

Farmacovigilantie

“Actieve geneesmiddelenbewaking”

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

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

Fagg houdt van 7 tot 11 november 2016 een campagneweek om het melden van vermoedelijke bijwerkingen van geneesmiddelen te promoten. Deze campagne maakt deel uit van een Europese bewustmakingsweek.

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

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

Farmacovigilantie

“Actieve geneesmiddelenbewaking”

Selectie van recente berichten in het kader van de geneesmiddelenbewaking

Bloed en stolling

- Recombinant factor VIII-producten (BE: ADVATE®, FACTANE®, HELIXATE NEXGEN®, KOGENATE®, NOVOEIGHT®, NUWIO®, OCTANATE®, RECOMBINATE®, REFACTO AF®; HAEMATE P®, WILATE®) en risico van *vorming van inhibitoren* bij ernstige hemofiliepatiënten
 - **Dabigatran** (BE: PRADAXA®): belang van de naleving van de bewaarinstructies van het geneesmiddel
 - **Warfarine** (BE: MAREVAN®) en signaal van *calcifylaxis*
-

Gastro-intestinaal stelsel

- **Loperamide** (BE: IMODIUM® en “generieken”) en hartstoornissen bij hoge doses
-

Ademhalingsstelsel

- Vaste associatie van **tiotropium** en **olodaterol** (BE: SPIOLTO®): nieuwe specialiteit
 - Inhalatiecorticosteroiden en risico van *pneumonie*
 - Antitussiva en antihistaminica: oneigenlijk gebruik door adolescenten en jongvolwassenen
-

Hormonaal stelsel

- ▼ **Canaglifozine** (BE: INVOKANA®, en in combinatie met metformine: VOLKANAMET®) en risico van *amputaties van de onderste ledematen* (hoofdzakelijk van de teen)
 - **Insuline glargine 300 E/ml** ▼ (BE: TOUJEO®): nieuwe specialiteit
 - ▼ **Dulaglutide** (BE: TRULICITY®): nieuwe specialiteit
-

Gynaeco-obstetrie

- **Levonorgestrel** bevattende **hormonale noodanticonceptie** (BE: POSTINOR®, LEVODONNA®, NORLEVO®): nieuw advies voor gebruikers van leverenzyminducerende stoffen
 - **Ulipristalacetaat** (BE: ELLAONE®) en post-marketing toezicht
 - **Intra-uteriene contraceptie**: update van het risico van baarmoederperforatie met intra-uteriene contraceptie
-

Pijn en koorts

- **Paracetamol** met “gereguleerde afgifte” (BE: PANADOL RETARD®) en risico van overdosering: start referral
 - **Tramadol** oplossing voor oraal gebruik (BE: CONTRAMAL®, DOLZAM®, TRADONAL®, en “generieken”): medicatiefouten bij kinderen
 - **Maagzuurremmers met aspirine in vrije aflevering** en risico van *bloedingen*
 - **Opioiden** en nieuwe veiligheidswaarschuwingen
-

Zenuwstelsel

- Oplossing voor oromucosaal gebruik op basis van **midazolam** (BE: BUCCOLAM®): nieuwe specialiteit
- **Antidepressiva** en risico van *neurologische ontwikkelingsstoornissen* bij kinderen die in utero werden blootgesteld

- **Safinamide** (BE: XADAGO® ▼): nieuwe specialiteit
- **Olanzapine** (BE: ZYPREXA® en "generieken"): signaal van *overgevoeligheidssyndroom door het geneesmiddel*
- **Cannabisextracten** (BE: SATIVEX®): nieuwe specialiteit
- **Melatonine** (BE: CIRCADIN®) en *neurologische bijwerkingen* bij kinderen en adolescenten
- **Levodopa + Carbidopa** (BE: DUODOPA®) en signaal van *intussusceptie*

