ook andere geneesmiddelen met een gelijkaardig effect op het hart nemen of geneesmiddelen die de afbraak van domperidon in het lichaam vertragen. Bij afwezigheid van cardiale problemen mogen patiënten die momenteel een behandeling met domperidon volgen deze, in overleg met hun arts, verderzetten. De combinatie domperidon en cinnarizine wordt afgeraden. Een DHPC die deze nieuwe aanbevelingen samenvat, zal binnenkort naar de gezondheidszorgbeoefenaars verstuurd worden ([07.03.2014 – fagg](#)).
- **Metoclopramide** (in België: PRIMPERAN®, DIBERTIL® en “generieken” en in de combinatie met acetylsalicylzuur MIGPRIV®): nieuwe aanbevelingen
Naar aanleiding van de herbeoordeling van de beschikbare gegevens bracht het EMA de volgende aanbevelingen uit:
 - De behandelingsduur van metoclopramide moet worden beperkt tot maximum 5 dagen (vroeger 3 maanden); metoclopramide mag niet worden gebruikt bij chronische aandoeningen zoals gastroparese, dyspepsie en gastro-oesofageale refluxziekte.
 - Bij volwassenen blijft metoclopramide aangewezen voor misselijkheid en braken (ook bijvoorbeeld in het kader van een migraineaanval), voor de preventie van postoperatieve misselijkheid en braken, radiotherapie of chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken.
 - Metoclopramide is tegenaangewezen bij kinderen jonger dan 1 jaar (dit is al het geval in België). Bij kinderen ouder dan 1 jaar mag metoclopramide alleen worden voorgeschreven als tweede keuze ter behandeling postoperatieve misselijkheid en braken en ter preventie van chemotherapiegeïnduceerde misselijkheid en braken.
 - De maximale dosis bij volwassenen is 10 mg driemaal daags: bij kinderen mag de dosis van 0,1 tot 0,15 mg/kg lichaamsgewicht driemaal daags niet overschreden worden.
 - Voorzichtigheid is geboden, zeker in geval van intraveneuze toediening, bij personen met een verhoogd risico van cardiovasculaire bijwerkingen, zoals ouderen of personen met bradycardie.De herziening van metoclopramide werd uitgevoerd op verzoek van het ANSM ([07.08.2013 – fagg](#); [10.2013 – BCFI](#)).
- **Esomeprazol** (in België: NEXIAM® en “generieken”), **omeprazol** (in België: LOSEC® en “generieken”) en *tinnitus*
Het Nederlandse bijwerkingencentrum, Lareb, ontving tien meldingen van tinnitus of verergering van tinnitus na gebruik van (es)omeprazol. In zes gevallen was er sprake van een positieve dechallenge

(verdwijning of verbetering van de bijwerking na stopzetting van het geneesmiddel) en één geval van positieve rechallenge (heroptreden van de bijwerking nadat het geneesmiddel opnieuw werd toegediend). Het verband tussen tinnitus en omeprazol (alsook de andere protonpomp-inhibitoren - PPI) is zwak disproportioneel aanwezig in de gegevensbanken van de WGO, Vigibase, en het EMA, EudraVigilance. In de Verenigde Staten is tinnitus opgenomen in de SKP en in de bijsluiters van geneesmiddelen op basis van (es)omeprazol. Deze bijwerking wordt mogelijk veroorzaakt door een wijziging of zelfs inhibitie van de protonpomp aanwezig op het niveau van het binnenoor door de PPI's, wat kan leiden tot wijzigingen van de ionenconcentraties; deze wijzigingen kunnen op hun beurt leiden tot symptomen van het type Ménière. Dit mechanisme wordt echter in vraag gesteld in bepaalde artikels uit de literatuur. Op dit moment kan een verband tussen (es)omeprazol en tinnitus niet worden uitgesloten ([18.07.2013 – Lareb](#)).

- **Omeprazol** (in België: LOSEC® en “generieken”) en *subacute cutane lupus erythematodes*
Het Lareb ontving twee meldingen van subacute cutane lupus erythematodes (SCLE) na gebruik van omeprazol. SCLE is een subtype van cutane lupus erythematodes en uit zich meestal in rode schilferende, ringvormige, polycyclische of samenvloeiende papulosquameuze (psoriasiforme) laesies zonder littekenweefsel op delen van de huid blootgesteld aan de zon, met beperkte systemische implicatie. De meest getroffen plaatsen zijn doorgaans de bovenkant van de rug, de borst, de buitenkant van de armen en de zijkanen van de hals, maar ook het gezicht en de hoofdhuid. De diagnose is gebaseerd op een klinische en histopathologische correlatie; een directe immunofluorescentie en serologische testen kunnen ondersteunend zijn. Het verband tussen SCLE en omeprazol wordt ondersteund door verschillende publicaties en door meldingen in de gegevensbanken van de WGO, Vigibase en het EMA, EudraVigilance; hetzelfde geldt voor het verband tussen SCLE en de andere PPI's, wat wijst op een klasse-effect ([16.05.2013 – Lareb](#)).

Ademhalingsstelsel

- ▼ **Glycopyrronium** (in België: Seebri Breezhaler®): *nieuwe specialiteit*
Glycopyrronium is een anticholinergicum met lange werkingsduur, voorgesteld voor gebruik via poederinhalatie voor de behandeling van chronisch obstructief longlijden (COPD). De bijwerkingen van glycopyrronium zijn deze van de anticholinergica via inhalatie (zoals monddroogte, visusstoornissen, palpitations, obstipatie, urineretentie); de mogelijkheid van een verhoogd risico van cardiovasculaire bijwerkingen zoals verlenging van het QT-interval, voorkamerfibrillatie, hartfalen en syncope is signaleerd, en zet aan tot voorzichtigheid ([17.10.2013 – BCFI](#)).
- **Tiotropium** (in België: SPIRIVA®): *signaal van anafylactische reactie*
Tijdens routineactiviteiten van signaaldetectie, identificeerde de geneesmiddelenautoriteit van het Verenigd Koninkrijk (MHRA) een signaal van anafylactische reactie op basis van zes meldingen. Het PRAC onderzocht de gevallen van anafylactische reactie en stelde vast dat in de SKP en de bijsluiters van geneesmiddelen die tiotropium bevatten al overgevoeligheid (met inbegrip van onmiddellijke reacties) en angio-oedeem zijn opgenomen als zeldzame bijwerkingen. Opzoekingen in EudraVigilance brachten nieuwe gevallen van anafylactische reactie aan het licht en zes gevallen van anafylactische shock, waarvan sommige met enkel tiotropium als aangegeven geneesmiddel. Het PRAC achtte een diepgaander onderzoek van dit signaal dan ook noodzakelijk ([07-10.01.2013 – Minutes PRAC](#)).
Het PRAC is van mening dat het aantal gemelde gevallen van anafylactische reactie zeer gering is in vergelijking met het grote aantal blootgestelde patiënten. Tussen de gevallen van anafylactische reactie, waren er wel sommige met een positieve rechallenge (heroptreden van de bijwerking nadat het geneesmiddel opnieuw werd toegediend) kort na de eerste dosis van tiotropium. Het PRAC adviseert dan ook om anafylactische reacties op te nemen als bijwerking om voorschrijvers/patiënten meer gedetailleerde informatie te verstrekken over de aard van de mogelijke overgevoeligheidsreacties ([10-13.06.2013 – Minutes PRAC](#)).

Hormonaal stelsel

- ▼ **Lixisenatide** (in België: LYXUMIA®): *nieuwe specialiteit*

Lixisenatide is een incretinemimeticum of GLP-1-analoog (glucagon-like peptide-1); het is vergund voor de behandeling van type 2 diabetes in associatie (bi- of tritherapie) met orale antidiabetica en/of basale insuline (d.w.z. een insuline met intermediaire werkingsduur of een insulineanaloog met lange werkingsduur). De bijwerkingen zijn vergelijkbaar met deze van de andere GLP-1-analogen (vooral gastro-intestinale stoornissen, hypoglycemie bij associatie met een hypoglycemiërend sulfamide en/of een basale insuline). GLP-1-analogen vertragen de maaglediging met mogelijke verandering van de resorptiesnelheid van andere geneesmiddelen ([12.2013 – BCFI](#)).

- **Ulipristal** (in België: ESMYA®): **nieuwe specialiteit**
ESMYA® is een nieuwe specialiteit die wordt voorgesteld voor de preoperatieve symptomatische behandeling van uteriene fibromen. Ulipristal is een selectieve progesteronreceptormodulator die al beschikbaar was voor noodanticonceptie (ELLAONE®). De voornaamste bijwerkingen van ulipristal zijn amenorroe, een verdikking van het endometrium, pijnlijke borsten en gastro-intestinale stoornissen. Ulipristal is een substraat van CYP3A4 met mogelijkheid van interacties ([10.2013 – BCFI](#)).
- **Exenatide** (in België: BYETTA®) en **liraglutide** (in België: VICTOZA®): **signaal van gastro-intestinale stenose en obstructie**
Het PRAC heeft de beschikbare gegevens, met inbegrip van gepubliceerde gegevens, beoordeeld en concludeerde dat er een mogelijke biologische oorzaak is voor de werking van incretinemimetica op de intestinale motiliteit. Het PRAC nam ook het bestaan van niet-vertekende gevallen met een compatibel temporeel verband en gevallen met een positieve dechallenge (verdwijning of verbetering van de bijwerking na stopzetting van de medicatie) of een positieve rechallenge (heroptreden van de bijwerking nadat het geneesmiddel opnieuw werd toegediend) in overweging. Het PRAC besliste om intestinale obstructie toe te voegen aan de lijst met bijwerkingen van geneesmiddelen met exenatide of liraglutide ([10-13.06.2013 - Minutes PRAC](#)).

