fagg

vig-news

17.01.2013

Uw geneesmiddelen en gezondheidsproducten, onze zorg

In juli 2012 werd een nieuwe reglementering inzake geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen voor humaan gebruik van kracht.
Om transparantieredenen publiceert het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) voortaan op zijn website de "Minutes" van de maandelijkse vergaderingen van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee). Deze Minutes bevatten met name de **signalen**, de beoordelingen ervan en de daaruit voortvloeiende aanbevelingen.
Per definitie is een signaal informatie over een nieuw of zwak gedocumenteerd ongewenst voorval dat mogelijks veroorzaakt werd door een geneesmiddel en dat bijkomend onderzoek vergt. De signalen worden gegenereerd op basis van verschillende bronnen, zoals meldingen van bijwerkingen door gezondheidszorgbeoefenaars of patiënten (spontane meldingen), uit klinische proeven of uit de wetenschappelijke literatuur. De beoordeling van de signalen behoort tot de routineactiviteiten van de geneesmiddelenbewaking en is essentieel om te garanderen dat de regelgevende autoriteiten over een grondige kennis van de voordelen en risico's van een geneesmiddel beschikken.
Een signaal betekent niet noodzakelijk dat het geneesmiddel het gemelde ongewenste voorval heeft veroorzaakt. Het ongewenste voorval zou het symptoom kunnen zijn van een andere aandoening of zou veroorzaakt kunnen zijn door een geneesmiddel dat de patiënt gelijktijdig heeft gebruikt. De evaluatie van de signalen is noodzakelijk om te bepalen of er al dan niet een oorzakelijk verband bestaat tussen het geneesmiddel en het ongewenste voorval dat werd gemeld.
De evaluatie van een signaal kan leiden tot de conclusie dat het geneesmiddel effectief het ongewenste voorval heeft veroorzaakt, dat het oorzakelijk verband met het ongewenste voorval als weinig waarschijnlijk wordt beschouwd of dat extra informatie over het signaal noodzakelijk is om een antwoord te kunnen geven. Wanneer een oorzakelijk verband wordt bevestigd of als waarschijnlijk wordt beschouwd, kan een reglementaire maatregel noodzakelijk zijn; deze vertaalt zich vaak in een update van de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) en de bijsluiter van het geneesmiddel. Een reglementaire maatregel zoals een Europese arbitrage, met herevaluatie van de risico-batenverhouding van het geneesmiddel, kan in bepaalde gevallen ook worden gelanceerd.

Link naar de Minutes van het PRAC:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000353.jsp&mid=WC0b01ac05805a21cf

Elke melding van bijwerkingen draagt bij tot de detectie van signalen en tot de verbetering van de kennis van het veiligheidsprofiel van geneesmiddelen. Wij moedigen u dan ook aan om alle vermoedelijke bijwerkingen van geneesmiddelen en, in het bijzonder bijwerkingen die u als medisch significant beschouwt, te melden. Het oorzakelijk verband tussen het verdachte geneesmiddel en de vermoedelijke bijwerking moet niet noodzakelijk door u zijn vastgesteld om dit te melden.

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

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.

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

Farmacovigilantie

Project "Actieve geneesmiddelenbewaking"

Selectie van recente berichten in het kader van de geneesmiddelenbewaking

Cardiovasculair stelsel

- **Simvastatine** (BE: ZOCOR® en "generieken"): nieuwe interacties en contra-indicaties
- **Sildenafil** (BE, in deze indicatie: REVATIO®): pediatrische aanbevelingen
- ▼**Ambrisentan** (BE: VOLIBRIS®): nieuwe contra-indicatie
- Sartanen (angiotensine-II-receptorantagonisten) en *conjunctivitis*

Bloed en stolling

- ▼**Ticagrelor** (BE: BRILIQUE®): nieuw "black triangle" geneesmiddel
- **Lepirudine** (BE: REFLUDAN®): teruggetrokken van de markt
- ▼**Dabigatran etexilaat** (BE: PRADAXA®) en *ernstige bloedingen* – verduidelijking van de contra-indicaties en herinnering om de nierfunctie op te volgen
- ▼**Dabigatran etexilaat** (BE: PRADAXA®) en ▼**Rivaroxaban** (XARELTO®): praktische richtsnoeren

Gastro-intestinaal stelsel

- **Ondansetron** (BE: ZOFRAN® en "generieken") en *verlenging QT-interval*

Hormonaal stelsel

- Hormonale substitutietherapie kort na het begin van de menopauze: geen wijziging van de aanbevelingen
- Anti-androgenen en *levertoxiciteit*
- ▼**Linagliptine** (BE: TRAJENTA®): nieuw "black triangle" geneesmiddel
- Glucoseoplossingen voor het spoelen van arteriële lijnen en *aflezen van vals verhoogde bloedglucosewaarden*
- **Insuline glargine** (BE: LANTUS®) en onderzoek naar mogelijk verhoogd risico van *kanker*

Gynaeco-obstetrie

- Gecombineerde orale contraceptiva (COC) en *veneuze trombose*
- **Metronidazol** (BE: FLAGYL®) en *tongverkleuring*
- **Medroxyprogesteron** voor parenterale toediening (BE: DEPO-PROVERA® en SAYANA®) en *necrose en atrofie t.h.v. de injectieplaats*

Urogenitaal stelsel

- 5-alfa-reductase-inhibitoren (dutasteride en finasteride) en risico van *prostaatkanker*

Pijn en koorts

- **Codeïne**: herziening lopende op Europees niveau
- Topische analgetica **met menthol, methylsalicylaat of capsaïcine** tegen spier- en gewrichtspijn en zeldzame gevallen van *ernstige brandwonden*

Osteoarticulaire aandoeningen

- Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen en *cardiovasculair risico*
- **Febuxostat** (BE: ADENURIC®) en *ernstige overgevoeligheidsreacties*
- **Denosumab** (BE: XGEVA®) en *symptomatische hypocalciëmie*, met inbegrip van fatale gevallen
- **Calcitonine** (BE: MIACALCIC® en STEOCALCIN®): beperking van het gebruik en intrekking van de neusspray
- **Allopurinol** (BE: ZYLORIC® en "generieken") en *huidreacties* in associatie met het HLA-B*5801 allel
- Orale bisfosfonaten en *irritatie van de oesofagus,* en onvoldoende bewijs voor oorzakelijk verband met slokdarmkanker

Zenuwstelsel

- **Agomelatine** (BE: VALDOXAN®) en *hepatotoxiciteit*
- **Methylfenidaat** (BE: CONCERTA® en RILATINE®) en herhaling van de aanbevelingen bij de opstart van en het toezicht tijdens de behandeling
- **Pramipexol** (BE: MIRAPEXIN®, SIFROL® en "generieken") en *hartinsufficiëntie*
- Antidepressiva en risico van *verkeersongeval*
- **Mirtazapine** (BE: REMERGON® en "generieken") en *constipatie*
- **Paroxetine** (BE: SEROXAT® en "generieken") en *migraine of verergering van migraine*

Infecties

- **Levofloxacine** (BE: TAVANIC®): aanpassing van de indicaties en bijgewerkte informatie m.b.t. de gebruiksveiligheid
- Orale gel op basis van **miconazol** (BE: DAKTARIN®): contra-indicatie bij zuigelingen jonger dan 6 maanden en bij kinderen met onvoldoende ontwikkelde slikreflex
- ▼Antimalariamiddelen op basis van **artenimol** en **piperaquine** (BE: EURARTESIM®): nieuw "black triangle" geneesmiddel
- ▼**Rilpivirine** (BE: EDURANT®) en in combinatie met emtricitabine en tenofovir (BE: EVIPLERA®): nieuw "black triangle" geneesmiddel
- **Cefepim** (BE: MAXIPIME® en "generiek") en *epilepsie* indien geen dosisaanpassing bij verminderde nierfunctie
- **Metronidazol** (BE: FLAGYL®) en *tongverkleuring*
- **Nitrofurantoïne** (BE: FURADANTINE MC®) en *cutane vasculitis* – een update

Immuniteit

- **Glatirameer** (BE: COPAXONE®) en risico van *borstkanker*
- ▼**Bilastine** (BE: BELLOZAL®): nieuw "black triangle" geneesmiddel
- ▼**Belimumab** (BE: BENLYSTA®): nieuw "black triangle" geneesmiddel
- Vaccin tegen difterie, tetanus, kinkhoest en polio (BE: BOOSTRIX Polio®, INFANRIX HEXA®, INFANRIX-IPV® en TETRAVAC®) en *uitgesproken lokale reacties na injectie*
- Seizoensvaccins tegen influenza (BE: α-RIX®, INFLEXAL V®, INFLUVAC S®, INTANZA® en VAXIGRIP®): *Extensive Limb Swelling*
- **Everolimus** (BE: CERTICAN®) en *gastro-intestinale bloedingen*
- **Adalimumab** (BE: HUMIRA®) en risico van *neuro-endocriene huidcarcinoom.*