Infecties

- **Posaconazol** (BE: NOXAFIL®): tabletten en suspensie voor oraal gebruik zijn niet uitwisselbaar
- **Miconazol voor lokaal gebruik** (BE: GYNO-DAKATARIN®, DAKTARIN®, TIBOZOLE® en in de associaties DAKTOZIN®, DAKTACORT® en ACNEPLUS®) en herinnering aan de *interactie met warfarine*
- **Co-trimoxazol** (BE: BACTRIM® en EUSAPRIM®) en *tong- en tandverkleuring*
- **Tigecycline** (BE: TYGACIL®) en *hypofibrinogenemie*

Immuniteit

- **Natalizumab** (BE: TYSABRI®) en signaal van *necrotiserende retinitis*
- **Natalizumab** (BE: TYSABRI®): bijgewerkte risicobeperkende maatregelen voor *progressieve multifocale leuko-encefalopathie* (PML)
- **Dimenhydrinaat** (BE: R CALM DIMENHYDRINATE®) en **difenhydramine** (BE: AZICALM®, NUSTASIUM®, DIPHAMINE®, R CALM®, CALADRYL®, TRIHISTALEX®): risico van *misbruik en oneigenlijk gebruik*
- **Azathioprine** (BE: IMURAN®) en **mercaptopurine** (BE: PURI-NETHOL®): signaal van *lymfoproliferatieve aandoeningen*

Antitumorale geneesmiddelen

- **Thalidomide** ▼ (BE: THALIDOMIDE CELGENE®): nieuw belangrijk advies met betrekking tot virale reactivatie en pulmonale hypertensie
- ▼**Pembrolizumab** ▼ (BE: KEYTRUDA®): nieuwe specialiteit
- ▼**Imatinib** (BE: GLIVEC®), **dasatinib** (BE: SPRYCEL®), **nilotinib** ▼ (BE: TASIGNA®), ▼**bosutinib** (BE: BOSULIF®), ▼**ponatinib** ▼ (BE: ICLUSIG®): mogelijk risico van reactivering van het hepatitis B-virus bij patiënten die BCR-ABL-tyrosinekinaseremmers toegediend krijgen - Noodzaak om het hepatitis B-virus op te sporen voor het starten van de behandeling
- ▼**Nivolumab** ▼ (BE: OPDIVO®): nieuwe specialiteit
- ▼**Pomalidomide** (BE: IMNOVID®): nieuw belangrijk advies - Hepatitis B-virus (HBV) status dient te worden vastgesteld vóór aanvang van behandeling met pomalidomide
- ▼**Ponatinib** ▼ (BE: ICLUSIG®): nieuwe specialiteit
- ▼**Idelalisib** (BE: ZYDELIG®): nieuwe aanbevelingen op basis van conclusies van een herziening van veiligheidsgegevens
- ▼**Aflibercept** (BE: ZALTRAP®) en risico van *osteonecrose van de kaak*
- ▼**Axitinib** (BE: INLYTA®) en *nefrotisch syndroom*
- ▼**Imatinib** (BE: GLIVEC®) en *verminderde nierfunctie bij langdurige behandeling*
- **Cisplatine** (BE: CISPLATIN ACCORD HEALTHCARE®, CISPLATINE HOSPIRA®, CISPLATINE SANDOZ® en CISPLATINE TEVA®) en *veneuze trombo-embolie*
- **Mitotaan** (BE: LYSODREN®) en *verstoring van de geslachtshormonen en ontwikkeling van ovariële macrocysten*

Dermatologie

- **Retinoïden** ▼: start van een nieuwe Europese arbitrageprocedure (referral)

Diverse geneesmiddelen

- ▼ **Idarucizumab** (BE: PRAXBIND®): nieuwe specialiteit
 - **Magistrale en officinale bereidingen**: derde editie van het Therapeutisch Magistraal Formularium (TMF) staat online
-