Gynaeco-obstetrie

- **Gecombineerde hormonale contraceptiva (CHC's): herbeoordeling en positieve risicobatenverhouding**
Het PRAC heeft het risico van veneuze trombo-embolie (VTE) met CHC's herzien en concludeerde dat de voordelen van CHC's bij de preventie van ongewenste zwangerschappen blijven opwegen tegen de risico's. Deze herziening bevestigt dat de kans op VTE met alle CHC's klein is en toont aan dat er kleine verschillen zijn tussen de CHC's onderling afhankelijk van het type progestageen dat ze bevatten. Bovendien bevestigt het PRAC het belang van goede voorlichting voor vrouwen die deze geneesmiddelen gebruiken en voor de gezondheidszorgbeoefenaars die advies en klinische zorg verstrekken. Bij het voorschrijven van een CHC is het belangrijk dat artsen het individuele risico van bloedstolsels bij de vrouw regelmatig evalueren, aangezien dat risico met de tijd kan veranderen. Risicofactoren zijn onder meer roken, overgewicht, toenemende leeftijd, het hebben van migraine, familiale voorgeschiedenis van VTE en bevallen zijn in de afgelopen paar weken. Artsen moeten ook het risico van VTE nagaan in vergelijking met andere CHC's. Het is belangrijk dat vrouwen en artsen alert blijven voor de tekenen en symptomen van trombo-embolie. Als een vrouw één van deze tekenen of symptomen ontwikkelt, moet ze onmiddellijk medisch advies inwinnen. De herziening evalueerde ook het risico van arteriële trombo-embolie (ATE: arterial thromboembolism). Dit risico is zeer laag en er is geen bewijs voor een verschil in graad van risico tussen de producten onderling, afhankelijk van het type progestageen.
De SKP en de bijsluiter zullen worden aangepast om zo vrouwen te helpen om, samen met hun arts, weloverwogen beslissingen te maken over hun keuze van contraceptie. In afwachting is het aanbevolen dat vrouwen die vragen of opmerkingen hebben, deze bij hun volgende routineafpraak met hun arts bespreken. Voor vrouwen die zonder noemenswaardige problemen CHC's gebruiken, is er geen reden om de behandeling stop te zetten ([23.10.2013 – fagg](#)).
In januari 2014 werd een DHPC naar de gezondheidszorgbeoefenaars verstuurd ([27.01.2014 – DHPC](#)). Op de website van het fagg werd ook een checklist ([Checklist](#)) gepubliceerd die voorschrijvers als leidraad kunnen gebruiken tijdens het gesprek met hun patientes om de juiste anticonceptie te kiezen. Op de website staat ook informatie bestemd voor de gebruiksters ([Informatie voor de patiënte](#)).

- **Kortwerkende beta-agonisten** (in België: PRE-PAR® en VENTOLIN®): **gebruiksbeperking in de verloskunde**

Na beoordeling van de beschikbare gegevens en rekening houdend met de relevante behandelingsrichtlijnen concludeerde het PRAC dat er een risico bestaat van ernstige cardiovasculaire bijwerkingen voor zowel de moeder als de ongeboren baby, wanneer kortwerkende beta-agonisten (short-acting beta-agonists, SABA's) in de verloskunde worden gebruikt. Het risico van cardiovasculaire bijwerkingen is een gekend risico; de SKP en de bijsluiters van deze geneesmiddelen bevatten al waarschuwingen en contra-indicaties voor risicopatiënten. Aangezien de gegevens ter ondersteuning van de voordelen van de orale of rectale vormen gebruikt als tocolyticum voor korte- of langetermijngebruik zeer beperkt zijn, adviseert het PRAC om de orale of rectale vormen van SABA's niet langer te gebruiken in de verloskunde om vroegtijdige weeën of excessieve contracties bij de weeën te onderdrukken. Vermits uit de beschikbare gegevens blijkt dat de injecteerbare vormen doeltreffend zijn voor kortetermijngebruik om vroegtijdige weeën te onderdrukken, oordeelde het PRAC dat de voordelen van de injecteerbare vormen doorwegen op de cardiovasculaire risico's in specifieke omstandigheden. De injecteerbare vormen van deze geneesmiddelen blijven dan ook vergund voor kortetermijngebruik in de verloskunde onder specifieke voorwaarden ([23.09.2013 – fagg](#)). Op de vergadering van 21-23 oktober 2013 keurde de CMDh de aanbevelingen van het PRAC over de SABA's bij consensus goed ([28.10.2013 – fagg](#)). Er werden twee DHPC's verstuurd naar de gezondheidszorgbeoefenaars om hen op de hoogte te brengen van de gebruiksbeperking van de SABA's, en hen te herinneren aan de waarschuwingen en contra-indicaties in verband met cardiovasculaire risico's en hen te informeren over de gebruiksbeperking van parenterale SABA's tot maximum 48 uur ([30.09.2013 – DHPC](#), [06.11.2013- DHPC](#)).

Urogenitaal stelsel

- ▼ **Dapoxetine** (in België: PRILIGY®): **nieuwe specialiteit**

Dapoxetine is een selectieve serotonine-heropnameremmer (SSRI) die chemisch verwant is aan fluoxetine, maar met een korte werkingsduur. Dapoxetine wordt voorgesteld voor de behandeling van voortijdige ejaculatie. De bijwerkingen van dapoxetine zijn deze van de SSRI's in het algemeen (zoals gastro-intestinale last, neurologische stoornissen, hyponatriëmie, serotoninesyndroom); bovendien zijn gevallen van orthostatische hypotensie en syncopes beschreven. Dapoxetine is een substraat van CYP2D6 en CYP3A4, een zwakke inhibitor van CYP2D6 en een inductor van CYP3A4, met mogelijkheid van interacties. Farmacodynamische interacties met antidepressiva en met andere serotoninerge geneesmiddelen kunnen niet uitgesloten worden. Dapoxetine is tegenaangewezen bij patiënten met manie of ernstige depressie. Het risico van hypotensie is verhoogd bij associatie met andere geneesmiddelen met hypotensief effect ([10.2013 – BCFI](#)).

- ▼ **Mirabegron** (in België: BETMIGA®): **nieuwe specialiteit**

Mirabegron is een urinair spasmolyticum voorgesteld voor de behandeling van blaasinstabiliteit. Mirabegron is een β_3 -adrenerge receptoragonist; het werkingsmechanisme van mirabegron verschilt dus van dit van de anticholinergica. De voornaamste bijwerkingen van mirabegron zijn tachycardie en urinaire infecties. Mirabegron is een inhibitor van CYP2D6 en van P-glycoproteïne (P-gp), met mogelijkheid van farmacokinetische interacties ([10.2013 – BCFI](#)).

Pijn en koorts

- **Paracetamol**: signaal van *Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse en acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose*

Naar aanleiding van een [communicatie van de FDA](#) waarin werd gewaarschuwd voor gevallen van zeldzame doch ernstige huidreacties na gebruik van paracetamol, voerde het fagg een grondige analyse uit en een bijkomende opzoeking in Eudravigilance. Bij deze analyse werd een signaal van Stevens-Johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose (acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP) geïdentificeerd. Deze informatie werd aan het PRAC voorgelegd ([04-07.11.2013 – Minutes PRAC](#)).

Na grondige analyse van de beschikbare gegevens concludeerde het PRAC, in zijn vergadering van februari 2014, dat het mogelijke oorzakelijke verband niet duidelijk bewezen is, in het bijzonder gezien

de ontzettend grote populatie die wordt blootgesteld aan paracetamol. Het PRAC adviseert een update van de SKP's en bijsluiters van de betrokken producten, waarbij informatie zal worden opgenomen over de zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties ([03-06.02.2014 – Minutes PRAC](#)).

- **Paracetamol en blootstelling tijdens de zwangerschap**

Naar aanleiding van de publicatie van een studie over de blootstelling aan paracetamol tijdens de zwangerschap en de neurologische ontwikkeling van het kind, werd dit signaal onder de aandacht van het PRAC gebracht.

Het PRAC achtte dat de beperkingen van deze studie niet toelaten om een conclusie te trekken over dit verband en dat bijkomende verduidelijkingen van de auteurs van de studie noodzakelijk zijn ([03-06.02.2014 – Minutes PRAC](#)).

- **Paracetamol: aanbeveling van de FDA om doseringen hoger dan 325 mg af te schaffen**

De FDA adviseert gezondheidszorgbeoefenaars om niet langer vaste combinaties van geneesmiddelen met meer dan 325 mg paracetamol per tablet, capsule of andere doseringseenheid voor te schrijven of af te leveren. In het kader van vaste combinaties zijn er geen gegevens beschikbaar die aantonen dat de inname van meer dan 325 mg paracetamol per doseringseenheid meer voordelen oplevert t.o.v. bijkomende risico's van hepatotoxiciteit. Bovendien leidt de beperking van de hoeveelheid paracetamol per doseringseenheid tot een verminderd risico van ernstige leverschade door accidentele overdosering, dat kan leiden tot leverfalen, levertransplantatie en overlijden. Er werden gevallen van ernstige leveraandoeningen door paracetamol vastgesteld bij patiënten die meer hadden ingenomen dan de voorgeschreven dosis van een product op basis van paracetamol binnen een termijn van 24 uur, die meer dan één product op basis van paracetamol tegelijkertijd hadden ingenomen, of die alcohol hadden gedronken terwijl ze ook paracetamol gebruikten (in geval van overdosering kan alcohol de leverproblemen doen toenemen).

In België gebeurt de aflevering van paracetamol in de apotheek. Apothekers moeten patiënten goed informeren over specialiteiten die paracetamol bevatten en hen wijzen op het risico van overdosering bij gelijktijdig gebruik van twee producten op basis van paracetamol ([14.01.2014 – FDA](#)).

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

Het ANSM identificeerde een signaal van hypoglycemie na een nationaal onderzoek over bijwerkingen van geneesmiddelen op basis van tramadol. Dit onderzoek kwam er na de terugtrekking van producten op basis van dextropropoxyfeen in Frankrijk, om mogelijke risico's na te gaan die te wijten zijn aan het feit dat tramadol meer wordt voorgeschreven ([04-07.02.2013 – Minutes PRAC](#)).

Na de beoordeling van de nieuwe beschikbare informatie, oordeelde het PRAC dat er zeer pertinente gevallen zijn die een verband tussen tramadol en hypoglycemie ondersteunen. Uit de analyse van spontane meldingen bleek dat tramadol geassocieerd wordt met het optreden van hypoglycemie, in het bijzonder bij risicopatiënten (ouderen, diabetici in behandeling, patiënten met nierinsufficiëntie). De beschikbare gegevens tonen aan dat tramadol een hypoglycemiërende werking heeft in twee experimentele modellen van diabetes mellitus. Het PRAC achtte het daarom noodzakelijk om de SKP en de bijsluiter van geneesmiddelen die tramadol bevatten, bij te werken door het risico van hypoglycemie toe te voegen ([10-13.06.2013 – Minutes PRAC](#)).

Osteoarticulaire aandoeningen

- ▼ **Strontiumranelaat (in België: PROTELOS®): bijkomende beperkingen bij voorschrijven van strontiumranelaat**

In januari 2014 gaf het PRAC de aanbeveling om specialiteiten op basis van strontiumranelaat (Protelos®) te schorsen. Deze aanbeveling had te maken met het risico van cardiovasculaire events door strontiumranelaat, bovenop het al langer gekende risico van veneuze trombo-embolie en ernstige huidreacties. Het advies van het PRAC werd onderzocht door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)).