Antitumorale geneesmiddelen

- **Thalidomide** (BE: THALIDOMIDE CELGENE®) en *posterieur reversibel encefalopathiesyndroom*
- **Alemtuzumab** (BE: MABCAMPATH®): intrekking van de vergunning voor het in de handel brengen
- ▼**Ipilimumab** (BE: YERVOY®): nieuw "black triangle" geneesmiddel
- **Panitumumab** (BE: VECTIBIX®) en *infectieuze complicaties van ernstige huidreacties*
- Inhibitoren van de receptor voor de humane epidermale groeifactor (EGFR) en *keratitis en ulceratieve keratitis*

- **Everolimus** (BE: AFINITOR®) en *gastro-intestinale bloedingen*

Dermatologie

- Geneesmiddelenpleisters en bijwerkingen door verkeerd gebruik
- **Metronidazol** (BE: NYDAZEA®, ROSACED® en ROZEX®) en *tongverkleuring*
- **Ketoprofen** (BE: FASTUM Gel®): herinnering van aanbevelingen en risicobeperkende maatregelen

Oftalmologie

- ▼Intravitreaal implantaat op basis van **dexamethason** (BE: OZURDEX®): nieuw "black triangle" geneesmiddel
- ▼**Trafluprost** (BE: SAFLUTAN®): nieuw "black triangle" geneesmiddel

Materiovigilantie

- **Riata en Riata St Leads** en *kwaliteitsprobleem*
- **Melden van incidenten in het kader van de materiovigilantie**

Afkortingen

ADHD: **A**ttention **D**eficit **H**yperactivity **D**isorder
ANSM: agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (van Frankrijk)
BE: gecommercialiseerd in België
BCFI: **B**elgisch **C**entrum voor **F**armacotherapeutische **I**nformatie, NZW
CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use
CNAMTS: **C**aisse **N**ationale d'**A**ssurance **M**aladie des **T**ravailleurs **S**alariés
COC: **C**ombined **O**ral **C**ontraceptive
COX-2: cyclooxygenase-2
DHPC: **D**irect **H**ealthcare **P**rofessional **C**ommunication
DPP-4: **Dip**eptidyl **p**eptidase-4
DPTaP: **D**iphtheria, **T**etanus, **a**cellular **P**ertussis vaccines
EGFR: **E**pidermale **G**roei**f**actor **R**eceptor
ELS: **E**xtensive **L**imb **S**welling
EMA: **E**uropean **M**edicines **A**gency
fagg: **f**ederaal **a**gentschap voor **g**eneesmiddelen en **g**ezondheidsproducten
FDA: **F**ood and **D**rug **A**dministration van de VS
HAP: **P**ulmonale **A**rteriële **H**ypertensie
HIV: **H**uman **I**mmunodeficiency **V**irus
Lareb: Nederlands bijwerkingencentrum
MEB: **M**edicines **E**valuation **B**oard
MHRA: **M**edicines and **H**ealthcare products **R**egulatory **A**gency (van het Verenigd Koninkrijk)
NSAID: niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel
NTHC: **N**amur **T**hrombosis & **H**emostasis **C**enter
OTC: **O**ver-**T**he-**C**ounter
PRAC: **P**harmacovigilance **R**isk **A**ssessment **C**ommittee
PRES: **P**osterieur **R**eversibel **E**ncefalopathie**S**yndroom
PSA: **P**rostaat-**S**pecifiek **A**ntigeen
PhVWP: **P**harmacovigilance **W**orking **P**arty
RMA: **R**isk **M**inimisation **A**ctivities
SJS: stevens-johnsonsyndroom
SKP: **S**amenvatting van de **K**enmerken van het **P**roduct
SSRI: **S**electieve **S**erotinine **R**euptake **I**nhibitor
TEN: **T**oxische **E**pidermale **N**ecrolyse
TNF: **T**umor **N**ecrosis **F**actor
VAERS: **V**accine **A**dverse **E**vent **R**eporting **S**ystem
VHB: **V**ergunning voor het in de **H**andel **B**rengen van een geneesmiddel
WGO: **W**ereld**g**ezondheids**o**rganisatie

Voor al uw vragen en suggesties: adversedrugreactions@fagg-afmps.be
Indien u deze nieuwsbrief niet meer wenst te ontvangen, volstaat het om een mail te sturen naar dit adres.

Over de vig-news
De vig-news is een trimestriële elektronische nieuwsbrief, bestemd voor de gezondheidszorgbeoefenaars, ontwikkeld door de Afdeling Vigilantie van het fagg. De vig-news geeft een selectie van recente mededelingen betreffende geneesmiddelenbewaking komende van diverse bronnen.

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

www.fagg.be - Copyright © fagg

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

Farmacovigilantie

Project "Actieve geneesmiddelenbewaking"

Selectie van recente berichten in het kader van de geneesmiddelenbewaking

Cardiovasculair stelsel

- **Simvastatine** (in België: ZOCOR® en "generieken"): nieuwe interacties en contra-indicaties
  Rekening houdend met het risico van myopathie en/of rhabdomyolyse met simvastatine, bracht de MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, Verenigd Koninkrijk) wijzigingen aan de SKP en de bijsluiter van simvastatine-bevattende geneesmiddelen aan. Deze wijzigingen omvatten contra-indicaties bij gelijktijdige inname van bepaalde geneesmiddelen (ciclosporine, danazol en gemfibrozil) alsook aanbevelingen betreffende de maximumdosissen wanneer simvastatine geassocieerd is met andere geneesmiddelen (amlodipine en diltiazem) (08.2012 en 10.2012 – MHRA).

- **Sildenafil** (in België, in deze indicatie: REVATIO®): pediatrische aanbevelingen
  Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft kennis genomen van een mededeling van de FDA die adviseert om REVATIO® niet langer te gebruiken bij kinderen tussen 1 en 17 jaar met pulmonale arteriële hypertensie (HAP). In de Verenigde Staten kreeg het geneesmiddel nooit een vergunning voor de HAP-indicatie bij kinderen, terwijl het geneesmiddel in Europa is vergund voor volwassenen en kinderen ouder dan 1 jaar voor de behandeling van HAP. De Europese SKP van het geneesmiddel bevat informatie over de wijze waarop het geneesmiddel bij kinderen moet worden gebruikt, inclusief instructies over de dosissen en bijzondere waarschuwingen en gebruiksvoorzorgen. In april 2012 rondde het Comité voor geneesmiddelen voor humaan gebruik (CHMP) van het EMA de herziening af van het onderzoek naar het pediatrische gebruik van sildenafil op lange termijn en besloot het dat de voordelen van REVATIO® opwegen tegen de risico's bij kinderen, in de door Europa aanbevolen dosissen. Aangezien echter een verhoogd risico van overlijden werd geïdentificeerd wanneer sildenafil wordt toegediend in dosissen hoger dan de aanbevolen dosissen, werd in de SKP en de bijsluiter een waarschuwing opgenomen die op dit risico wijst (30.08.2012 – FDA).

- ▼**Ambrisentan** (in België: VOLIBRIS®): nieuwe contra-indicatie
  Ambrisentan mag niet worden gebruikt bij patiënten met idiopathische pulmonale fibrose. Klinisch onderzoek bij patiënten met idiopathische pulmonale fibrose heeft immers getoond dat ziekenhuisopname als gevolg van ademhalingsproblemen, gevallen van vermindering van de longfunctie en sterfgevallen in de ambrisentangroep vaker voorkomen dan in de placebogroep. Patiënten met idiopathische pulmonale fibrose die al met ambrisentan werden behandeld, moeten zorgvuldig worden opgevolgd en er dient een andere behandeling te worden overwogen. De SKP en de bijsluiter van VOLIBRIS® werden bijgewerkt met toevoeging van deze contra-indicatie (09.07.2012 – DHPC).

- **Sartanen** (angiotensine-II-receptorantagonisten) en *conjunctivitis*
  Lareb heeft 15 meldingen van conjunctivitis ontvangen na inname van sartanen of de combinatie sartanen met hydrochloorthiazide; 5 meldingen toonden een positieve dechallenge, waarvan 1 melding met een positieve rechallenge. Hoewel deze associatie niet wordt ondersteund door de gegevens uit de databanken van de WGO en EudraVigilance, werd een statistisch significante onevenredigheid geconstateerd in de Lareb-databank. In de Verenigde Staten werd conjunctivitis opgenomen in de SKP's van twee sartanen (losartan en telmisartan). Er kon geen enkel mechanisme worden gevonden dat een mogelijke stijging van het risico van infectieuze conjunctivitis door antagonisme van angiotensine-II-receptoren kan verklaren (04.2012 – Lareb).