Afkortingen

ADHD: Attention Deficit Disorder met of zonder Hyperactiviteit
ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (bevoegde geneesmiddelenautoriteit van Frankrijk)
BCFI: Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie, vzw
BE: gecommmercialiseerd in België
CBG: Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CEIP: Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (netwerk van de evaluatie- en voorlichtingscentra voor drugsverslaving)
CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use (comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik)
CML: Chronische Myeloïde Leukemie
COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CYP: Cytochroom P450
DHPC: Direct Healthcare Professional Communication (rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars)
DRESS: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EMA: European Medicines Agency, Europees Geneesmiddelenbureau
EUHASS: European Haemophilia Safety and Surveillance System
fagg: federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
FDA: Food and Drug Administration van de Verenigde Staten
IGZ: Inspectie voor de Gezondheidszorg
Lareb: Nederlands bijwerkingencentrum
MAH: Marketing Authorisation Holder, vergunninghouders
MAO: Monoamine Oxydase
MHRA: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (Britse agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten)
P-gp: P Glycoproteïne
PMI: Protection Maternelle et Infantile (bescherming moeder en kind)
PML: Progressieve Multifocale Leuko-encefalopathie
PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
SKP: Samenvatting van de Kenmerken van het Product
SNRI: Serotonine- en Noradrenalineheropnameremmers
SSRI: Selectieve Serotonineheropnameremmers
TMF: Therapeutisch Magistraal Formularium
EU: Europese Unie
VHB: Vergunning voor het in de Handel Brengen
WGO: Wereldgezondheidsorganisatie

▼: black triangle drug* (= geneesmiddel met een nieuw actief bestanddeel of nieuw biologisch geneesmiddel, waarvoor bijzondere aandacht wordt gevraagd i.v.m. bijwerkingen. Het symbool ▼ wordt vermeld gedurende de eerste drie jaar volgend op het in de handel brengen van het geneesmiddel).

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

Over de Vig-news
De Vig-news is een semestriële elektronische nieuwsbrief, bestemd voor de gezondheidszorgbeoefenaars, ontwikkeld door de afdeling Vigilantie van het fagg. De Vig-news geeft een selectie van recente mededelingen over geneesmiddelenbewaking komende van diverse bronnen.

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

www.fagg.be - Copyright © fagg

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



Farmacovigilantie

“Actieve geneesmiddelenbewaking”

Selectie van recente berichten in het kader van de geneesmiddelenbewaking

Bloed en stolling

- **Recombinant factor VIII-producten (in België: ADVATE®, FACTANE®, HELIXATE NEXGEN®, KOGENATE®, NOVOEIGHT®, NUWIQ®, OCTANATE®, RECOMBIMATE®, REFACTO AF®; HAEMATE P®, WILATE®) en risico van vorming van inhibitoren bij ernstige hemofiliepatiënten**

Naar aanleiding van de resultaten van een studie en de voorlopige gegevens over drie jaar van het “European haemophilia safety and surveillance system” (EUHASS) volgde in 2013 een herziening van de geneesmiddelen Kogenate® en Helixate Nexgen® door het PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee). Het PRAC oordeelde toen dat deze gegevens niet bevestigden dat er een verhoogd risico was op het ontwikkelen van antilichamen (factor VIII-inhibitoren) tegen deze geneesmiddelen, in vergelijking met andere recombinant factor VIII-producten bij tevoren onbehandelde patiënten met hemofilie A (stollingsstoornis) ([19.12.2013 – fagg](#)). Na de publicatie van drie nieuwe studies oordeelde het PRAC in januari 2015 -dat een meta-analyse op basis van ruwe gegevens uit deze studies betrouwbare vergelijkingen mogelijk zou kunnen maken tussen de verschillende recombinant factor VIII-producten op basis van een gemeenschappelijk analysemodel. Tijdens de bijeenkomst van mei 2016 keurde het PRAC het samenvattend rapport goed en concludeerde dat de huidige beschikbare gegevens niet bevestigen dat Kogenate® en Helixate NexGen® geassocieerd zijn met een verhoogd risico om factor VIII-inhibitoren te ontwikkelen, in vergelijking met andere recombinant factor VIII-producten bij tevoren onbehandelde patiënten. Deze conclusies zijn in overeenstemming met de eerdere conclusies in 2013. Het PRAC adviseert echter dat de vergunninghouders van recombinant factor VIII-producten de gepubliceerde studies over de ontwikkeling van geneesmiddeleninhibitoren moeten opvolgen om de informatie uit de samenvatting van de kenmerken van het product (SKP) en de bijsluiter up-to-date te houden ([13.05.2016 – EMA](#); [18.05.2016 – fagg](#)).