Het CHMP adviseerde op 21 februari 2014 dat de specialiteiten op basis van strontiumranelaat toch op de markt kunnen blijven, mits een aantal bijkomende beperkende maatregelen worden toegevoegd. Het CHMP gaat wel akkoord met de evaluatie van de risico's van strontiumranelaat zoals geformuleerd

door het PRAC, maar stelt dat strontiumranelaat onder bepaalde voorwaarden toch een optie kan zijn bij patiënten voor wie er geen therapeutische alternatieven zijn. Bovendien stelt het CHMP dat er geen evidentie is dat strontiumranelaat cardiovasculaire problemen veroorzaakt bij patiënten zonder cardiovasculair lijden. De beperkende maatregelen die worden voorgesteld door het CHMP zijn de volgende:

- Strontiumranelaat mag enkel gebruikt worden voor de behandeling van ernstige osteoporose bij mannen en postmenopauzale vrouwen met hoog fractuurrisico, en dit wanneer andere behandelingen tegenaangewezen zijn of niet verdragen worden.

-
Strontiumranelaat mag niet gebruikt worden bij patiënten met (antecedenten van) ischemisch hartlijden, perifere arterieel vaatlijden, cerebrovasculair lijden, en bij patiënten met niet-gecontroleerde hypertensie.

- Patiënten behandeld met strontiumranelaat moeten om de 6 tot 12 maanden worden geëvalueerd, en de behandeling moet gestopt worden wanneer de patiënt cardiovasculaire problemen ontwikkelt, of in geval van niet-gecontroleerde hypertensie.

Dit advies moet nog bekrachtigd worden door de Europese Commissie, waarna het bindend is voor alle lidstaten ([28.02.2014 – BCFI](#)).

- **▼ Eptotermine alfa** (in België: OSIGRAFT®): *nieuwe specialiteit*
Eptotermine alfa is een botweefselinducerend eiwit dat wordt gebruikt bij orthopedische chirurgie voor de behandeling van niet-geheelde tibiafracturen ([11.2013 - BCFI](#)).
- **▼ Bazedoxifeen** (in België: CONBRIZA®): *nieuwe specialiteit*
Bazedoxifeen is een selectieve oestrogeenreceptor-modulator en wordt voorgesteld voor de behandeling van postmenopauzale osteoporose. Bazedoxifeen heeft, zoals raloxifeen, een agonistisch effect ter hoogte van de oestrogeenreceptoren van het skelet en de lever, en een antagonistisch effect ter hoogte van de oestrogeenreceptoren in het borstweefsel en het endometrium. De bijwerkingen van bazedoxifeen zijn vergelijkbaar met die van raloxifeen en zijn vooral warmteopwellingen, spierkrampen in de benen en verhoogd risico van veneuze trombo-embolische incidenten ([10.2013 – BCFI](#)).
- **Colchicine** (in België: COLCHICINE OPOCALCIUM®): *belang van de naleving van de regels van goed gebruik*
Colchicine is een geneesmiddel met nauwe therapeutische marge, d.w.z. dat het verschil tussen zijn toxische dosis en therapeutische dosis gering is. Elke wijziging van de lichaamsconcentratie kan potentieel ernstige bijwerkingen veroorzaken, die fataal kunnen zijn. Daarom is het van essentieel belang om alert te blijven voor het optreden van diarree, aangezien dit een eerste teken van overdosering kan zijn. Na twee nieuwe gevallen van overlijden van patiënten behandeld met colchicine in Frankrijk, herinnerde het ANSM het belang om de regels van goed gebruik van colchicine na te leven, met name wat betreft de contra-indicaties en speciale waarschuwingen en gebruiksvoorzorgen ([16.12.2013 – ANSM](#)). Daarnaast wordt nogmaals gewezen op het risico van geneesmiddeleninteracties, namelijk met CYP3A4-inhibitoren of inhibitoren van P-glycoproteïne. Dit risico, met mogelijke ernstige of zelfs fatale afloop, werd al in november 2009 gemeld in de Folia Pharmacotherapeutica van het BCFI ([11.2009 – BCFI](#)); de SKP en de bijsluiter van COLCHICINE OPOCALCIUM® worden momenteel herzien.
- **Teriparatide** (in België: FORSTEO®): *signaal van anafylactische shock*
Het PRAC heeft tien meldingen van anafylactische shock na toediening van FORSTEO® onderzocht; daarnaast werden dertien gevallen van anafylactische of anafylactoïde reacties geïdentificeerd in de gegevensbank van het EMA (Eudravigilance). Er werden voor teriparatide allergische reacties (acute dyspneu, orofaciaal oedeem, gegeneraliseerde urticaria, pijn op de borst, oedeem - hoofdzakelijk perifeer) gerapporteerd die snel na injectie optraden; deze worden al vermeld in de SKP en de bijsluiter van het geneesmiddel, maar anafylaxie was tot nu toe nog niet beschreven. Het PRAC besliste dat anafylaxie nu ook als potentiële bijwerking moet worden opgenomen in de SKP en de bijsluiter van teriparatide ([04-07.11.2013 – Minutes PRAC](#)).
- **Leflunomide** (in België: ARAVA® en "generieken"): *signaal van medicamenteuze reactie met eosinofilie en systemische symptomen* (DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

Het PRAC heeft meldingen van vermoedelijke DRESS onderzocht en erkende dat sommige gevallen, inclusief gevallen uit de literatuur, een plausibel tijdsgebonden verband vertonen met de behandeling met leflunomide. Het PRAC merkte op dat huideffecten met leflunomide werden vastgesteld in dierenproeven en ook in klinische proeven. Drieëndertig procent van de gemelde bijwerkingen hadden betrekking op de huid of het subcutane weefsel. Sinds het in de handel brengen van ARAVA® werden andere ernstige huidreacties of subcutane reacties zoals het Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse en erythema multiforme gemeld. Het PRAC besloot dan ook dat een oorzakelijk verband tussen leflunomide en DRESS niet kan worden uitgesloten en dat deze informatie moet worden opgenomen in de SKP en de bijsluiters van geneesmiddelen die leflunomide bevatten ([04-07.11.2013 – Minutes PRAC](#)).

- **Bisfosfonaten en wazig zien**

Het Lareb heeft twintig meldingen van wazig zien ontvangen bij gebruik van bisfosfonaten. De gegevensbanken van de WGO (Vigibase) en het EMA (EudraVigilance) bevatten meer dan 600 meldingen van wazig zien na gebruik van bisfosfonaten. In sommige gevallen kan concomitante medicatie een versturende factor zijn om een oorzakelijk verband vast te stellen. Een gedetailleerde beschrijving van het optreden van het wazig zicht en vier gevallen met een positieve rechallenge (heroptreden van de bijwerking nadat het geneesmiddel opnieuw werd toegediend) zijn echter sterke indicatoren voor een verband met bisfosfonaten. Er worden ook gevallen van wazig zien beschreven in de literatuur in het kader van het gebruik van bisfosfonaten. Van bisfosfonaten is gekend dat zij ontstekingsreacties ter hoogte van de ogen als bijwerking kunnen hebben, zoals conjunctivitis, uveïtis en episcleritis. Wazig zien kan een symptoom zijn van dergelijke reacties. Slechts in één van de twintig gevallen die bij het Lareb werden gemeld, ging het om een ontstekingsreactie. Dit wijst erop dat er nog een ander onderliggend mechanisme moet bestaan om het wazig zicht te verklaren. Diepgaander onderzoek wordt aanbevolen ([18.07.2013 – Lareb](#)).

Zenuwstelsel

- **Methylfenidaat gebruikt voor de behandeling van aandachtstekortstoornissen met hyperactiviteit (ADHD) (in België: RILATINE® en CONCERTA®): risico van priapisme**

De FDA signaleert zeldzame gevallen van verlengde en soms pijnlijke erecties (priapisme) bij het gebruik van methylfenidaat in het kader van de behandeling van aandachtstekortstoornissen met hyperactiviteit (ADHD). Als priapisme niet meteen wordt behandeld, kan het leiden tot blijvende schade aan de penis. Het kan optreden bij mannen van elke leeftijd. Ook een ander geneesmiddel dat gebruikt wordt voor de behandeling van ADHD, namelijk Strattera® (atomoxetine), wordt geassocieerd met een risico van priapisme bij kinderen, adolescenten en volwassenen. Hoewel de beschikbare informatie over dit onderwerp beperkt is, lijkt priapisme frequenter voor te komen bij patiënten die behandeld worden met atomoxetine dan bij patiënten die worden behandeld met methylfenidaat.

Gezondheidszorgbeoefenaars moeten met hun mannelijke patiënten (en/of hun ouders) de tekenen en symptomen van priapisme bespreken en benadrukken dat onmiddellijke medische behandeling noodzakelijk is, als deze symptomen zich voordoen. In het bijzonder jongens die de puberteit nog niet bereikt hebben, kunnen mogelijk het probleem niet herkennen of verlegen zijn om erover te praten ([17.12.2013 – FDA](#)).

- **Lamotrigine (in België: LAMICTAL®, LAMBIPOL® en “generieken”): signaal van DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)-syndroom**

Bij routine signaaldetectie-activiteiten, identificeerde Nederland een signaal van DRESS op basis van verschillende meldingen uit EudraVigilance en ondersteund door acht artikels gepubliceerd sinds 2012 over een mogelijk verband. Het PRAC heeft de vermoedelijke gevallen van DRESS onderzocht en noteerde ook dat bij eerdere updates al andere ernstige huidreacties in de SKP en de bijsluiters van producten die lamotrigine bevatten, werden opgenomen. Sinds de laatste update heeft de klinische diagnose van DRESS vooruitgang geboekt en werd een groot aantal gevallen geleidelijk aan in EudraVigilance toegevoegd.

Het PRAC bevestigde dat, op basis van de informatie uit de rapporten en de literatuur, de behandeling met lamotrigine kan worden geassocieerd met het ontwikkelen van een DRESS. Bijgevolg moet DRESS als bijwerking worden opgenomen in de SKP en de bijsluiters van deze producten ([02-05.12.2013 – Minutes PRAC](#)).

- **Levetiracetam** (in België: KEPPRA®): signaal van *hyponatriëmie* en *syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH)*

Hoewel het PRAC tijdens zijn vergadering van juli 2013 oordeelde dat de huidige beschikbare informatie onvoldoende is om een oorzakelijk verband aan te tonen tussen levetiracetam en SIADH, noteerde het dat twee meldingen van gepubliceerde gevallen wijzen op een waarschijnlijk oorzakelijk verband tussen het gebruik van levetiracetam en hyponatriëmie. Omdat dit aspect niet gedekt was door het rapport bezorgd door de vergunninghouder, achtte het PRAC meer informatie noodzakelijk om het signaal te kunnen beoordelen ([08-11.07.2013 – Minutes PRAC](#)).