Bloed en stolling

- ▼**Ticagrelor** (in België: BRILIQUE®): nieuw "black triangle" geneesmiddel
  Tricagrelor is een anti-aggregans, chemisch verwant aan adenosine, behorende tot een nieuwe therapeutische klasse. BRILIQUE® is in combinatie met acetylsalicylzuur geïndiceerd voor de preventie van atherotrombotische voorvallen bij volwassen patiënten met acuut coronair syndroom (instabiele angina, myocardinfarct zonder ST-segmentelevatie of myocardinfarct met ST-segmentelevatie), met inbegrip van medicamenteus behandelde patiënten en patiënten die een percutane coronaire interventie of 'coronary artery bypass grafting' ondergaan (07.2012 – BCFI).

- **Lepirudine** (in België: REFLUDAN®): teruggetrokken van de markt
  REFLUDAN®, een trombine-inhibitor, is van de markt teruggetrokken (07-08.2012 – BCFI).

- ▼**Dabigatran etexilaat** (in België: PRADAXA®) en *ernstige bloedingen* – verduidelijking van de contra-indicaties en herinnering om de nierfunctie op te volgen
  Omwille van het risico van bloedingen is dabigatran gecontra-indiceerd bij patiënten met een belangrijk risico van ernstige bloedingen. Dabigatran is nu eveneens gecontra-indiceerd bij gebruik van anticoagulantia, behalve bij het omschakelen van de therapie van of naar dabigatran, of bij het gebruik van niet-gefractioneerde heparine voor het behouden van de doorgankelijkheid van een veneuze of arteriële katheter.
  Aangezien de blootstelling aan dabigatran aanzienlijk verhoogd is bij patiënten met nierinsufficiëntie, moet de nierfunctie vóór het starten van de behandeling bij alle patiënten worden geëvalueerd en minstens één keer per jaar bij patiënten ouder dan 75 jaar of bij elk vermoeden van vermindering van de nierfunctie, ongeacht de leeftijd. Dabigatran is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig nierfalen (creatinineklaring < 30 ml/min) (07.2012 – MHRA).

- ▼**Dabigatran etexilaat** (in België: PRADAXA®) en ▼**Rivaroxaban** (in België: XARELTO®): praktische richtsnoeren
  Het Namur Thrombosis & Hemostasis Center (NTHC) heeft voor elk van deze nieuwe anticoagulantia een praktische gids gepubliceerd met richtsnoeren t.a.v. de voorschrijvers. Deze gids is voor iedereen beschikbaar (2012 - NTHC).

Gastro-intestinaal stelsel

- **Ondansetron** (in België: ZOFRAN® en "generieken") en *verlenging QT-interval*
  De voorlopige resultaten van een klinische studie bij gezonde volwassenen suggereren dat een unieke dosis van 32 mg ondansetron een verlenging van het QT-interval zou kunnen veroorzaken, waardoor vatbare patiënten een abnormaal en potentieel fataal hartritme zouden kunnen ontwikkelen (Torsades de Pointes). Het is dan ook raadzaam om de dosis van 16 mg ondansetron intraveneus niet te overschrijden bij de behandeling van misselijkheid en braken in het kader van chemotherapie. Ondansetron zou niet mogen worden gebruikt bij patiënten met het congenitaal lang QT-interval syndroom, bij patiënten met risicofactoren voor hartritmestoornissen of een QT-intervalverlenging, of bij patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken dit het QT-interval kunnen verlengen of tot elektrolytische stoornissen kunnen leiden. Ook moet de elektrolytische balans voor aanvang van de behandeling worden gecorrigeerd (29.06.2012 - FDA + 08.2012 – MHRA).

  In België wordt in de SKP van ondansetron een unieke maximumdosis van 8 mg in IV gebruik aanbevolen.

Hormonaal stelsel

- **Hormonale substitutietherapie** kort na het begin van de menopauze: geen wijziging van de aanbevelingen
  Onlangs werden in de *British Medical Journal* de resultaten gepubliceerd van een gerandomiseerde studie waarin de langetermijneffecten werden onderzocht van hormonale substitutietherapie (op basis

van alleen oestradiol bij vrouwen die een hysterectomie hadden ondergaan, of oestradiol in associatie met norethisteron bij vrouwen met baarmoeder ter plaatse) bij 1000 vrouwen jonger dan 60 jaar kort na het begin van hun menopauze. De resultaten tonen een significante daling met ongeveer 50 % van een combinatie van mortaliteit, hartfalen en myocardinfarct bij de vrouwen die hormonale substitutietherapie kregen kort na het begin van de menopauze, en dit blijkbaar zonder verhoging van het risico van kanker, veneuze trombo-embolie of cerebrovasculair accident, t.o.v. de vrouwen die geen hormonale substitutietherapie kregen. Deze resultaten moeten echter met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden, gezien een aantal beperkingen van deze studie. De gegevens wijzigen bovendien niet de huidige aanbevelingen, namelijk om de behandeling niet langer voort te zetten dan nodig om de menopauzale klachten zoals vasomotorische symptomen en genitale atrofie te behandelen (16.10.2012 – BCFI).

- **Anti-androgenen** en *levertoxiciteit*
  Ondanks het feit dat het risico van levertoxiciteit door het gebruik van anti-androgenen (bv. cyproteron, bicalutamide en flutamide) goed gekend is, suggereert een recente evaluatie door Health Canada dat levertoxiciteit een groot veiligheidsprobleem blijft voor alle anti-androgene geneesmiddelen. De vaakst gemelde bijwerkingen houden geelzucht, verhoging van de leverenzymes, misselijkheid, levernecrose, ascites en hepatitis in. De frequentie van deze bijwerkingen en hun klinische kenmerken lijken te verschillen tussen de geneesmiddelen onderling. Zo toonden de resultaten van een observationele studie een hogere frequentie van (ernstige) levertoxiciteit bij patiënten behandeld met flutamide dan bij patiënten behandeld met cyproteron acetaat. Het is belangrijk dat de gezondheidszorgbeoefenaars zich bewust zijn van het risico van levertoxiciteit met het gebruik van deze geneesmiddelen (10.2012 – Health Canada).

- ▼**Linagliptine** (in België: TRAJENTA®): nieuw "black triangle" geneesmiddel
  Linagliptine is een DPP-4-inhibitor zoals saxagliptine, sitagliptine en vildagliptine. Linagliptine wordt voorgesteld bij type 2-diabetes in monotherapie wanneer metformine gecontra-indiceerd is, of in associatie met metformine (met of zonder hypoglycemiërend sulfamide) bij onvoldoende controle van de glycemie met deze geneesmiddelen (13.09.2012 – BCFI).

- **Glucoseoplossingen** voor het spoelen van arteriële lijnen en *aflezen van vals verhoogde bloedglucosewaarden*
  Er zijn meldingen van verkeerd gebruik van glucoseoplossingen voor het spoelen van arteriële lijnen bij patiënten in intensieve zorgen. Dit leidde tot vals hoge plasma glucosewaarden, resulterend in een niet geschikte insuline toediening en in meerdere gevallen tot hypoglycemie, waarvan sommige met fatale afloop.
  Clinici worden eraan herinnerd dat glucoseoplossingen niet zouden mogen worden gebruikt om arteriële lijnen te spoelen, tenzij er geen geschikt alternatief is. Om het risico van contaminatie en bijwerkingen te beperken, worden zoutoplossingen aanbevolen voor de spoeling (07.2012 – MHRA).

- **Insuline glargine** (in België: LANTUS®) en onderzoek naar mogelijk verhoogd risico van *kanker*
  Een publicatie van 4 observationele Europese studies van 2009, met soms tegenstrijdige resultaten, toonde een mogelijk verband tussen de behandeling met humane insuline of insuline-analogen, in het bijzonder LANTUS®, en risico van het optreden van kwaadaardige tumoren bij type 2 diabetici.
  In deze context heeft het Frans nationaal agentschap ANSM (agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), voorheen het AFSSAPS genaamd, LANTUS® onder versterkt toezicht geplaatst en heeft het aan de CNAMTS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) gevraagd om een studie uit te voeren. De eindconclusie van deze cohortstudie luidt dat er geen significante stijging van het risico van kanker door het gebruik van insuline glargine werd geobserveerd. Het CNAMTS werd gevraagd om deze cohortstudie verder op te volgen om een eventueel verhoogd risico van kanker na langdurige blootstelling aan LANTUS® te onderzoeken.
  Het ANSM herinnert er aan dat de aanbevelingen van screening van borstkanker en colorectale kanker van toepassing zijn bij de bevolking van 50 jaar en ouder en bijgevolg bij de meerderheid van de type 2 diabetici, die al dan niet behandeld worden met insuline (07.2012 – ANSM).