Na de recente publicatie van een studie die suggereert dat inhibitoren zich frequenter ontwikkelen bij patiënten die factor VIII-geneesmiddelen krijgen die door DNA recombinante technologie zijn gemaakt, dan bij deze die factor VIII krijgen afkomstig van bloederivaten, startte het Europees Geneesmiddelenbureau (European Medicines Agency, EMA) een herzieningsprocedure om de implicaties van deze beschikbare gegevens op tevoren onbehandelde patiënten met hemofilie A te beoordelen en na te gaan of er risicobeperkende maatregelen of wijzigingen aan de vergunning voor het in de handel brengen (VHB) van deze geneesmiddelen nodig zijn ([11.07.2016 – fagg](#)).

- **Dabigatran (in België: PRADAXA®): belang van de naleving van de bewaarinstructies van het geneesmiddel**
Het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) werd door de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) op de hoogte gebracht dat in bepaalde verdeelsystemen voor geneesmiddelen de capsules PRADAXA® buiten de originele verpakking werden bewaard. Het College benadrukt dat het noodzakelijk is om de instructies voor het bewaren van PRADAXA® te volgen zoals vermeld in de SKP en de bijsluiter van het product (Blisterverpakking: “Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.” Fles: “Na openen moet het middel binnen vier maanden worden gebruikt. De fles zorgvuldig gesloten houden. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.”). Door vocht kunnen de geneesmiddelen namelijk ontleden waardoor ze minder werkzaam zijn ([17.06.2016 – CBG-meb](#)).
- **Warfarine (in België: MAREVAN®) en signaal van *calcifylaxis***
In het kader van een hernieuwingsprocedure werd door een vergunninghouder van een product op basis van warfarine gevraagd om calcifylaxis (of calcificerende uremische arteriopathie, syndroom gekenmerkt door progressieve huidulceraties veroorzaakt door de obstructie van middelgrote en kleine

arteriën samen met calcificaties van de arteriolen) toe te voegen aan de SKP en de bijsluiter van zijn product, op basis van 23 gevallen geassocieerd met warfarine. Het signaal werd bevestigd door Denemarken en besproken op het PRAC van januari 2016. Rekening houdend met het feit dat calcifylaxis een zeldzaam, maar ernstig voorval is, dat een oorzakelijk verband tussen warfarine en deze bijwerking niet kan worden uitgesloten ondanks versturende factoren in de beschreven gevallen en dat een tekort aan proteïne C en/of S een risicofactor is, concludeerde het PRAC dat een cumulatieve beoordeling van alle gevallen van calcifylaxis geassocieerd met warfarine noodzakelijk was ([11-14.01.2016 – PRAC](#)). Tijdens de vergadering van mei 2016 concludeerde het PRAC dat er een redelijke mogelijkheid bestaat dat er een oorzakelijk verband is tussen calcifylaxis en het gebruik van warfarine, na beoordeling van het bewijsmateriaal beschikbaar via EudraVigilance, de literatuur, de analyses verstrekt door de vergunninghouders en het bestaan van een plausibel biologisch mechanisme. De SKP en de bijsluiter van geneesmiddelen met warfarine moeten dan ook worden bijgewerkt met toevoeging van dit risico ([10-13.05.2016 – PRAC](#)).

Gastro-intestinaal stelsel

- **Loperamide** (in België: IMODIUM® en “generieken”) en *hartstoornissen bij hoge doses*
Het innemen van doses loperamide hoger dan de aanbevolen doses (de maximale aanbevolen dosis is 16 mg per dag) kan leiden tot ernstige hartstoornissen die kunnen leiden tot de dood. Dit risico van ernstige hartproblemen, waaronder ritmestoornissen, kan toenemen wanneer hoge doses worden genomen samen met andere geneesmiddelen die interageren met loperamide ([07.06.2016 – FDA](#), [04-08.07.2016 – PRAC](#)). Loperamide is een substraat van de cytochromen P450 (CYP) 2C8 en 3A4 en P-glycoproteïne (P-gp). Remmers van deze CYP en P-gp iso-enzymen kunnen leiden tot een aanzienlijke verhoging van de loperamidewaarden in het bloed (zie Tabel Ic. en [Tabel Id. in Intro.6.3.](#) van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium - BCFI). De firma die IMODIUM® verkoopt, heeft in België een variatieaanvraag ingediend om deze inlichtingen op te nemen in de SKP en de bijsluiter van IMODIUM®.