Het PRAC onderzocht de conclusies van de beoordeling van de bijkomende gegevens en de spontane post marketing meldingen van hyponatriëmie die twee gevallen met positieve rechallenge (heroptreden van de bijwerking nadat het geneesmiddel opnieuw werd toegediend) aan het licht bracht. Ondanks een aantal versturende factoren en/of ontbrekende informatie in beide gevallen, versterken de vastgestelde positieve dechallenge (verdwijning of verbetering van de bijwerking na stopzetting van de medicatie) en positieve rechallenge het signaal van hyponatriëmie veroorzaakt door levetiracetam. De analyse van de beschikbare gegevens suggereert niet dat medicamenteuze interacties tussen levetiracetam en andere anti-epileptica een rol zouden hebben gespeeld in de ontwikkeling van hyponatriëmie. Het PRAC adviseert bijgevolg om de SKP en de bijsluiters van het product bij te werken rekening houdend met deze conclusies ([04-07.11.2013 – Minutes PRAC](#)).
- **Valproïnezuur** (in België: DEPAKINE®, CONVULEX® en “generieken”) en verwante stoffen: herbeoordeling

De stijging van het risico van aangeboren afwijkingen gelinkt aan het gebruik van anti-epileptica bij zwangere vrouwen en het hogere risico van bepaalde aangeboren afwijkingen na gebruik van geneesmiddelen op basis van valproïnezuur in vergelijking met andere anti-epileptica, zijn al enige tijd bekend. Het is ook bekend dat kinderen van vrouwen die tijdens de zwangerschap behandeld werden met valproïnezuur, een vertraagde ontwikkeling zouden kunnen hebben. In de EU bevatten de SKP's en de bijsluiters van geneesmiddelen met valproïnezuur informatie over de risico's van hun gebruik tijdens de zwangerschap. De herziening van geneesmiddelen die valproïnezuur bevatten, werd aangevraagd door het MHRA na de publicatie van nieuwe studies die suggereren dat bij sommige kinderen ook ontwikkelingsstoornissen, waaronder autisme, kunnen optreden. Het MHRA merkte ook op dat een update van de SKP's en de bijsluiters van deze geneesmiddelen nodig is om deze in overeenstemming te brengen met de huidige gegevens.

Het EMA gaat de beschikbare gegevens over de baten en de risico's van valproïnezuur en verwante stoffen opnieuw bekijken en een advies uitbrengen over het gebruik van deze geneesmiddelen bij zwangere vrouwen ([22.10.2013 - fagg](#), [7-10.10.2013 – Minutes PRAC](#)).
- **Agomelatine** (in België: VALDOXAN®): nieuwe contra-indicatie en herhaling van het belang van de controle van de leverfunctie

In oktober 2012 ontvingen gezondheidszorgbeoefenaars een DHPC om hen te informeren over het risico van hepatotoxiciteit van agomelatine en hen te wijzen op het belang van de controle van de leverfunctie ([17.01.2013 – Vignews](#)).

Een nieuwe brief werd verstuurd om nogmaals op dit risico te wijzen en om gezondheidszorgbeoefenaars te informeren over nieuwe aanbevelingen in verband met het gebruik van dit product aangezien bijkomende gevallen van ernstige bijwerkingen ter hoogte van de lever werden gerapporteerd.

Agomelatine is tegenaangewezen bij patiënten met transaminasen die drie keer hoger liggen dan de bovenlimiet van de normale waarden. Gezondheidszorgbeoefenaars worden eraan herinnerd dat zij de leverfunctie van alle patiënten die met dit product worden behandeld, moeten controleren, en dat ze de behandeling moeten stopzetten bij patiënten die symptomen of tekenen van leverbeschadiging vertonen. Er is geen significant gunstig effect gedocumenteerd bij patiënten van 75 jaar of ouder; agomelatine mag dan ook niet worden gebruikt bij patiënten uit deze leeftijdscategorie. Patiënten moeten geïnformeerd worden over de symptomen van mogelijke leverbeschadiging en moeten aangeraden worden om onmiddellijk met de behandeling te stoppen en dringend medisch advies in te winnen indien dergelijke symptomen zouden optreden ([14.10.2013 – DHPC](#)).
- **Risperidon** (in België: RISPERDAL® en “generieken”) en **paliperidon** (in België: INVEGA® en XEPLION®): risico van *intraoperatief floppy iris-syndroom (IFIS)* bij patiënten die een cataractoperatie ondergaan

Er bestaat een risico van intraoperatief floppy iris-syndroom (IFIS) tijdens cataractoperaties en gerelateerde oogcomplicaties tijdens en na de operatie bij patiënten die worden behandeld met risperidon, paliperidon of paliperidonpalmitaat. Omdat IFIS geassocieerd is met een verhoogd aantal complicaties tijdens cataractoperaties, moet gevraagd worden naar huidig of eerder gebruik van deze geneesmiddelen bij het afnemen van de preoperatieve geneesmiddelenanamnese. Chirurgen moeten de operatie uiterst voorzichtig uitvoeren en de nodige maatregelen treffen in geval van vermoeden van IFIS om een prolaps van de iris tijdens de cataractoperatie te beperken.

De SKP en de bijsluiter van de betrokken producten worden momenteel bijgewerkt ([04.10.2013 – DHPC](#)).

- **Bromocriptine** (in België: [PARLODEL®](#)): *herbeoordeling van de risico-batenverhouding*
Het ANSM startte in 2012 een herbeoordeling van de risico-batenverhouding van geneesmiddelen op basis van bromocriptine gebruikt bij vrouwen om lactatie te voorkomen of te onderdrukken na een bevalling of abortus. Deze herziening kwam er na signalen van ernstige cardiovasculaire bijwerkingen (cerebrovasculair accident, myocardinfarct en hypertensie) en neuropsychiatrische bijwerkingen (convulsies, hallucinaties, verwardheid). Dit zijn bekende bijwerkingen die al in de SKP en de bijsluiter van de betrokken geneesmiddelen zijn opgenomen, in het bijzonder met de aanwezigheid van contra-indicaties en voorzorgsmaatregelen voor een veilig gebruik van bromocriptine in deze indicatie. Ondanks deze waarschuwingen bevestigde de herbeoordeling dat deze ernstige bijwerkingen nog steeds voorkomen, vaak doordat geneesmiddelen op basis van bromocriptine niet conform de SKP of de bijsluiter worden gebruikt (bv. niet naleven van de dosering of contra-indicaties). In juli 2013 legde het ANSM dit dossier bijgevolg voor op Europees niveau ([25.07.2013 – ANSM](#)), waarna het PRAC een herbeoordeling van de risico-batenverhouding van deze geneesmiddelen startte ([02-05.09.2013 – Minutes PRAC](#)).
- **Trazodon** (in België: [TRAZOLAN®](#), [NESTROLAN®](#), en “generieken”) en *urine-incontinentie*
In maart 2013 bevatte de gegevensbank van het Lareb drie meldingen van urine-incontinentie bij het gebruik van trazodon. Deze associatie is disproportioneel aanwezig en voor elk van de drie gevallen verdween de bijwerking snel na stopzetting van de behandeling met trazodon (positieve dechallenge). Het disproportioneel voorkomen van deze associatie in de gegevensbanken van de WGO (Vigibase) en van het EMA (Eudravigilance) ondersteunt ook het oorzakelijke verband tussen (urine-)incontinentie en trazodon. Deze bijwerking werd niet specifiek opgenomen in de SKP van de betrokken producten; er wordt enkel melding gemaakt van mictiestoornissen. In de SKP wordt ook geadviseerd om een welbepaalde dosering te volgen en patiënten met mictiestoornissen regelmatig op te volgen, hoewel deze stoornissen weinig waarschijnlijk zijn gezien de geringe anticholinerge werking van trazodon. In de Amerikaanse SKP daarentegen wordt urine-incontinentie wel opgenomen in de lijst van zeldzame bijwerkingen. Het mechanisme waardoor trazodon urine-incontinentie zou veroorzaken, kan verklaard worden door de agonistische werking op de 5HT₄-receptoren van de blaaskoepel, waardoor de blaas samentrekt. De anticholinerge werking en de inhibitie van de serotonineheropname in het centrale zenuwstelsel zou ook tot urine-incontinentie kunnen leiden. Bovendien kunnen slaperigheid en de sedatieve werking van trazodon deze bijwerking in de hand werken. Het Lareb is dan ook van mening dat, hoewel versturende variabelen zoals de indicatie, comedicatie en de medische voorgeschiedenis van de patiënt niet uit te sluiten zijn, het disproportioneel voorkomen van deze associatie in de gegevensbanken van het Lareb, de WHO en het EMA, de vermelding van de bijwerking in de Amerikaanse SKP, en de observatie van positieve dechallenge (verdwijning of verbetering van de bijwerking na stopzetting van de medicatie) voor elk geval, wijzen op een oorzakelijke rol van trazodon bij het optreden van urine-incontinentie ([18.07.2013 - Lareb](#)).
- **Gabapentine** (in België: [NEURONTIN®](#) en “generieken”) en *ernstige hypoglycemie*
In januari 2013 bevatte de Lareb-gegevensbank zes meldingen van verlaagd bloedsuikergehalte of ernstige hypoglycemie in associatie met gabapentine. Toch moet bij de analyse van deze meldingen rekening worden gehouden met een aantal versturende factoren. De WGO-gegevensbank (Vigibase) bevat 150 meldingen, waarvan ongeveer de helft betrekking heeft op patiënten zonder voorgeschiedenis van behandeling met hypoglycemiërende geneesmiddelen. Bij sommige meldingen van het Lareb en de WGO-gegevensbank is er sprake van een positieve dechallenge (verdwijning of verbetering van de bijwerking na stopzetting van de medicatie), wat deze associatie ondersteunt. De farmacologische eigenschappen van gabapentine verhogen de insulinevrijgave door de versterking van de spanningsgevoelige Ca²⁺-kanalen of als agonist van de GABA_A-receptor. Het Lareb is dan ook van

mening dat de ernstige hypoglycemie en de hypoglycemie bij diabetische en niet-diabetische patiënten moet worden opgenomen in de SKP en de bijsluiter van producten die gabapentine bevatten ([16.05.2013 – Lareb](#)).