Gynaeco-obstetrie

- **Gecombineerde orale contraceptiva (COC)** en *veneuze trombose*
  Het risico van veneuze trombose met COC's is een welbekende, zeldzame maar ernstige bijwerking. Het EMA heeft de literatuur aangaande dat risico herzien en bevestigt een tweemaal hoger risico van veneuze trombose met COC's bij vrouwen die een derdegeneratie-COC (met desogestrel of gestodeen) of een COC met drospirenon (vierdegeneratie-COC) gebruiken, dan bij vrouwen die een tweedegeneratie COC met levonorgestrel gebruiken. Hoewel de baten-risicoverhouding van COC's positief blijft, ongeacht hun samenstelling, op voorwaarde dat de gebruiksvoorzorgen en contra-indicaties worden gerespecteerd, moet deze verhouding voor elke individuele patiënte worden afgewogen om het risico van trombose (veneus of arterieel) met COC's te beperken. Er werd immers bevestigd dat er ook een verhoogd risico van arteriële trombose bestaat bij vrouwen die COC's gebruiken, ongeacht de generatie van de pil. Er moet dus onderzoek worden verricht naar de risicofactoren, met name in het kader van trombose, bij het voorschrijven van een COC aan een nieuwe gebruikster en de vrouwen moeten op de hoogte worden gebracht van het risico van trombose en de klinische verschijnselen die op trombose kunnen wijzen. Verder wordt een klinische follow-up geadviseerd om te controleren of de voorgeschreven contraceptieve behandeling goed wordt verdragen (01.10.2012 geüpdate op 21.12.2012-ANSM).
  In maart 2012 werden een meta-analyse en een systematische herziening van de associatie tussen de risico's van veneuze trombose en het gebruik van orale contraceptiva gepubliceerd in *Drug Safety*; daarbij werden de bestaande bewijzen met betrekking tot deze associatie samengevat en werd de nadruk gelegd op de manier waarop deze associatie varieert, met name in functie van het type oraal contraceptivum en de kenmerken van de patiëntes zelf. Hoewel de analyse bevestigt dat het gebruik van orale contraceptiva statistisch gezien het risico van veneuze trombose verhoogt, varieert de sterkte van deze associatie volgens de generatie van het contraceptivum, de aanwezigheid van een genetische mutatie en, eventueel, het rookgedrag. Hoewel er een significante stijging van het risico van veneuze trombose werd bewezen voor contraceptiva met drospirenon of cyproteron in vergelijking met contraceptiva met levonogestrel, werd dit niet geconstateerd in vergelijking met de andere contraceptiva (03.2012 - Drug Safety).

- **Metronidazol** (in België: FLAGYL®) en *tongverkleuring*
  zie rubriek "Dermatologie".

- **Medroxyprogesteron** voor parenterale toediening (in België: DEPO-PROVERA® en SAYANA®) en *necrose en atrofie t.h.v. de injectieplaats*
  De Lareb-databank bevat twee meldingen van necrose en vier meldingen van atrofie t.h.v. de injectieplaats na subcutane of intramusculaire toediening van medroxyprogesteron. De meldingen van necrose op de injectieplaats worden als ernstig beschouwd. De latentietijd tussen de injecties en het optreden van de bijwerkingen varieert tussen 1 uur en 4 weken voor de necrose, en 6 tot 12 maanden voor de atrofie. In de literatuur wordt ook één geval van necrose op de injectieplaats gerapporteerd; et is echter niet uitgesloten dat de necrose werd veroorzaakt door een verkeerde injectietechniek. Tot nu toe is er in de literatuur geen enkel mechanisme beschreven waardoor medroxyprogesteron langs parenterale weg necrose of atrofie t.h.v. de injectieplaats zou kunnen veroorzaken. De associatie tussen deze bijwerkingen en de injectie van medroxyprogesteron wordt evenwel statistisch ondersteund door de databanken van de WGO en EudraVigilance. Necrose en atrofie t.h.v. de injectieplaats kunnen dus als een signaal worden beschouwd voor parenteraal gebruik van medroxyprogesteron en er moet overwogen worden om informatie dienaangaande op te nemen in de SKP en de bijsluiter van deze geneesmiddelen (20.04.2012 – Lareb).

Urogenitaal stelsel

- **5-alfa-reductase-inhibitoren** (dutasteride en finasteride) en risico van *prostaatkanker*
  De resultaten van twee grootschalige gecontroleerde gerandomiseerde studies pleiten niet voor een gunstige werking van 5-alfa-reductase-inhibitoren in de preventie van prostaatkanker. Enerzijds tonen de resultaten een daling met ongeveer 25% van de globale incidentie van prostaatkanker, maar anderzijds ook een lichte stijging van de incidentie van hooggradige prostaatkanker. Bij patiënten die

langdurig behandeld worden met een 5α-reductase-inhibitor, moet met dit risico rekening worden gehouden en moet men aandacht hebben voor elke stijging van het PSA-gehalte (10.2012 – BCFI).

Pijn en koorts

- **Codeïne**: herziening lopende op Europees niveau
  Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft besloten om de baten-risicoverhouding te herzien van codeïne-bevattende geneesmiddelen gebruikt bij post-operatieve pijnverlichting bij kinderen. Er werden namelijk zeldzame, maar fatale en levensbedreigende gevallen van ademhalingsdepressie geobserveerd bij ultra-snelle CYP2D6-metaboliserende kinderen aan wie codeïne werd toegediend na de operatieve verwijdering van de amandelen of adenoïden in de behandeling van obstructieve slaapapnoe. Deze kinderen zetten codeïne zeer snel om in morfine (10.10.2012 – fagg).

- **Topische analgetica met menthol, methylsalicylaat of capsaïcine tegen spier- en gewrichtspijn** en zeldzame gevallen van *ernstige brandwonden*
  De FDA waarschuwt dat bij bepaalde topische OTC-preparaten voor de verlichting van milde spier- en gewrichtspijn zeldzame gevallen van huidletsels zijn gemeld, gaande van eerste tot derdegraads brandwonden op de plaats van applicatie. In veel gevallen traden de ernstige brandwonden en blaarvorming op binnen de 24u na de eerste applicatie van het topisch OTC-preparaat.
  Deze topische OTC-analgetica zijn verkrijgbaar als enkelvoudige of samengestelde preparaten op basis van menthol, methylsalicylaat of capsaïcine. De verschillende formuleringen omvatten crèmes, lotions, zalven en pleisters.
  Het is aangeraden de behandeling met deze OTC-preparaten tegen spier- en gewrichtspijn stop te zetten indien pijn, zwelling of blaarvorming van de huid optreedt na applicatie (13.09.2012 - FDA).

Osteoarticulaire aandoeningen

- **Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen** en *cardiovasculair risico*
  Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft de herziening van de laatst gepubliceerde gegevens over de cardiovasculaire veiligheid van niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAIDs) beëindigd. Het merendeel van de gegevens had betrekking op de drie meest gebruikte NSAIDs, namelijk diclofenac, ibuprofen en naproxen. Met betrekking tot naproxen en ibuprofen, is het CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) van mening dat het huidige behandelingsadvies op voldoende wijze de huidige kennis van de veiligheid en doeltreffendheid van deze geneesmiddelen weerspiegelt. Wat betreft diclofenac, lijkt het risico van cardiovasculaire bijwerkingen licht verhoogd te zijn in vergelijking met andere NSAIDs; dit risico is gelijkaardig aan die van de COX-2 inhibitoren. In het kader van de voortzetting van deze herziening zal het nieuw opgerichte Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) van het EMA alle beschikbare gegevens (zowel de gepubliceerde als de niet-gepubliceerde) over diclofenac evalueren om te onderzoeken of het behandelingsadvies al dan niet moet worden aangepast. De formele herzieningsprocedure voor diclofenac startte eind oktober 2012 (23.10.2012 – fagg).