Ademhalingsstelsel

- **Vaste associatie van tiotropium en olodaterol** (in België: Spiolto®): *nieuwe specialiteit*
Een nieuwe associatie wordt voorgesteld in een dosis van 2 inhalaties 1 maal per dag voor de onderhoudsbehandeling van chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Een dergelijke associatie is enkel zinvol indien één van deze twee bestanddelen afzonderlijk onvoldoende doeltreffend is ([06.2016 – BCFI](#)).
- **Inhalatiecorticosteroiden en risico van pneumonie**
In 2015 startte het EMA op verzoek van de Europese Commissie een herziening van inhalatiecorticosteroiden-bevattende geneesmiddelen om het risico van longontsteking te evalueren wanneer deze geneesmiddelen worden gebruikt voor de behandeling van COPD. Het risico van pneumonie met deze geneesmiddelen is gekend en werd voor het eerst geïdentificeerd in 2007 toen een studie aantoonde dat patiënten die behandeld werden met het inhalatiecorticosteroïde fluticason, een hoger risico hadden op het ontwikkelen van pneumonie dan patiënten die een placebo toegediend kregen. Sindsdien hebben nieuwe studies van individuele inhalatiecorticosteroiden en gecombineerde studieresultaten (meta-analyses) van de klasse van inhalatiecorticosteroiden aanvullende gegevens verstrekt over het risico van pneumonie ([12.05.2015 – fagg](#)).

Het PRAC heeft de herziening in maart jl. voltooid en bevestigt dat COPD-patiënten behandeld met inhalatiecorticosteroiden een verhoogde kans op pneumonie hebben. Het PRAC bekeek ook of er enige verschillen waren in het risico van pneumonie tussen deze producten, en vond geen sluitende evidentie voor zo een verschil. Pneumonie blijft een frequente bijwerking voor al deze middelen. De samenvatting van de kenmerken van het product (SKP) en de bijsluiter van inhalatiecorticosteroiden zullen worden aangepast om de huidige kennis erin op te nemen. Niettemin blijven de voordelen van inhalatiecorticosteroiden opwegen tegen de risico's verbonden aan het gebruik ervan en wordt er geen wijziging aanbevolen in de gebruikswijze van deze geneesmiddelen. Artsen en patiënten moeten echter waakzaam blijven voor tekenen en symptomen van pneumonie bij COPD-patiënten, vermits het

klinisch beeld van pneumonie overlapt met dat van exacerbaties van de onderliggende ziekte ([30.03.2016 – fagg](#)).

- **Antitussiva en antihistaminica: oneigenlijk gebruik door adolescenten en jongvolwassenen**
In 2013 kwamen de eerste meldingen van misbruik van antitussiva en antihistaminica binnen bij het netwerk van addictovigilantie van het ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, bevoegde geneesmiddelenautoriteit van Frankrijk). Sindsdien werd een sterke toename vastgesteld. Het betreft verdachte afleveringsaanvragen gemeld door officina-apothekers, maar ook gevallen van afhankelijkheid of misbruik gevolgd door een ziekenhuisopname in bepaalde gevallen. Deze gevallen betreffen zowel jongens als meisjes, vooral adolescenten (vanaf 12 jaar), maar ook jongvolwassenen. De beschreven symptomen zijn met name verminderde alertheid, gedragsstoornissen en gegeneraliseerde epileptische aanvallen. Gezien de snelle stijging en het aanhouden van deze meldingen, wil het ANSM alle betrokkenen op het gebied van gezondheidszorg of maatschappelijke hulp gericht op jongeren waarschuwen en heeft het een waarschuwing verspreid t.a.v. apothekers, huisartsen, verslavingspecialisten, spoedartsen, kinderartsen, artsen in centra voor gezinsplanning en PMI-centra (*Protection maternelle et infantile*, bescherming moeder en kind), medische diensten op scholen en universiteiten en werknemers van verenigingen voor drugspreventie en ondersteuning bij jongeren ([10.03.2016 – ANSM](#)).