- **Zolpidem** (in België: **STILNOCT®** en “generieken”): **herziening van de risico-batenverhouding**
In de EU bevatten de SKP en de bijsluiter van geneesmiddelen op basis van zolpidem een waarschuwing voor het risico van slaperigheid, in het bijzonder wanneer patiënten niet lang genoeg slapen na inname van een dergelijk geneesmiddel. In juni 2013 analyseerde het PRAC informatie afkomstig uit meldingen van problemen met rijden of verkeersongevallen bij patiënten behandeld met dergelijke geneesmiddelen. Het PRAC oordeelde toen dat een wijziging van de SKP en de bijsluiter van de betrokken geneesmiddelen niet noodzakelijk was. Op vraag van de Italiaanse geneesmiddelenautoriteit (Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA) oordeelde het PRAC dat een grondigere herziening en een analyse van bijkomende gegevens over de voor- en nadelen van zolpidem, in het bijzonder van de gegevens over de werkzaamheid bij lage dosissen, noodzakelijk waren om te bepalen of een aanpassing van de VHB's van geneesmiddelen die zolpidem bevatten binnen de EU noodzakelijk is ([12.07.2013 – fagg](#); [08-11.07.2013 – Minutes PRAC](#)). Tijdens zijn vergadering van maart 2014 formuleerde het PRAC nieuwe aanbevelingen in verband met zolpidem. Het adviseert nu om de SKP en de bijsluiter van zolpidem aan te passen en duidelijk te wijzen op het risico van verminderde rijvaardigheid en verminderde mentale alertheid. De waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen moeten worden versterkt om dergelijke risico's te beperken. De aanbevolen dagelijkse dosis zolpidem moet volgens het PRAC blijven behouden op 10 mg, en mag niet overschreden worden. Patiënten moeten de laagste werkzame dosis innemen, in één keer net voor het slapengaan, en mogen in dezelfde nacht geen nieuwe dosis van het geneesmiddel innemen. Voor oudere patiënten en patiënten met verminderde leverfunctie blijft de aanbevolen dagelijkse dosis zolpidem 5 mg. Bovendien wordt aangeraden om tot acht uur na inname van zolpidem geen voertuigen te besturen noch activiteiten uit te oefenen die mentale alertheid vergen. Zolpidem mag niet samen met andere geneesmiddelen worden ingenomen die inwerken op het centrale zenuwstelsel, of met alcohol of andere stoffen die het mentale vermogen beïnvloeden. Ter herinnering: net als voor alle hypnotica, wordt langdurig gebruik van zolpidem ontraden. De behandeling moet zo kort mogelijk zijn. De behandelingsduur varieert over het algemeen van enkele dagen tot 2 weken, met een maximum van 4 weken, ontwenningperiode inbegrepen ([07.03.2014 – fagg](#)).

Infecties

- ▼ **Ceftarolinefosamil** (in België: **ZINFORO®**): **nieuwe specialiteit**
Ceftarolinefosamil is de prodrug van ceftaroline en wordt voorgesteld voor de behandeling in ziekenhuismilieu van *community acquired pneumonia* en van ernstige infecties van de huid en de weke weefsels. De bijwerkingen van ceftaroline zijn die van de cefalosporines (vooral allergische reacties, gastro-intestinale stoornissen, hematologische stoornissen, nierstoornissen). Ceftaroline wordt vooral via de nieren uitgescheiden, en het gebruik ervan wordt afgeraden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Ceftaroline geeft farmacodynamische interacties met geneesmiddelen met niertoxiciteit zoals aminoglycosiden en lisdiuretica. Er zijn geen bewijzen dat ceftaroline doeltreffender is dan de andere antibiotica waarmee het product vergeleken werd, zowel bij *community acquired pneumonia* als bij infecties van de huid en de weke weefsels. Ceftaroline is dus geen eerstekeuzeantibioticum maar kan gebruikt worden als alternatief wanneer andere antibiotica falen ([12.2013 – BCFI](#)).
- ▼ **Rifaximine** (in België: **TARGAXAN®**): **nieuwe specialiteit**
Rifaximine is een antibioticum van de rifamycinegroep, voorgesteld voor de preventie van recidieven van episoden van hepatische encefalopathie bij patiënten met chronische leverinsufficiëntie. De voornaamste bijwerkingen van rifaximine zijn perifeer oedeem, ascites, anemie, gewrichtspijn, koorts en duizeligheid. Gevallen van diarree door *Clostridium difficile* werden ook beschreven ([09.2013 – BCFI](#)).
- **Mefloquine** (in België: **LARIAM®**) en **vestibulaire bijwerkingen**
Naast de gekende psychiatrische bijwerkingen, werden voor mefloquine bijwerkingen van vestibulaire oorsprong beschreven zoals duizeligheid, evenwichtsstoornissen en tinnitus. Deze neurologische

bijwerkingen treden meestal snel na het starten van de behandeling met mefloquine op (soms na één of twee doses) en blijven soms maanden tot jaren na stopzetting van de behandeling aanhouden of blijken onomkeerbaar. Bij de meeste patiënten gingen deze vestibulaire effecten gepaard met psychiatrische bijwerkingen ([11.2013 – BCFI](#)).

- **Mefloquine** (in België: LARIAM®): *educatief materiaal*
Het fagg heeft een aantal voorwaarden verbonden aan de VHB van LARIAM, zoals het versturen van een DHPC en van educatief materiaal (gids voor gezondheidszorgbeoefenaars, checklist voor het voorschrijven van mefloquine en waarschuwingskaart voor de patiënt) naar de gezondheidszorgbeoefenaars.
In de DHPC worden de belangrijkste bijwerkingen van mefloquine opgesomd alsook de verschillende manieren om bijkomende exemplaren van het educatief materiaal te bestellen ([10.2013 – DHPC](#)).
- **Doxycycline** (in België: VIBRATAB®, DOXYLETS®, DOXYTAB® en “generieken”) en *foto-onycholyse*
Het Lareb heeft twaalf meldingen gekregen van foto-onycholyse tijdens het gebruik van doxycycline. Het PRAC heeft de informatie van deze meldingen beoordeeld en noteerde dat in de meeste gevallen doxycycline het enige verdachte geneesmiddel was. Fotosensitiviteit is een gekende bijwerking van doxycycline. Het nagelbed bevat minder melanine en is daarom minder beschermd tegen ultraviolette stralen. De SKP en de bijsluiter van geneesmiddelen die doxycycline bevatten, moeten bijgevolg worden bijgewerkt om het risico van foto-onycholyse te vermelden ([07-10.10.2013 – Minutes PRAC](#) en [16.05.2013 - Lareb](#)).
- **Doxycycline** (in België: VIBRATAB®, DOXYLETS®, DOXYTAB® en “generieken”) en *paresthesie*
Het Lareb heeft tien meldingen gekregen van paresthesie tijdens het gebruik van doxycycline. In vijf van deze gevallen werd een positieve dechallenge (verdwijning of verbetering van de bijwerking na stopzetting van het geneesmiddel) beschreven. In Australië en Nieuw-Zeeland wordt paresthesie beschreven als bijwerking in de SKP's en bijsluiters van specialiteiten op basis van doxycycline. In de Lareb-gegevensbank kan geen statistisch significant verband gelegd worden tussen paresthesie en doxycycline, in tegenstelling tot de gegevensbanken van de WGO (Vigibase) en het EMA (Eudravigilance). In de meeste Nederlandse gevallen gebruikten patiënten doxycycline om de ziekte van Lyme te behandelen; dit kan erop wijzen dat paresthesie dosisafhankelijk is omdat de dosissen gebruikt voor deze indicatie hoger zijn. Hoewel de ziekte van Lyme, waarvoor doxycycline wordt voorgeschreven, zelf perifere zenuwstoornissen kan veroorzaken in het gedissemineerd stadium, suggereren de gevallen van het Lareb, ondersteund door de gegevens van Vigibase en Eudravigilance, dat doxycycline een rol zou kunnen spelen in het optreden van paresthesie ([16.05.2013 - Lareb](#)).
- **Chloroquine** (in België: NIVAQUINE®) en **hydroxychloroquine** (in België: PLAQUENIL®): *signaal van hypoglycemie*
Het PRAC werd op de hoogte gebracht van het feit dat in Ierland, na een nationale beoordeling van een PSUR (Periodic Safety Update Report) van PLAQUENIL®, het risico van hypoglycemie in de SKP en de bijsluiter van het betrokken geneesmiddel zal worden opgenomen.
Het PRAC onderzocht de gevallen van hypoglycemie in associatie met het gebruik van chloroquine en hydroxychloroquine en concludeerde dat, rekening houdend met het werkingsmechanisme beschreven in de literatuur, het risico van hypoglycemie niet moet worden beperkt tot hydroxychloroquine, maar moet worden beschouwd als een klasse-effect. Het PRAC besliste dan ook om de SKP en de bijsluiter van geneesmiddelen op basis van chloroquine of hydroxychloroquine bij te werken en het risico van hypoglycemie erin op te nemen ([02-05.09.2013 – Minutes PRAC](#)).
- **Lopinavir/ritonavir** (in België: KALETRA®) en andere proteaseremmers: *signaal van ernstige sedatie door interactie met quetiapine* (in België: SEROQUEL® en “generieken”)
In juli 2013 onderzocht het PRAC de melding van een geval van ernstige sedatie die leidde tot een diepe coma bij een patiënt behandeld met quetiapine en lopinavir/ritonavir en emtricitabine/tenofovir in het kader van een HIV post-expositie profylaxe. Deze medicamenteuze interactie is vermoedelijk te wijten aan een verhoogde blootstelling aan quetiapine, veroorzaakt door een remming van het cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) door lopinavir/ritonavir. Het gelijktijdige gebruik met proteaseremmers wordt expliciet tegenaangewezen in de SKP en de bijsluiter van geneesmiddelen die quetiapine bevatten, omwille van het risico van verhoogde blootstelling aan quetiapine. De SKP en bijsluiter van geneesmiddelen die de combinatie lopinavir/ritonavir bevatten daarentegen, bevatten

deze contra-indicatie niet, maar vermelden wel dat geneesmiddelen die sterk afhankelijk zijn van het cytochroom P450 3A (CYP3A) voor de klaring en waarbij verhoogde plasmaconcentraties geassocieerd zijn met ernstige en/of levensbedreigende aandoeningen, niet gelijktijdig mogen worden toegediend. Het PRAC concludeerde dat de interactie met quetiapine en de contra-indicatie moeten worden opgenomen in de SKP en de bijsluiter van geneesmiddelen die de combinatie lopinavir/ritonavir of elke andere proteaseremmer bevatten ([07-10.10.2013 – Minutes PRAC](#)).

Na deze aanbeveling van het PRAC gaven de vergunninghouders van VICTRELIS® (boceprevir) en van CRIXIVAN® (indinavir) een rechtvaardiging om deze contra-indicatie niet te moeten opnemen in de SKP en de bijsluiter van deze geneesmiddelen, waarin zij stelden dat er geen enkel geval van medicamenteuze interactie met quetiapine was gemeld voor boceprevir en indinavir. Het PRAC onderzocht dit en besloot dat er geen reden is om deze werkzame bestanddelen te onderscheiden van de andere proteaseremmers wat deze interactie betreft. Het PRAC herinnert dat de interactie en de contra-indicatie al is opgenomen in de SKP en de bijsluiter van geneesmiddelen die quetiapine bevatten, en dat deze ook zouden moeten worden opgenomen in de SKP en de bijsluiter van alle proteaseremmers ([07-10.10.2013 – Minutes PRAC](#)).