- **Febuxostat** (in België: ADENURIC®) en *ernstige overgevoeligheidsreacties*
  De SKP en de bijsluiter van ADENURIC® werden na evaluatie van de postmarketing veiligheidsgegevens bijgewerkt met toevoeging van informatie over ernstige allergische reacties of overgevoeligheidsreacties. Na de commercialisering werden met febuxostat inderdaad ernstige overgevoeligheidsreacties, zoals het stevens-johnsonsyndroom en acute anafylactische shock, gerapporteerd. In de meeste gevallen traden de reacties op in de eerste maand na het starten van de behandeling. Sommige patiënten die een ernstige overgevoeligheidsreactie op febuxostat ontwikkelden, hadden reeds een voorgeschiedenis van overgevoeligheidsreacties op allopurinol en/of een nierziekte. Patiënten moeten op de hoogte worden gebracht van de tekenen en symptomen van ernstige overgevoeligheid en de behandeling moet onmiddellijk worden gestaakt indien er tekenen of symptomen optreden. Wanneer een patiënt een overgevoeligheidsreactie vertoont tijdens een behandeling met febuxostat, mag dit geneesmiddel nooit meer worden toegediend (04.06.2012 – DHPC, 11.06.2012 – MHRA, 10.2012 - BCFI).

- **Denosumab** (In België: XGEVA®) en *symptomatische hypocalciëmie*, met inbegrip van fatale gevallen
  Het risico van ernstige hypocalciëmie met denosumab is gekend en wordt beschreven in de SKP en de bijsluiter. Deze werden bijgewerkt om voorschrijvers te informeren dat er ernstige gevallen met fatale afloop werden vastgesteld na de commercialisering en dat hypocalciëmie op elk moment van de behandeling kan ontstaan; in de meeste gevallen tijdens de eerste 6 maanden. De gemelde klachten en symptomen zijn veranderde geestelijke toestand, tetanie, convulsies en een verlenging van het QT-interval. De SKP bevat risicobeperkende aanbevelingen: correctie van reeds bestaande hypocalciëmie, toediening van calcium- en vitamine D-supplementen en extra toezicht van de calciëmie bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (09.2012 – DHPC).

- **Calcitonine** (in België: MIACALCIC® en STEOCALCIN®) en verhoogd risico van *kanker* bij gebruik op lange termijn: beperking van het gebruik en intrekking van de neusspray
  De baten-risicoverhouding van calcitonine-bevattende geneesmiddelen werd gereëvalueerd. Wegens een verhoogd risico van kanker bij langdurig gebruik adviseert het EMA om deze geneesmiddelen enkel nog voor kortetermijnbehandelingen te gebruiken. Rekening houdend met de beperkte doeltreffendheid van calcitonine in de behandeling van postmenopauzale osteoporose om het risico van wervelfracturen te verminderen, concludeerde het EMA dat de voordelen van calcitonine-bevattende geneesmiddelen niet opwegen tegen de risico's in deze indicatie. Vermits de neusspray (in België: MIACALCIC®) enkel is geïndiceerd voor de behandeling van osteoporose, adviseert het EMA om deze formulatie terug te trekken. Voor alle overige goedgekeurde indicaties blijft de baten-risicoverhouding positief maar wordt aangeraden om de toediening van calcitonine zo kort mogelijk toe te dienen (25.7.2012 – fagg, 01.08.2012 – MHRA, 10.08.2012 – BCFI).

- **Allopurinol** (in België: ZYLORIC® en "generieken") en *huidreacties* in associatie met het HLA-B*5801 allel
  De ernstige huidreacties, waaronder het stevens-johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), zijn geassocieerd met een genetische merker, het HLA-B*5801 allel. De doeltreffendheid van de detectietest voor dit allel is beperkt, in het bijzonder bij de Europese populaties. Hoewel de test doeltreffender is bij andere populaties, in het bijzonder bij Han-Chinezen, is het klinische nut om dit allel te detecteren, alvorens een behandeling met allopurinol te starten, bij geen enkele populatie bewezen en wordt deze test dus bij geen enkele patiënt aangeraden. Indien wordt vastgesteld dat een patiënt drager is van het HLA-B*5801 allel, moet de baten-risicoverhouding van een behandeling met allopurinol worden afgewogen, moet de patiënt op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om de behandeling te staken zodra er symptomen zijn en is extra waakzaamheid geboden wat betreft tekenen van overgevoeligheid of SJS/TEN. De PhVWP adviseert om de SKP's en bijsluiters van allopurinol-bevattende geneesmiddelen te updaten met informatie dienaangaande (07.2012 - PhVWP Monthly Report).

- **Orale bisfosfonaten** en *irritatie van de oesofagus*, en onvoldoende bewijs voor oorzakelijk verband met *slokdarmkanker*
  De PhVWP heeft de herziening beëindigd van vier nieuwe epidemiologische studies over het risico van slokdarmkanker met orale bisfosfonaten. Er bestaat nog steeds geen afdoend bewijs om een oorzakelijk verband tussen orale bisfosfonaten en slokdarmkanker te ondersteunen. Omdat dit oorzakelijke verband echter niet kan worden uitgesloten, dient een waarschuwing betreffende het gebruik van dergelijke geneesmiddelen door patiënten met een Barrett-slokdarm te worden opgenomen in de SKP en de bijsluiter van orale bisfosfonaten die stikstof bevatten. Bij deze patiënten moeten de voordelen en de potentiële risico's van een dergelijke behandeling inderdaad worden afgewogen. Bisfosfonaten die oraal worden ingenomen, kunnen irritatie van de slokdarm veroorzaken. Patiënten krijgen het advies de bijsluiter goed te lezen als ze dergelijke geneesmiddelen nemen en elk teken van irritatie van de slokdarm aan hun behandelende arts te melden. De SKP's en bijsluiters van de orale vormen van alendronaat en ibandronaat bevatten reeds waarschuwingen. De PhVWP adviseert ook een update van de SKP's en bijsluiters van risedronaat in orale vorm (07.2012 - PhVWP Monthly Report).

Zenuwstelsel

- **Agomelatine** (in België: VALDOXAN®) en *hepatotoxiciteit*
  Sinds zijn vergunning voor het in de handel brengen in februari 2009 werden verschillende ernstige gevallen van hepatotoxiciteit gerapporteerd met VALDOXAN®, waaronder zes gevallen van leverinsufficiëntie. Het is belangrijk om de leverfunctie bij patiënten behandeld met agomelatine te controleren. De behandeling moet onmiddellijk worden gestaakt wanneer de serumtransaminasen stijgen boven 3 maal de bovenlimiet van de normaalwaarden, of bij patiënten met symptomen of tekenen van mogelijke leverschade. De patiënten moeten geïnformeerd worden over deze symptomen (bv. donkere urine, bleke stoelgang, gele huid/ogen, pijn in de rechterbovenbuik, aanhoudende en onverklaarbare vermoeidheid). Voorzichtigheid is geboden wanneer agomelatine wordt voorgeschreven aan patiënten die voor de behandeling verhoogde transaminasen vertoonden of bij patiënten met risicofactoren voor leverschade (10.10.2012 – DHPC).

- **Methylfenidaat** (in België: CONCERTA® en RILATINE®) en herhaling van de aanbevelingen bij de opstart van en het toezicht tijdens de behandeling
  In Frankrijk werd een communicatie gezonden naar alle gezondheidszorgbeoefenaars met een herhaling van o.a. de gebruiksvoorwaarden. Daarin wordt eraan herinnerd dat bij de behandeling van aandachtstekort-hyperactiviteitstoornis (ADHD), ook een aangepaste educatieve, psychologische en sociale aanpak noodzakelijk is. Een volledige anamnese moet de gelijktijdige behandelingen, vroegere of huidige medische en psychiatrische stoornissen of symptomen en familiale antecedenten op het vlak van plotse dood van cardiale oorsprong, onverklaarbaar overlijden of maligne aritmie documenteren. Bij een behandeling met methylfenidaat is continu toezicht noodzakelijk en moet bovendien het nut van een langdurige behandeling (langer dan 12 maanden) regelmatig worden herbeoordeeld door behandelingsvrije periodes in te lassen. In de communicatie wordt ook nogmaals de nadruk gelegd op de cardiovasculaire, cerebrovasculaire en neuropsychiatrische risico's, het effect op de groei en het risico van oneigenlijk gebruik en misbruik (25.09.2012 – ANSM).

- **Pramipexol** (in België: MIRAPEXIN®, SIFROL® en "generieken") en *hartinsufficiëntie*
  Naar aanleiding van de resultaten van recente studies die een mogelijk verhoogd risico van hartinsufficiëntie suggereren met pramipexol, heeft de FDA de beschikbare gegevens uitgebreid geëvalueerd. Door de beperkingen van deze studies kan de FDA zich niet uitspreken over de stijging van het risico van hartinsufficiëntie, maar blijft ze samenwerken met de firma die het geneesmiddel in de Verenigde Staten commercialiseert om uitsluitsel te kunnen geven over deze bezorgdheid (19.09.2012 – FDA).