Hormonaal stelsel

- **▼Canagliflozine** (in België: INVOKANA®, en in combinatie met metformine: VOLKANAMET®) en *risico van amputaties van de onderste ledematen (hoofdzakelijk van de teen)*
Janssen-Cilag International NV heeft een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) opgesteld om te informeren over het feit dat er een tweevoudige verhoogde incidentie van amputaties van de onderste ledematen (hoofdzakelijk van de teen) is waargenomen in een klinische studie met canagliflozine (CANVAS, een nog lopende langetermijnstudie naar de cardiovasculaire effecten). Het risico was 6 gevallen per 1.000 patiënt-jaren in de canagliflozine-groepen, tegenover 3 gevallen per 1.000 patiënt-jaren in de placebo-groep. Dit verhoogde risico werd waargenomen onafhankelijk van predisponerende risicofactoren, hoewel het absolute risico hoger was bij patiënten die eerder een amputatie hadden gehad, bij patiënten met bestaande perifere vaataandoeningen en bij patiënten met neuropathie. Er werd geen dosis-responsrelatie waargenomen. Deze bevindingen worden momenteel nader onderzocht in het kader van een arbitrageprocedure met ook andere geneesmiddelen van dezelfde klasse (natrium-glucose-cotransporter 2-remmers) ([08.07.2016 – EMA](#)). Het mechanisme dat aan de oorsprong zou kunnen liggen van deze voorvallen is nog onbekend. Dehydratatie en volumedepletie kunnen echter mogelijk een rol spelen in de ontwikkeling van deze gevallen. De DHPC herinnert gezondheidszorgbeoefenaars ook aan de maatregelen die moeten worden genomen om dit risico te verminderen ([02.05.2016 – DHPC](#)).
- **Insuline glargine 300 E/ml** (in België: TOUJEO®)▼: *nieuwe specialiteit*
TOUJEO® is geïndiceerd voor de behandeling van diabetes type 1 en type 2. Insuline glargine **300 E/ml** (TOUJEO®) heeft een langere werkingsduur (> 24 u) dan insuline glargine 100 E/ml (LANTUS®). Ze zijn niet onderling uitwisselbaar, en bij overschakelen van de ene concentratie naar de andere kan een dosisaanpassing nodig zijn ([21.03.2016 – BCFI](#)).
- **▼Dulaglutide** (in België: TRULICITY®): *nieuwe specialiteit*
Dulaglutide is een analoog van *glucagon-like peptide-1* of GLP-1 (syn. incretinomimeticum) voorgesteld in monotherapie (wanneer metformine gecontra-indiceerd is of niet wordt verdragen) of in associatie met andere antidiabetica bij de behandeling van type 2-diabetes. De bijwerkingen (vooral gastro-intestinale stoornissen), contra-indicaties en interacties zijn deze van de andere GLP-1-analogen ([21.03.2016 – BCFI](#)).

Gynaeco-obstetrie

- **Levonorgestrel**bevattende hormonale noodanticonceptie (in België: Postinor®, Levodonna®, Norlevo®): nieuw advies voor gebruikers van leverenzyminducerende stoffen
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([12.07.2016 – DHPC](#)).
- **Ulipristalacetaat** (in België: ellaOne®) en post-marketing toezicht
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([04.2016 – DHPC](#)).
- **Intra-uteriene contraceptie: update van het risico van baarmoederperforatie met intra-uteriene contraceptie**
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([08.02.2016 – DHPC](#)).