- **Nitrofurantoïne** (in België: FURADANTINE MC®) en herhaling van de gebruiksvoorzorgen, in het bijzonder bij (oudere) patiënten met nierinsufficiëntie
Het MHRA publiceerde een herinnering van de gebruiksvoorzorgen van nitrofurantoïne nadat sinds januari 2012 elf gevallen werden gemeld van patiënten met nierinsufficiëntie aan wie nitrofurantoïne werd voorgeschreven. Bij een aantal van die patiënten leidde dit tot het falen van de therapie. Nitrofurantoïne is een oraal antibioticum dat wordt gebruikt voor de behandeling van urineweginfecties. De antibacteriële werking hangt af van de niersecretie van nitrofurantoïne in de urinaire tractus. Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de niersecretie van nitrofurantoïne beperkt, wat kan leiden tot het mislukken van de therapie. Daarom wordt nitrofurantoïne tegenaangewezen bij patiënten met een creatinineklaring <60 ml/min. Het MHRA adviseert gezondheidszorgbeoefenaars daarom om aandacht te besteden aan de nierfunctie van hun patiënten, wanneer ze nitrofurantoïne voorschrijven, in het bijzonder als het gaat om oudere patiënten ([08.2013 - MHRA](#)).
- **Fluoroquinolonen en permanente zenuw schade**
In de Verenigde Staten werden de SKP's en bijsluiters van geneesmiddelen op basis van een fluoroquinolone bijgewerkt om de ernstige bijwerking van perifere neuropathie beter te beschrijven. Deze potentieel door fluoroquinolonen veroorzaakte ernstige zenuw schade kan snel na de start van de (orale of injecteerbare) behandeling optreden en zelfs blijvend zijn. Als een patiënt symptomen van perifere neuropathie ontwikkelt, moet het gebruik van het fluoroquinolone gestaakt worden, en moet de patiënt worden behandeld met een antibioticum uit een andere klasse, behalve wanneer de verwachte voordelen van het voortzetten van de behandeling opwegen tegen de risico's. Perifere neuropathie is een neurologische stoornis die kan optreden ter hoogte van de armen of benen. De symptomen zijn pijn, branderig gevoel, tintelingen, verdoofd gevoel, flauwte, of een verandering in de tastzin, pijngevoel of temperatuurszin; ook de waarneming van de lichaamspositie kan aangetast worden ([15.08.2013 – FDA](#)).
- **Ketoconazol: schorsing van de VHB van de orale vormen**
Het CHMP heeft de schorsing aanbevolen van alle VHB van geneesmiddelen die ketoconazol bevatten voor oraal gebruik in de EU. Na beoordeling van de beschikbare gegevens concludeerde het CHMP dat, hoewel hepatotoxiciteit zoals hepatitis een bekende bijwerking is van geneesmiddelen tegen schimmels, de incidentie en de ernst van de hepatotoxiciteit met ketoconazol voor oraal gebruik hoger waren dan bij andere antimycotica. Het CHMP merkte op dat de gemelde hepatotoxiciteit kort na het opstarten van de behandeling met de aanbevolen dosis optrad, en het niet mogelijk is om maatregelen te identificeren om deze risico's te verminderen. Het CHMP benadrukt ook dat het klinische voordeel van ketoconazol voor oraal gebruik onzeker is. Bovendien zijn de gegevens over de doeltreffendheid ervan beperkt en voldoen deze niet aan de huidige normen. Tot slot bestaan er alternatieve behandelingen. Het CHMP is dan ook van mening dat de voordelen niet opwegen tegen de risico's. Topische formuleringen van ketoconazol (zoals crèmes, zalven en shampoos) kunnen verder gebruikt worden aangezien de hoeveelheid ketoconazol die door het lichaam wordt geabsorbeerd zeer laag is bij deze formuleringen ([02.08.2013 – fagg](#) en [19.08.2013 – DHPC](#)).

Immunititeit

- **Adalimumab** TNF-alfa-remmers (in België: HUMIRA®) en **etanercept** (in België: ENBREL®): signaal van *dermatomyositis*
Na de beoordeling van een aantal gevallen van dermatomyositis gelinkt aan het gebruik van adalimumab, heeft het PRAC in zijn zitting van september 2012 aan het EMA gevraagd om te zoeken, in de Europese databank EudraVigilance, naar gevallen van dermatomyositis in associatie met stoffen die farmacologisch gezien aan adalimumab gelinkt zijn. Het EMA diende daarna verslag uit te brengen aan het PRAC ([03-05.09.2013 – Minutes PRAC](#)).
Na herziening van de cumulatieve analyse uitgevoerd door de vergunninghouder, adviseerde het PRAC in november 2012 om de SKP en de bijsluiter van geneesmiddelen die adalimumab bevatten te versterken en er dermatomyositis in op te nemen, evenals de verergering van de symptomen van dermatomyositis. Het secretariaat van het EMA bracht het PRAC op de hoogte van het feit dat het vooronderzoek in EudraVigilance geen gevallen aan het licht heeft gebracht voor golimumab en certolizumab, maar wel een aantal meldingen voor etanercept. Het PRAC besloot dat deze gevallen nog beoordeeld moeten worden ([26-29.11.2012 – Minutes PRAC](#)).
In januari 2013 besloot het PRAC na analyse van de gemelde gevallen, dat een oorzakelijk verband in sommige gevallen niet uit te sluiten valt. Rekening houdend met deze conclusie en de voorgaande aanbevelingen voor andere tumornecrosefactor-alfa-remmers (TNF α) (adalimumab en infliximab), oordeelde het PRAC dat een diepgaander onderzoek van het signaal gerechtvaardigd was ([07-10.01.2013 – Minutes PRAC](#)).
In juni 2013 besliste het PRAC dat, op basis van het onderzoek van de conclusies van de cumulatieve analyse ingediend door de vergunninghouder, de SKP's en bijsluiters van producten op basis van etanercept moeten worden aangepast naar analogie van die van adalimumab ([10-13.06.2013 – Minutes PRAC](#)).
- **Immunisatie van prematuren** (in België: INFANRIX HEXA® en PREVENAR 13®) en *apneu*
Tussen juni 2005 en april 2013 ontving het Lareb negen meldingen van apneu en één melding van verminderde zuurstofsaturatie bij prematuren tussen 28 en 35 weken. In de meeste gevallen ontstond de bijwerking binnen 24 uur na immunisatie. De SKP van de betrokken producten (in België: PREVENAR 13® en INFANRIX HEXA®, in Nederland: PREVENAR® en SYNFLORIX®) maakt enkel melding van infantiele apneu bij zeer premature kinderen (minder dan 28 weken). In de SKP van INFANRIX HEXA® wordt ook bij de waarschuwingen het potentiële risico op apneu en de noodzaak om de respiratoire functies gedurende 48-72 uur te monitoren vermeld in het geval van primaire immunisatie bij zeer premature kinderen (geboren \leq 28 weken zwangerschap), in het bijzonder voor kinderen met een nog niet volledig ontwikkeld ademhalingsstelsel in de anamnese. Gezien het aantal meldingen oordeelt het Lareb dat apneu bij premature kinderen moet worden opgenomen in de SKP's van de betrokken producten zonder specificatie van de gestatieleeftijd ([18.07.2013 – Lareb](#)).
- **CERVARIX®** en *langdurige vermoeidheid na immunisatie*
Na een publicatie over CERVARIX® in de nationale pers van Nederland, constateerde het Lareb een plotse stijging van het aantal meldingen van vermoeidheid gelinkt aan een vaccinatie met CERVARIX®. In meer dan de helft van de gevallen hield de vermoeidheid meer dan zes maanden aan; in zes gevallen leidde de bijwerking tot een ziekenhuisopname van de patiënte. Een van de belangrijke versturende factoren waarmee rekening moet worden gehouden, is de leeftijd van de gevaccineerde patiëntes. Langdurige vermoeidheid treedt immers bij een aanzienlijk percentage jonge meisjes rond 12-13 jaar op. De duur van de klachten kan mogelijk verklaard worden door het feit dat vermoeidheid van korte duur - een gekende bijwerking van immunisatie met CERVARIX® - zich kan ontwikkelen in blijvende vermoeidheid door de aanwezigheid van andere factoren. Om het oorzakelijke verband tussen de immunisatie met CERVARIX® en blijvende vermoeidheid te kunnen bevestigen of verwerpen, oordeelde het Lareb dat bijkomende epidemiologische studies noodzakelijk zijn ([18.07.2013 – Lareb](#)).

Antitumorale geneesmiddelen

- ▼ **Decitabine** (in België: DACOGEN®): nieuwe specialiteit

Decitabine is een pyrimidine-analoog voorgesteld voor de behandeling van acute myeloïde leukemie bij volwassen patiënten.

De bijwerkingen zijn voornamelijk gastro-intestinale en hematologische stoornissen (met risico van ernstige infecties en bloedingen) ([12.2013 - BCFI](#)).

- ▼ **Eribuline** (in België: HALAVEN®): *nieuwe specialiteit*
Eribuline is een halichondrine-B-analoog, een antitumoraal middel dat wordt voorgesteld voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd mammacarcinoom.
De bijwerkingen zijn voornamelijk hematologische stoornissen (vooral neutropenie, anemie) en perifere neuropathie ([11.2013 - BCFI](#)).
- ▼ **Axitinib** (in België: INLYTA®): *nieuwe specialiteit*
Axitinib is een proteïnekinaseremmer ter hoogte van de receptoren voor de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF). Axitinib wordt voorgesteld voor de behandeling van gevorderd niercarcinoom.
De voornaamste bijwerkingen zijn gastro-intestinale last, huidrupties, bloedingen, schildklierstoornissen, arteriële hypertensie en arteriële en veneuze trombo-embolische incidenten.
Axitinib is een substraat van CYP3A4 met mogelijkheid van farmacokinetische interacties ([10.2013 – BCFI](#)).
- ▼ **Brentuximab vedotine** (in België: ADCETRIS®): *nieuwe specialiteit*
Brentuximab vedotine is een antitumoraal middel op basis van een monoklonaal antilichaam dat het CD30-antigeen op het oppervlak van lymfocyten herkent en dat geconjugeerd is aan een microtubulaire inhibitor; brentuximab vedotine wordt gebruikt bij de behandeling van bepaalde lymfomen.
De voornaamste bijwerkingen zijn leuko-encefalopathie, perifere neuropathie, SJS en hematologische stoornissen ([09.2013 – BCFI](#)).
- ▼ **Crizotinib** (in België: XALKORI®): *nieuwe specialiteit*
Crizotinib is een proteïnekinase-inhibitor voorgesteld voor de behandeling van bepaalde gevallen van gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom.
De voornaamste bijwerkingen zijn een verlenging van het QT-interval, hepatotoxiciteit, interstitiële pneumonie, visusstoornissen en neuropathie ([09.2013 – BCFI](#)).
- ▼ **Brentuximab vedotine** (in België: ADCETRIS®) en *longtoxiciteit*
Na een beoordeling van de cumulatieve gegevens over de longtoxiciteit van brentuximab vedotine, werd beslist dit risico op te nemen in de waarschuwingen van de SKP en de bijsluiter van ADCETRIS®. Het mogelijke effect van een vorige behandeling met bleomycine in het optreden van longtoxiciteit moet nauwlettend worden opgevolgd ([02-05.09.2013 – PRAC](#)).
- **Cetuximab** (in België: ERBITUX®) en *wijziging van de therapeutische indicatie*
Cetuximab is een chimerisch monoklonaal antilichaam dat de humane epidermale groeifactor receptor of EGFR herkent; het wordt gebruikt als monotherapie of in combinatie met chemotherapie in bepaalde gevallen van gemetastaseerde colorectale kanker (mCRC), en in combinatie met chemotherapie of bestralingstherapie voor sommige tumoren in het hoofd en de hals. Wat de indicatie voor gemetastaseerde colorectale kanker betreft, is het bewijs van de wildtype RAS status (exons 2, 3 en 4 van KRAS en NRAS) voortaan verplicht voordat een behandeling met ERBITUX® wordt aangevangen. Uit bijkomende gegevens is immers gebleken dat het wildtype RAS, zoals boven gedefinieerd, nodig is opdat ERBITUX® werkzaam zou zijn. Het bewijs van wildtype KRAS exon 2 status was al vereist om een behandeling met ERBITUX® te mogen opstarten. De contra-indicatie van het gebruik van ERBITUX® in combinatie met chemotherapie die oxaliplatine bevatten omvat voortaan alle patiënten met mCRC met RAS-mutatie (exons 2, 3 en 4 van KRAS en NRAS) of onbekende RAS-status ([01.2014 - DHPC](#)).
- **Capecitabine** (in België: XELODA® en "generieken") en *ernstige huidreacties*
Zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties zoals het SJS en TEN, waaronder fatale gevallen, werden gemeld bij patiënten behandeld met XELODA®. Gezondheidszorgbeoefenaars moeten bedacht zijn op het risico van dergelijke reacties en moeten de behandeling met XELODA® onmiddellijk stopzetten bij het optreden ervan. XELODA® moet definitief worden stopgezet bij patiënten die een