- **Antidepressiva** en risico van *verkeersongeval*
  Een nieuw luik van het CESIR-A-onderzoek, gepubliceerd in het *Journal of Clinical Psychiatry,* toont dat het gebruik van antidepressiva een significante stijging teweegbrengt van het risico om verantwoordelijk te zijn voor een verkeersongeval, en dat dit risico verhoogd is tijdens bepaalde sleutelmomenten van de behandeling, zoals de opstartperiode of bij een aanpassing van de behandeling (verandering van de posologie , molecule,...). Patiënten moeten dus op de hoogte worden gebracht van het risico van deze klasse van geneesmiddelen voor hun rijvaardigheid (29.08.2012 – ANSM).

- **Mirtazapine** (in België: REMERGON® en "generieken") en *constipatie*
  De Lareb-databank bevat tien meldingen van constipatie met mirtazapine. Hoewel er *confounding factors* zijn (gelijktijdige medicatie gekend voor het veroorzaken van constipatie, antecedenten van constipatie, hoger risico van constipatie bij depressieve patiënten) begon de constipatie kort na aanvang van de behandeling en verergerde die in de meeste gevallen sinds de start van de behandeling. In de Verenigde Staten is constipatie reeds beschreven in de SKP van mirtazapine. Studies gepubliceerd in de literatuur beschrijven constipatie als een courante bijwerking van mirtazapine. De associatie tussen mirtazapine en constipatie wordt ondersteund door een statistisch significante disproportionaliteit in de Lareb-databank; deze zou kunnen worden verklaard door de anticholinerge werking van mirtazapine (23.07.2012 – Lareb).

- **Paroxetine** (in België: SEROXAT® en "generieken") en *migraine of verergering van migraine*
  Volgens de gevallen opgenomen in de literatuur en de meldingen van migraine na inname van serotonine heropname remmers (SSRI's) vastgesteld in de databanken van Lareb, de WGO en EudraVigilance, is het mogelijk dat migraine een klasse-effect is van alle SSRI's. Volgens het voorgestelde mechanisme treedt de migraineaanval het vaakst op binnen de eerste dagen na de opstart van de behandeling met een SSRI. In de Verenigde Staten wordt migraine vermeld als bijwerking in de SKP van paroxetine. Bovendien wordt het oorzakelijk verband tussen paroxetine en migraine ondersteund door een disproportionele *odds ratio* van de meldingen in de databanken van de WGO en EudraVigilance. Migraine (of verergering van migraine) is een nieuw signaal voor het gebruik van paroxetine (23.07.2012 – Lareb).

Infecties

- **Levofloxacine** (in België: TAVANIC®): aanpassing van de indicaties en bijgewerkte informatie m.b.t. de gebruiksveiligheid
  In het kader van een Europese procedure voor de harmonisatie van de SKP van de levofloxacine-bevattende specialiteiten, hebben de Europese gezondheidsautoriteiten beslist de indicaties te herzien en de informatie omtrent gebruiksveiligheid in de SKP en bijsluiter te versterken. Bepaalde indicaties (acute bacteriële sinusitis, acute bacteriële exacerbaties van chronische bronchitis, buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie, gecompliceerde infecties van de huid en de weke weefsels) zijn beperkt tot situaties waarbij de aanbevolen antibiotica tijdens de initiële behandeling van deze infecties als ongeschikt worden beschouwd. Daarenboven zijn er bijwerkingen toegevoegd, namelijk ligamentscheuren, hypoglycemische coma, goedaardige intracraniële hypertensie, ventrikeltachycardie die kan leiden tot een hartstilstand en fatale gevallen van levertoxiciteit, en is de rubriek "bijzondere waarschuwingen en voorzorgen" herwerkt (08.10.2012 – ANSM).

- **Orale gel op basis van miconazol** (in België: DAKTARIN®): contra-indicatie bij zuigelingen jonger dan 6 maanden en bij kinderen met onvoldoende ontwikkelde slikreflex
  Naar aanleiding van een systematische evaluatie van wereldwijd gerapporteerde gevallen van verstikking door gebruik van miconazol orale gel ten gevolge van een inadequate slikreflex bij zuigelingen en jonge kinderen, is de SKP van Daktarin® orale gel onlangs aangepast. Miconazol orale gel is nu gecontra-indiceerd bij zuigelingen jonger dan 6 maanden en bij jonge kinderen met onvoldoende ontwikkelde slikreflex. Bij jonge kinderen tussen 6 maanden en 2 jaar moet de gel in zeer geringe hoeveelheden aangebracht worden, en mag de dosis van 1,25 ml gel (1/4 maatlepel) 4 maal per dag niet overschreden worden (09.2012 – BCFI).

- ▼**Antimalariamiddelen op basis van artenimol en piperaquine** (in België: EURARTESIM®): nieuw "black triangle" geneesmiddel
  Een nieuwe associatie van antimalariamiddelen op basis van artenimol en piperaquine wordt voorgesteld voor de behandeling van niet-gecompliceerde malaria veroorzaakt door Plasmodium falciparum bij volwassenen en kinderen vanaf 6 maanden. Deze associatie is niet geschikt voor de preventie van malaria (08.2012 – BCFI).

- ▼**Rilpivirine** (in België: EDURANT®) en in combinatie met emtricitabine en tenofovir (in België: EVIPLERA®): nieuw "black triangle" geneesmiddel
  Rilpivirine is een nieuwe niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmer voorgesteld, in associatie met andere antivirale middelen, bij de behandeling van HIV-infectie (08.2012 – BCFI).

- **Cefepim** (in België: MAXIPIME® en "generiek") en *epilepsie* indien geen dosisaanpassing bij verminderde nierfunctie
  De FDA herinnert de gezondheidszorgbeoefenaars aan de noodzaak tot aanpassen van de dosis van cefepim bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Er zijn een aantal gevallen gekend van een specifiek type epilepsie, nl. de niet-convulsieve status epilepticus, met het gebruik van cefepim, voornamelijk bij patiënten met een verminderde nierfunctie zonder een geschikte dosisaanpassing van cefepim. In het merendeel van de gevallen waren de epilepsieaanvallen reversibel en verdwenen deze na het staken van de therapie met cefepim en/of na hemodialyse. De dosis van cefepim dient aangepast te worden bij patiënten met een creatinineklaring ≤ 60 mL/min om het risico van epilepsie

te beperken. Indien epilepsie optreedt tijdens het gebruik van cefepim, moet het stopzetten van de therapie met cefepim overwogen worden of moet de dosis van cefepim bij patiënten met een verminderde nierfunctie aangepast worden. De Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) wordt momenteel herzien om de nadruk te leggen op dit risico (26.06.2012 – FDA).

- **Metronidazol** (in België: FLAGYL®) en *tongverkleuring*
  Zie sectie "Dermatologie".

- **Nitrofurantoïne** (in België: FURADANTINE MC®) en *cutane vasculitis* – een update
  In 2007 heeft het Nederlandse geneesmiddelenbewakingscentrum, Lareb, een signaal gezonden naar de Medicines Evaluation Board (MEB) betreffende 4 meldingen van cutane vasculitis met nitrofurantoïne. Sindsdien heeft het Lareb 3 bijkomende meldingen van vasculitis met nitrofurantoïne ontvangen. Deze meldingen zijn over het algemeen goed gedocumenteerd en het aantal meldingen aanwezig in de databanken van het Lareb, EudraVigilance en de WGO lijken de associatie te ondersteunen. Ondanks het feit dat cutane vasculitis niet beschreven is in de literatuur, suggeren het voorgestelde overgevoeligheidsmechanisme van de geneesmiddel-geïnduceerde vasculitis en de gekende pulmonaire overgevoeligheidsreacties bij nitrofurantoïne, nadrukkelijk een associatie. Het Lareb beveelt de MEB aan om cutane vasculitis te vermelden in de SKP van nitrofurantoïne (23.04.2012 – Lareb).

Immuniteit

- **Glatirameer** (in België: COPAXONE®) en risico van *borstkanker*
  Het onafhankelijke Duitse tijdschrift voor geneesmiddelenbewaking, Arznei-Telegramm, heeft een geval van borstkanker gepubliceerd bij een vrouw van 35 jaar die sinds 6 jaar behandeld werd met glatirameer. In 2011 werden in de Duitse federale farmacovigilantiedatabank 18 gevallen van kwaadaardige borsttumoren geregistreerd met glatirameer; 45 gevallen traden op buiten Duitsland en in 2012 bevatte het openbare gedeelte van de Britse farmacovigilantiedatabank 26 gevallen van kanker, waaronder 11 gevallen van borstkanker, met dit geneesmiddel. Bovendien werd na verschillende vergelijkende tests de doeltreffendheid van glatirameer op de vertraging van de verergering van multiple sclerose niet bewezen (10.2012 - MHRA).