ernstige huidreactie vertonen. Patiënten moeten op de hoogte worden gebracht van het risico van dergelijke huidreacties en van het feit dat zij dringend medische hulp moeten inroepen zodra er symptomen van ernstige huidreacties optreden ([12.2013 - DHPC](#)).

- **Temozolomide** (in België: TEMODAL® en “generieken”) en *ernstige levertoxiciteit*
Er zijn gevallen van leverschade, waaronder een fatale leverinsufficiëntie, gemeld bij patiënten behandeld met temozolomide. De levertoxiciteit kan enkele weken of langer na aanvang van de behandeling met temozolomide optreden; de levertoxiciteit kan ook nog na stopzetting van de behandeling optreden. Voor aanvang van de behandeling en na elke behandelingscyclus moet de leverfunctie worden onderzocht. Bij patiënten met een behandelingscyclus van 42 dagen, moeten de onderzoeken halverwege de cyclus worden herhaald. Bij afwijkingen van de leverfunctie moeten de voor- en nadelen van de opstart of voortzetting van een behandeling met temozolomide aandachtig worden overwogen voor elke patiënt ([12.2013 - DHPC](#)).
- **Cabazitaxel** (in België: JEVTANA®) en *risico van verkeerde bereiding*
Naar aanleiding van fouten bij de reconstitutie van JEVTANA® werd een DHPC gepubliceerd om de instructies voor een correcte bereiding van het geneesmiddel te herhalen. Fouten bij de reconstitutie kunnen leiden tot overdosering, waarbij een dosis wordt afgeleverd die 15 tot 20% hoger is dan de werkelijk voorgeschreven dosis. De verwachte complicaties van een overdosering bestaan uit een exacerbatie van de bijwerkingen, zoals beenmergsuppressie en gastro-intestinale aandoeningen ([11.2013 - DHPC](#)).
- **Rituximab** (in België: MABTHERA®) en *screening op hepatitis B-virus voor de behandeling*
Gezondheidszorgbeoefenaars moeten *alle* patiënten (niet enkel risicopatiënten voor HBV) screenen op het hepatitis B-virus (HBV) voor ze een behandeling met MABTHERA® opstarten. Patiënten met hepatitis B mogen niet met MABTHERA® behandeld worden. Patiënten met een positieve serologie voor hepatitis B, maar zonder actieve ziekte, moeten een gespecialiseerde arts op het gebied van leverziekten raadplegen alvorens een behandeling met MABTHERA® te starten. Deze patiënten moeten worden opgevolgd en behandeld volgens de lokale medische aanbevelingen om HBV-reactivatie te voorkomen ([11.2013 - DHPC](#)).
- **Mercaptopurine** (in België: PURI-NETHOL®) en *fotosensitiviteit*
Het Lareb ontving twee meldingen van fotosensitiviteit bij het gebruik van mercaptopurine. In 2008 schreef het Lareb een rapport over fotosensitiviteit bij patiënten behandeld met azathioprine. De conclusie van dit rapport was dat de fotosensitiviteitsreacties gelinkt zou kunnen zijn aan het gebruik van het geneesmiddel in kwestie. Aangezien mercaptopurine een actieve metaboliet van azathioprine is, is het aannemelijk dat gelijkaardige reacties optreden bij patiënten die worden behandeld met mercaptopurine ([18.07.2013 - Lareb](#)).

Vitaminen, mineralen en tonica

- **IJzer** voor intraveneus gebruik (in België: FERCAYL®, VENOFER® en INJECTAFER®) en *ernstige allergische reacties: nieuwe aanbevelingen*
Het CHMP heeft de herziening van ijzerbevattende geneesmiddelen voor intraveneuze toediening afgerond en oordeelde dat de voordelen van deze geneesmiddelen opwegen tegen de risico's op voorwaarde dat er adequate maatregelen worden genomen om het risico van allergische reacties te beperken door maatregelen in te voeren die een vroege opsporing toelaten en een effectieve behandeling van eventuele allergische reacties. Injecteerbare ijzerbevattende geneesmiddelen mogen enkel worden toegediend in een omgeving waar reanimatiefaciliteiten beschikbaar zijn, zodat patiënten die een allergische reactie ontwikkelen, onmiddellijk kunnen worden behandeld. Bovendien beschouwt het CHMP de praktijk, waarbij eerst een kleine proefdosis aan de patiënt wordt gegeven, niet als betrouwbaar om de reactie van de patiënt te voorspellen wanneer hij/zij een volledige dosis toegediend krijgt; een proefdosis wordt dan ook niet langer aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden bij elke toediening, zelfs als vorige toedieningen goed werden verdragen. Het CHMP is ook van mening dat allergische reacties tijdens de zwangerschap bijzonder verontrustend zijn omdat deze zowel de moeder als het ongeboren kind in gevaar kunnen brengen; dergelijke geneesmiddelen mogen daarom niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij in geval van absolute noodzaak. De behandeling moet

worden beperkt tot het tweede of derde trimester van de zwangerschap, op voorwaarde dat de voordelen van de behandeling duidelijk opwegen tegen de risico's voor de ongeboren baby. Het CHMP beveelt ook andere maatregelen aan, zoals jaarlijkse herzieningen op basis van meldingen van allergische reacties, en een studie om de veiligheid van ijzerbevattende geneesmiddelen die intraveneus worden toegediend, te bevestigen ([17.07.2013 – fagg](#)).

Dermatologie

- ▼ **Ingenolmebutaat** (in België: PICATO®): nieuwe specialiteit
Ingenolmebutaat is een stof afkomstig van de plant Euphorbia peplus. Het wordt gebruikt voor de lokale behandeling van actinische keratose bij volwassenen; het werkingsmechanisme is niet volledig opgehelderd. Ingenolmebutaatgel mag niet op de slijmvliezen of rond de ogen aangebracht worden ([01.2014 - BCFI](#)).
- **Bereidingen op basis van boorzuur en/of derivaten: waarschuwingen**
Het ANSM heeft op de website een waarschuwing gepubliceerd in verband met risico's verbonden aan het gebruik van ziekenhuisbereidingen en magistrale en officinale bereidingen op basis van boorzuur en/of derivaten (borax).
Het ANSM herinnert voorschrijvers, officina-apothekers en ziekenhuisapothekers aan het reprotoxische risico van bepaalde bereidingen met boorzuur en/of derivaten (borax). Voor bereidingen die blootstellen aan een hoeveelheid hoger dan 0,2 mg equivalent borium /kg/d (hoeveelheid borium = 0,175 x hoeveelheid boorzuur H_3BO_3 ; hoeveelheid borium = 0,113 x hoeveelheid borax $Na_2B_4O_7$), vaardigt het ANSM de volgende aanbevelingen uit: niet toedienen aan zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven; aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd mogen deze bereidingen worden toegediend op voorwaarde dat zij een doeltreffende en ononderbroken contraceptie toepassen, minstens één maand voor het starten van de behandeling, ononderbroken tijdens de behandeling en tot één maand na stopzetting van de behandeling; niet toedienen aan jongens in de puberteit.
Het ANSM herhaalt ook het risico van ernstige toxiciteit bij de systemische passage van borium bij gebruik van bereidingen op basis van boorzuur of derivaten (borax) in bepaalde situaties. Daarom adviseert het ANSM om dergelijke bereidingen niet te gebruiken bij kinderen jonger dan dertig maanden, in geval van overgevoeligheid voor boorzuur en/of derivaten (borax).
Om het risico van ernstige systemische toxiciteit te voorkomen, wordt bijzondere voorzichtigheid geadviseerd bij gebruik bij ouderen en bij patiënten met nierinsufficiëntie, bij gebruik op een beschadigde huid (ontstoken of geschaafd), op slijmvliezen of diepe wonden, en ook bij gebruik op een grote oppervlakte.
Bij tekenen ter hoogte van de huid, of bij digestieve of neurologische tekenen, moet de behandeling worden stopgezet ([07.2013 - ANSM](#)).

Oftalmologie

- ▼ **Ocriplasmine** (in België: JETREA®): nieuwe specialiteit
Ocriplasmine is een recombinant protease gebruikt via intravitreale injectie bij de behandeling van vitreomaculaire tractie.
Bijwerkingen zijn voornamelijk gezichtsstoornissen en oogbloedingen, zelden retinale loslating of scheur, meestal ten gevolge van de toedieningsprocedure ([11.2013 – BCFI](#)).
- ▼ **Aflibercept** (in België: Eylea®): nieuwe specialiteit
Aflibercept is een remmer van de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF). Het wordt voorgesteld in intravitreale injectie voor de behandeling van neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie (DMLA), zoals ranibizumab (in België: Lucentis®) en pegaptanib (in België: Macugen®).
De voornaamste bijwerkingen zijn oogstoornissen, meestal ten gevolge van de toedieningsprocedure (endoftalmitis, retinale loslating of scheur, traumatisch cataract), en cardiovasculaire stoornissen ([09.2013 – BCFI](#)).