- ▼**Bilastine** (in België: BELLOZAL®): nieuw "black triangle" geneesmiddel
  Bilastine is een niet-sederend H 1-antihistaminicum dat voorgesteld wordt langs orale weg voor de behandeling van allergische rhinoconjunctivitis en urticaria. Verlenging van het QT-interval is niet beschreven, maar kan niet uitgesloten worden. Het profiel qua bijwerkingen lijkt vergelijkbaar met dat van de andere niet-sederende antihistaminica (13.09.2012 – BCFI).

- ▼**Belimumab** (in België: BENLYSTA®): nieuw "black triangle" geneesmiddel
  Belimumab is een humaan monoklonaal antilichaam dat wordt voorgesteld als bijkomende behandeling van actieve systemische lupus erythematosus met aanwezigheid van antilichamen, bij onvoldoende respons op de standaardbehandeling. Naast het risico van allergische reacties die soms ernstig kunnen zijn, infuusgerelateerde reacties, hematologische of gastro-intestinale stoornissen, slapeloosheid of een verhoogd risico van infecties, kan de mogelijkheid van een verhoogd risico van kanker, net als voor elk immunosuppressivum, niet worden uitgesloten (28.08.2012 – BCFI).

- **Vaccin tegen difterie, tetanus, kinkhoest en polio** (in België: BOOSTRIX Polio®, INFANRIX HEXA®, INFANRIX-IPV® en TETRAVAC®) en *uitgesproken lokale reacties na injectie*
  Het aantal meldingen van ELS (extensive limb swelling) lijkt in België momenteel te stijgen, zonder dat daar een verklaring voor is. Het gaat daarbij om een uitgesproken zwelling van het hele lidmaat (dij of arm) waarin het vaccin werd ingespoten, gepaard gaande met roodheid en pijn, maar zonder koorts. De intensiteit van de reactie lijkt toe te nemen met het aantal geïnjecteerde dosissen. Deze bijwerking wordt beschreven in de SKP en de bijsluiter van INFANRIX-IPV® en van alle andere vaccins die het antigen Bordetella pertussis bevatten (bv. BOOSTRIX Polio®, INFANRIX HEXA®, TETRAVAC®). Dit type reacties werd in de literatuur ook met andere vaccins gerapporteerd, zij het minder frequent. Bij optreden van uitgesproken zwelling van het lidmaat binnen 48 uur na injectie, dient gedacht te worden aan de vaccinatie als mogelijke oorzaak. De vaccinatiereactie dient te worden onderscheiden van een

infectie om nodeloze toediening van antibiotica en een eventuele hospitalisatie te vermijden; de reactie op het vaccin verdwijnt over het algemeen spontaan na enkele dagen (07-08.2012 – BCFI).

- **Seizoensvaccins tegen influenza** (in België: α-RIX®, INFLEXAL V®, INFLUVAC S®, INTANZA® en VAXIGRIP®) en *Extensive Limb Swelling*
  ELS is een gekende bijwerking van vaccins, in het bijzonder bij kinderen jonger dan 4 jaar die ingeënt worden met een gecombineerd DPTaP-vaccin (zie ook Folia van het BCFI 07-08.2012). ELS is vermeld in de SKP's en bijsluiters van BOOSTRIX Polio®, INFANRIX HEXA®, INFANRIX-IPV® en TETRAVAC® maar niet in die van VAXIGRIP® en INFLUVAC S®. Sinds oktober 2011 heeft Lareb 10 meldingen ontvangen van ELS met seizoensvaccins tegen influenza, waarbij 9 betrekking hadden op de vaccinatie 2011-2012 en de laatste melding betrekking had op de vaccinatie 2009-2010. De meeste meldingen betreffen kinderen met antecedenten van immuniteitsstoornissen en ongeveer de helft van de patiënten vertoonde bij voorgaande vaccinaties tegen influenza reacties t.h.v. de injectieplaats. Hoewel geen enkele publicatie werd teruggevonden die seizoensvaccins tegen influenza associeert met ELS, bracht een analyse van de spontane ELS-meldingen in het Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) 31 gevallen van ELS met deze vaccins naar voren (van de 497 gevallen gemeld tussen 1990 en juli 2003). De 10 meldingen die Lareb ontving over de associatie van ELS met seizoensvaccins tegen influenza zouden de toevoeging van deze bijwerking in de SKP's en bijsluiters van deze vaccins kunnen rechtvaardigen (23.07.2012 – Lareb).

- **Everolimus** (in België: CERTICAN®) en *gastro-intestinale bloedingen*
  Het centrum voor geneesmiddelenbewaking van de WGO heeft een analyse van 47 gevallen van ernstige gastroduodenale stoornissen met everolimus gepubliceerd. In de meeste gevallen ging het om bloedingen, in sommige gevallen om zweren. In 20 gevallen gebruikten de patiënten geen enkel ander geneesmiddel; in 8 gevallen werd everolimus gebruikt in combinatie met geneesmiddelen die ook gastro-intestinale bloedingen kunnen veroorzaken. Het mechanisme van dit effect werd nog niet achterhaald, hoewel verstoorde wondheling gekend is voor everolimus (06.2012 – WHO Pharmaceuticals Newsletter).

- **Adalimumab** (in België: HUMIRA®) en risico van *neuro-endocrien huidcarcinoom*
  Non-melanoomhuidkanker is opgenomen in de SKP van adalimumab bij de frequente bijwerkingen, en melanoom bij de soms optredende, maar neuro-endocriene huidcarcinomen niet. De Lareb-databank bevatte eind 2011 twee meldingen van neuro-endocriene huidcarcinomen met adalimumab. In beide gevallen werd ook methotrexaat als verdacht beschouwd. In 3 van de 7 gevallen opgenomen in de WGO-databank komt methotrexaat ook als verdacht geneesmiddel voor. Vermits methotrexaat immunosuppressieve eigenschappen heeft, mag de rol ervan in de ontwikkeling van een neuro-endocrien huidcarcinoom niet worden verwaarloosd. Inderdaad, immunosuppressie in het algemeen, en de neutralisatie van TNF in het bijzonder, zouden risicofactoren kunnen zijn voor de ontwikkeling van dergelijke tumoren. In de literatuur wordt de associatie van adalimumab en neuro-endocriene huidcarcinomen in één publicatie beschreven. De associatie van neuro-endocriene huidcarcinomen en een ander anti-TNF, etanercept, wordt eveneens in de literatuur beschreven. Er werd geen enkele publicatie teruggevonden betreffende methotrexaat alleen. Deze bijwerking wordt bovendien beschreven bij de post-commercialisatie observaties in de SKP van etanercept (in België : ENBREL®). De associatie tussen etanercept en endocriene huidcarcinomen wordt eveneens disproportioneel gemeld in de EudraVigilance-databank. Een klasse-effect mag dus niet worden uitgesloten en de SKP van adalimumab zou moeten worden bijgewerkt met toevoeging van neuro-endocriene huidcarcinomen vermelden (20.04.2012 – Lareb).

Antitumorale geneesmiddelen

- **Thalidomide** (in België: THALIDOMIDE CELGENE®) en *posterieur reversibel encefalopathiesyndroom*
  Gevallen van posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) met thalidomide zijn vermeld in de literatuur. De immunosuppressieve werking van thalidomide op de endotheliale cellen zou een rol spelen in het ontstaan van PRES. Typisch voor dit neurologische syndroom zijn hoofdpijn, gezichtsstoornissen, convulsies, aantasting van de mentale functie en radiologische tekenen met meestal een symmetrisch posterieur oedeem van de hersenhelften; PRES is ook vaak geassocieerd met

plotse hypertensie. Het syndroom is doorgaans reversibel eenmaal de belangrijkste uitlokkende factoren onder controle zijn (10.2012 – Health Canada).

- **Alemtuzumab** (in België: MABCAMPATH®): intrekking van de vergunning voor het in de handel brengen
  De vergunning voor het in de handel brengen (VHB) van MABCAMPATH® werd op initiatief van de VHB-houder om commerciële redenen ingetrokken op Europees niveau. In elke lidstaat zullen aangepaste programma's voor de toegang tot dit geneesmiddel worden geïmplementeerd zodat patiënten die het geneesmiddel reeds gebruiken in het kader van een behandeling van B-cel chronische lymfatische leukemie of bepaalde andere transplantatie/oncologische indicaties, hun behandeling kunnen voortzetten (27.08.2012 – fagg).

- ▼**Ipilimumab** (in België: YERVOY®): nieuw "black triangle" geneesmiddel
  Ipilimumab is een humaan monoklonaal antilichaam voorgesteld in de behandeling van melanoom in een gevorderd stadium. De bijwerkingen betreffen vooral gastro-intestinale reacties en huidreacties (07.2012 – BCFI).

- **Panitumumab** (in België: VECTIBIX®) en *infectieuze complicaties van ernstige huidreacties*
  VECTIBIX® is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met wild-type KRAS gemetastaseerd colorectaal carcinoom. De gezondheidsautoriteiten van de Europese Unie hebben een verplicht risicobeperkend plan gekoppeld aan het in de handel brengen van het geneesmiddel VECTIBIX® in België, om een veilig en doeltreffend gebruik van het geneesmiddel te garanderen. In dat kader werd een communicatie verstuurd naar de gezondheidsbeoefenaars over de associatie van panitumumab met levensbedreigende of fatale infectieuze complicaties van ernstige huidreacties, waaronder necrotiserende fasciitis. Aangepast toezicht is noodzakelijk. Bij infectieuze of inflammatoire complicaties moet een aangepaste behandeling worden opgestart en moet de behandeling met VECTIBIX® worden onderbroken of stopgezet (07.2012 – DHPC).

- **Inhibitoren van de receptor voor de humane epidermale groeifactor (EGFR)** en *keratitis en ulceratieve keratitis*
  De MHRA waarschuwt voor het risico van keratitis en corneale ulceraties met de EGFR-inhibitoren cetuximab (in België: ERBITUX®), erlotinib (in België: TARCEVA®), gefitinib (in België: IRESSA ®) en panitumumab (in België: VECTIBIX®). In zeldzame gevallen leidden deze bijwerkingen tot een perforatie van het hoornvlies of zelfs blindheid. Patiënten die tekenen of symptomen van acute of toenemende keratitis vertonen, moeten een oogarts raadplegen. Wanneer ulceratieve keratitis gediagnosticeerd wordt, moet de behandeling worden onderbroken of stopgezet (05.2012 – MHRA).

- **Everolimus** (in België: AFINITOR®) en *gastro-intestinale bloedingen*
  Zie rubriek Immuniteit

Dermatologie

- **Geneesmiddelenpleisters** en bijwerkingen door verkeerd gebruik
  Verschillende geneesmiddelen zijn beschikbaar als pleister voor transdermale toediening. Deze farmaceutische vorm laat een gecontroleerde vrijgave toe van het geneesmiddel in de algemene circulatie, met als doel constante plasmaspiegels en een verlengd systemisch effect te bekomen. Huidreacties t.h.v. de applicatieplaats zijn frequent, maar bij verkeerd gebruik werden ook ernstige bijwerkingen, gaande tot fatale overdosering, gemeld. Zo wordt soms vergeten de gebruikte pleister te verwijderen bij het aanbrengen van een nieuwe pleister. Tenzij anders vermeld in de SKP mogen de pleisters niet verknipt worden omdat dit het systeem van afgifte van het geneesmiddel kan aantasten en kan leiden tot over- of onderdosering. Personen in de omgeving van de patiënt die de pleisters manipuleren, kunnen door transdermale resorptie blootgesteld worden aan het geneesmiddel. De vrijgave van het geneesmiddel kan ook toenemen bij verhoging van de lichaamstemperatuur (koorts, warmtedeken, warm bad, sauna) (09.2012 – BCFI).

- **Metronidazol** (in België: NYDAZEA®, ROSACED® en ROZEX®) en *tongverkleuring*
  In januari 2012 bevatte de Lareb-databank 10 meldingen van tongverkleuring met metronidazol. Bij een aantal van deze patiënten kon de tongverkleuring ook veroorzaakt zijn door gelijktijdig gebruik van andere medicatie. Roken, bepaalde dranken zoals koffie of thee, of een slechte mondhygiëne kunnen eveneens risicofactoren zijn voor het optreden van deze bijwerking. Het aantal gevallen aanwezig in de databanken van Lareb, de WGO en EudraVigilance, alsook de latentietijd suggereren echter een associatie tussen metronidazol en tongverkleuring. Bovendien, hoewel dit effect slechts in beperkte mate in de literatuur wordt beschreven, wordt de aantasting van de mondflora geassocieerd met de inname van antibiotica, wat het verkleuringsmechanisme van de tong zou kunnen verklaren. Deze bijwerking moet dus in alle SKP's en bijsluiters van metronidazol-bevattende geneesmiddelen worden opgenomen (23.07.2012 - Lareb).

- **Ketoprofen** (in België: FASTUM Gel®): herinnering aan aanbevelingen en risicobeperkende maatregelen
  Er werd een DHPC verstuurd naar alle gezondheidszorgbeoefenaars met een herinnering aan de aanbevelingen in het kader van het gebruik van ketoprofen-bevattende geneesmiddelen op basis van ketoprofen (zie vig-news van maart 2012) en extra uitleg over de te nemen risicobeperkende maatregelen (RMA = Risk Minimisation Activities). FASTUM Gel® is sinds december 2011 enkel nog op medisch voorschrift verkrijgbaar. De toevoeging van "RMA"-materiaal (checklist voor de artsen, educatief materiaal bestemd voor patiënten, enz.) is verplicht. De SKP en de bijsluiter werden aangepast en er werden op de verpakking en het RMA-materiaal pictogrammen toegevoegd die blootstelling aan de zon of UV-stralen van de zonnebank tijdens en tot twee weken na stopzetting van de behandeling contra-indiceren. De gezondheidszorgbeoefenaars worden eraan herinnerd dat zij patiënten moeten wijzen op preventiemaatregelen in het kader van overgevoeligheid voor zonlicht in het geval van gebruik van FASTUM Gel®: handen grondig wassen na elk gebruik van de gel, behandelde zones niet aan de zon of UV-stralen blootstellen tijdens de behandeling en tot twee weken na stopzetting van de behandeling, deze zones met kledij beschermen, dit geneesmiddel niet gebruiken onder een occlusief verband, en de behandeling onmiddellijk stopzetten indien een lokale huidreactie optreedt (04.06.2012 – DHPC).

Oftalmologie

- ▼**Intravitreaal implantaat op basis van dexamethason** (in België: OZURDEX®): nieuw "black triangle" geneesmiddel
  Dit intravitreaal implantaat op basis van dexamethason wordt voorgesteld voor de behandeling van macula-oedeem veroorzaakt door veneuze occlusie en uveïtis achter in het oog (10.2012 – BCFI).

- ▼**Trafluprost** (in België: SAFLUTAN®): nieuw "black triangle" geneesmiddel
  Trafluprost is een prostaglandine-analoog voorgesteld voor de lokale behandeling van open-hoekglaucoom. De bijwerkingen ervan zijn vergelijkbaar met die van andere prostaglandine-analogen (09.2012 – BCFI).

Materiovigilantie

- **Riata en Riata St Leads** en *kwaliteitsprobleem*
  Naar aanleiding van het kwaliteitsgebrek ontdekt bij de Riata en Riata ST Leads, waarvan het isolatiemateriaal op basis van silicone is vervaardigd, stuurde de fabrikant, St Jude Medical, een update van de informatie ter attentie van de artsen die een dergelijk medisch hulpmiddel hebben geïmplanteerd. Deze communicatie is enerzijds bedoeld om de gezondheidszorgbeoefenaars op de hoogte te brengen van het probleem en anderzijds om hen te informeren over de risico's voor de patiënt en de te nemen corrigerende maatregelen (Brief ter attentie van de gezondheidszorgbeoefenaars).

- **Melden van incidenten in het kader van de materiovigilantie**
  Het fagg is verantwoordelijk voor het verzamelen en het evalueren van bijwerkingen van geneesmiddelen (farmacovigilantie) maar ook voor het verzamelen en evalueren van incidenten die optreden met medische hulpmiddelen (materiovigilantie). De gescheurde borstimplantaten van de firma PIP (03.02.2012 – fagg) en metallose na plaatsing van metaal-metaal heupprothese (23.04.2012 – fagg) zijn recente voorbeelden van incidenten met medische hulpmiddelen. De melding van incidenten laat toe kwaliteitsproblemen op te sporen en de nodige maatregelen te treffen: terugtrekking of wijziging van het hulpmiddel, wijziging van de gebruiksaanwijzing; dit laat een continue verbetering van de medische hulpmiddelen toe die beschikbaar zijn op de markt.
  Artsen, apothekers, tandartsen en het verzorgend personeel worden gevraagd om incidenten met medische hulpmiddelen te melden aan het fagg via het specifiek formulier beschikbaar op de website van het fagg (12.2012 – BCFI).