Oto-rhino-laryngologie

- **Suppositor Eucalipto: stopzetting van distributie**

Uit de evaluatie van het registratiedossier van Suppositor Eucalipto zetpillen *Kind vanaf 30 maanden* is gebleken dat de kwaliteit van dit geneesmiddel niet kan worden gegarandeerd. Het fagg beveelt dan ook de stopzetting van de distributie aan de apothekers. De maatregelen die door het fagg op vraag van de Commissie voor kruidengeneesmiddelen voor menselijk gebruik (CKG) worden genomen, zijn bedoeld om te voorkomen dat nieuwe verpakkingen van het geneesmiddel Suppositor Eucalipto zetpillen *Kind vanaf 30 maanden* worden verdeeld naar apothekers. Op basis van het geëvalueerde registratiedossier is de CKG van mening dat er geen acuut veiligheidsrisico verbonden is aan het eventuele gebruik van Suppositor Eucalipto zetpillen bij kinderen vanaf 30 maanden, maar wil ze alle betrokkenen erop wijzen dat de eisen die normaal worden gesteld voor de kwaliteit van geneesmiddelen - meer bepaald betreffende de oorsprong van de actieve bestanddelen en de houdbaarheid van het eindproduct - voor het betrokken geneesmiddel tot op vandaag niet konden worden ingewilligd. Bijgevolg kon op basis van het geëvalueerde registratiedossier geen registratie worden verleend aan Suppositor Eucalipto zetpillen *Kind vanaf 30 maanden*. Rekening houdend met de vastgestelde tekortkomingen in dit dossier moet het in de handel brengen van dit geneesmiddel dan ook worden gestopt. Hetzelfde geldt voor Suppositor Eucalipto zetpillen *baby*, dat momenteel niet meer op de markt is ([06.01.2014 – fagg](#)).

Diverse geneesmiddelen

- ▼ **Tafamidis (in België: VYNDAQEL®): nieuwe specialiteit**

Tafamidis is een weesgeneesmiddel voorgesteld voor de behandeling van transthyretineamyloidose, een zeldzame erfelijke ziekte gekenmerkt door neerslag van amyloïd, met polyneuropathie en cardiomyopathie. Er zijn slechts zeer weinig gegevens beschikbaar in verband met de doeltreffendheid en veiligheid van tafamidis ([13.01.2014 – BCFI](#)).

- **NUMETZAH® 13%: schorsing, herformulering en risicobeperkende maatregelen**

Na verschillende meldingen van hypermagnesiëmie (zonder klinische symptomen) bij premature pasgeborenen, beoordeelde het PRAC de beschikbare gegevens over het risico van hypermagnesiëmie met NUMETZAH® 13% en NUMETZAH® 16% op basis van klinische proeven, post marketing rapporten, de gepubliceerde literatuur en de beschikbare behandelingsrichtlijnen. De verschillende betrokkenen werden ook uitgenodigd om alle relevante informatie in te dienen om de evaluatie te ondersteunen en het Pediatrisch Comité (PDCO) werd geraadpleegd. Na bestudering van de beschikbare gegevens en gezien het magnesiumgehalte van NUMETZAH®, concludeerde het PRAC dat de toediening van NUMETZAH® 13% kan leiden tot een verhoogd risico van hypermagnesiëmie. Bovendien heeft het PRAC opgemerkt dat dit risico groter is bij prematuren. Omdat de symptomen van hypermagnesiëmie bij premature pasgeborenen moeilijk te herkennen zijn, kan hypermagnesiëmie niet worden gedetecteerd alvorens er ernstige complicaties optreden. Als voorzorgsmaatregel besliste de fabrikant vrijwillig om een recall uit te voeren van NUMETZAH® 13% in de EU. Tijdens de schorsing moeten gezondheidszorgbeoefenaars alternatieve voedingsoplossingen gebruiken die kunnen bestaan uit vergunde standaardbereidingen of individueel bereide oplossingen. Voor NUMETZAH® 16% concludeerde het PRAC dat, hoewel het magnesiumgehalte kan leiden tot een licht hogere inname van magnesium dan wordt aanbevolen in een aantal richtlijnen, de voorgestelde maatregelen, met inbegrip van de actualisering van de SKP en bijsluiters en verder onderzoek om de bloedwaarden van magnesium bij voldragen pasgeborenen en bij kinderen tot twee jaar beter te kunnen evalueren, voldoende zijn om een veilig gebruik van dit product te waarborgen. De SKP en de bijsluiters moeten in lijn hiermee worden herzien en gezondheidszorgbeoefenaars moeten schriftelijk worden ingelicht over het potentiële risico van hypermagnesiëmie, dat verhoogd is bij patiënten met een verminderde nierfunctie en bij patiënten waarvan de moeders magnesiumsupplementen hebben gekregen voor de bevalling, en over de maatregelen die moeten worden genomen om dit risico te minimaliseren ([12.09.2013 – fagg, DHPC](#)). Op de vergadering van 16-18 september 2013 keurde de CMDh de aanbevelingen van het PRAC bij consensus goed ([23.10.2013 – fagg](#)).

- **Hydroxyethylzetmeel (HES): beperking van het gebruik**

Naar aanleiding van studies waaruit een verhoogd risico van mortaliteit blijkt bij patiënten met sepsis en een verhoogd risico van nierschade, die dialyse vereiste, bij ernstig zieke patiënten na een behandeling met HES-oplossingen, startte de Duitse geneesmiddelenautoriteit (BfArM) een

herbeoordeling van HES-oplossingen. Initieel besliste het PRAC om HES-oplossingen te schorsen voor alle patiëntengroepen. Sindsdien heeft het PRAC nieuwe bewijzen geanalyseerd en geëvalueerd die niet beschikbaar waren op het moment van de eerste aanbeveling. Er kon een bepaalde groep patiënten worden geïdentificeerd voor wie de behandeling met HES gunstig blijft. Het PRAC concludeert dat er duidelijke aanwijzingen zijn voor een verhoogd risico van nierschade en mortaliteit bij ernstig zieke en septicische patiënten, en dat HES daarom niet meer mag worden gebruikt bij deze patiënten. Het PRAC was het er echter over eens dat HES verder kan gebruikt worden bij patiënten met hypovolemie veroorzaakt door acuut bloedverlies wanneer de behandeling met alternatieve infusieoplossingen, zogenaamde "kristalloïden", alleen niet als voldoende wordt beschouwd. Het PRAC erkent de noodzaak om risicobeperkende maatregelen te treffen bij deze patiënten en beveelt aan om de HES-oplossingen niet langer dan 24 uur te gebruiken en om de nierfunctie van patiënten gedurende minstens negentig dagen te controleren. Bovendien vroeg het PRAC verdere studies naar het gebruik van deze geneesmiddelen tijdens electieve chirurgie en traumatologie ([22.10.2013 – fagg](#)). Er werden DHPC's verstuurd naar de gezondheidszorgbeoefenaars om hen op de hoogte te brengen van deze aanbevelingen ([11.2013 – DHPC](#), [11.2013 – DHPC](#)).

- **Methylthioniumchloride of methyleenblauw (in België: Proveblue®): nieuwe specialiteit**
Methylthioniumchloride is een antidotum voorgesteld voor de acute symptomatische behandeling van methemoglobinemie, een zeldzame hematologische stoornis die kan optreden na overdosering van bepaalde geneesmiddelen of na intoxicatie door chemische producten. Het gebruik (traag intraveneus) van methyleenblauw is voorbehouden voor ziekenhuisgebruik en voor noodsituaties. De voornaamste bijwerkingen van methyleenblauw zijn anafylactische reacties, misselijkheid, braken, precordiale pijn, hoofdpijn, vertigo, verwarring en blauwgroene verkleuring van de urine ([17.09.2013 – BCFI](#)).
- **Voedingssupplementen op basis van gefermenteerde rode rijst: waarschuwingen van het ANSM**
Gefermenteerde rode rijst bevat monacoline K, ook gekend onder de naam lovastatine, en heeft de chemische eigenschappen van geneesmiddelen uit de statinefamilie. Boven een bepaalde dosis kunnen deze producten dus een farmacologische cholesterolverlagende werking hebben, en hetzelfde risico van bijwerkingen. Momenteel is er in Frankrijk of België geen enkel geneesmiddel met lovastatine op de markt. Lovastatine wordt wel in de handel gebracht in andere Europese lidstaten en in Noord-Amerika. Na meldingen van bijwerkingen die mogelijkwijs te maken hebben met het gebruik van deze voedingssupplementen, startte de Franse autoriteit voor de veiligheid van voedsel, milieu en arbeid (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, ANSES) in september 2012 een analyse van de eventuele risico's van het gebruik van dergelijke producten. In afwachting van de resultaten van de analyse en gezien de gelijkheid van de effecten van deze voedingssupplementen en die van geneesmiddelen uit de klasse van de statines (voornamelijk op het niveau van de spieren en lever), adviseert het ANSM aan patiënten om voedingssupplementen op basis van gefermenteerde rode rijst niet als een alternatief te beschouwen voor de medische aanpak van een te hoog cholesterolgehalte. Het gebruik van deze voedingssupplementen wordt niet aanbevolen: voor patiënten behandeld met statines gezien het risico op overdosering; voor patiënten die een behandeling met statines moesten staken omwille van hun identieke bijwerkingen; voor patiënten die geneesmiddelen nemen die met statines kunnen interageren. In elk geval worden patiënten met hypercholesterolemie geadviseerd om hun behandelende arts te raadplegen alvorens een voedingssupplement op basis van gefermenteerde rode rijst te gebruiken. Bovendien mag uit voorzorg geen pompelmoes (fruit of sap) worden gegeten of gedronken met een voedingssupplement op basis van gefermenteerde rode rijst; pompelmoes doet het gehalte lovastatine in het bloed stijgen, waardoor er een risico van overdosering bestaat. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, moeten het gebruik van voedingssupplementen op basis van gefermenteerde rode rijst vermijden gezien de contra-indicatie van statines in deze situaties ([14.02.2013 – ANSM](#)).

Materiovigilantie

- Probleem met het audio alarm van de "GemStar Infusion System" pompen (Hospira) ([26.03.2014 – fagg](#))
- Publicatie van veiligheidsmededelingen betreffende medische hulpmiddelen op de website van het fagg
Veiligheidsmededelingen – ook wel Field Safety Notices (FSN) genoemd – zijn berichten die door de fabrikanten van medische hulpmiddelen naar gezondheidszorgbeoefenaars worden gestuurd, met als doel hun te informeren over de risico's die mogelijk kunnen optreden bij het gebruik van bepaalde medische hulpmiddelen, alsook over de maatregelen of aanbevelingen om deze risico's te beperken. In het kader van goed gebruik van medische hulpmiddelen heeft dit soort van communicatie tot doel de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren, dit met het oog op een veiligere toepassing van medische hulpmiddelen.
De veiligheidsmededelingen betreffende medische hulpmiddelen van klasse III (hoogste risicoklasse) en AIMD (active implantable medical devices, actieve implantaten) worden gepubliceerd op [de website van het fagg](#).