Pijn en koorts

- **Paracetamol met “gereguleerde afgifte”** (in België: PANADOL RETARD®) en risico van overdosering: start referral
Naar aanleiding van de vaststelling van een aantal gevallen van overdosering met paracetamoltabletten met “gereguleerde afgifte” en na een verzoek van de bevoegde Zweedse bevoegde autoriteiten voor geneesmiddelen, is het EMA gestart met de herevaluatie van de batenrisicoverhouding van deze geneesmiddelen. De standaardprocedures voor de evaluatie en het behandelen van overdosering en vergiftiging met paracetamol zijn ontworpen voor paracetamoltabletten “met onmiddellijke afgifte”. De gevallen van overdosering met paracetamoltabletten “met gereguleerde afgifte” lijken te suggereren dat deze procedures niet volledig zijn aangepast om overdosering met deze tabletten te behandelen. De herevaluatie zal worden uitgevoerd door het PRAC om te bepalen hoe het risico van overdosering kan worden beperkt en om te evalueren of bijkomende maatregelen noodzakelijk zijn ([11.07.2016 – fagg](#)).
- **Tramadol oplossing voor oraal gebruik** (in België: CONTRAMAL®, DOLZAM®, TRADONAL®, en “generieken”): medicatiefouten bij kinderen
Het ANSM vestigt de aandacht van gezondheidszorgbeoefenaars en ouders op het risico van medicatiefouten bij kinderen, mogelijks met fatale afloop, na gebruik van een orale oplossing op basis van tramadol. Het Franse agentschap herinnert gezondheidszorgbeoefenaars aan het belang van een duidelijke dosering en de ouders aan het belang van een strikte naleving van hetgeen de arts voorschrijft. Er werden immers gevallen gemeld van toedieningsfouten, die vooral te wijten waren aan moeilijkheden ervaren door de patiënten of hun omgeving om de voorgeschreven dosering door de arts te begrijpen. Dit kan leiden tot significante tramadol-overdosering. Symptomen van een overdosis tramadol zijn: braken, pupilverkleining, bewustzijnsstoornissen, convulsies, ademhalingsmoeilijkheden gaande tot ademhalingsstilstand. Als deze symptomen optreden, is dringende medische zorg en hospitalisatie van de patiënten noodzakelijk ([16.06.2016 – ANSM](#)). In België werd minstens één geval van een medicatiefout gemeld aan de Afdeling Vigilantie van het fagg via de gele fiches. Het fagg heeft contact opgenomen met de VHB-houders van de verschillende betrokken producten om de leesbaarheid van de verpakking van deze producten te verbeteren. Er wordt aan herinnerd dat het fagg de melding van bijwerkingen in het kader van medicatiefouten sterk aanmoedigt (zie inleiding [VigNews van juni 2016](#)).
- **Maagzuurremmers met aspirine in vrije aflevering en risico van bloedingen**
De FDA (Food and Drug Administration van de Verenigde Staten) waarschuwt consumenten voor het risico van ernstige bloedingen bij gebruik van maagzuurremmers zonder voorschrift die aspirine bevatten voor de behandeling van brandend maagzuur, zuurbranden, zure oprispingen en maagklachten. Er zijn talrijke andere maagzuurremmers verkrijgbaar die geen aspirine bevatten. Hoewel deze producten, die op grote schaal worden gebruikt, al waarschuwingen bevatten over het risico van bloedingen, blijft de FDA meldingen ontvangen van deze ernstige bijwerking ([06.06.2016 – FDA](#)). In België worden geen maagzuurremmers met aspirine verkocht en is er geen enkele specialiteit op basis van aspirine geïndiceerd voor maagaandoeningen.

- **Opioiden en nieuwe veiligheidswaarschuwingen**

De FDA adviseert een aanpassing van de bijsluiters en de SKP's van opioïden om waarschuwingen toe te voegen over de verschillende risico's waargenomen met deze klasse van geneesmiddelen. Opioiden kunnen namelijk interageren met antidepressiva en geneesmiddelen tegen migraine en het serotoninesyndroom veroorzaken. Zeldzame, maar ernstige gevallen van bijnierinsufficiëntie werden gemeld in associatie met het gebruik van opioïden. Langdurig gebruik van dergelijke geneesmiddelen kan leiden tot verlaagde spiegels van de geslachtshormonen. De FDA moedigt patiënten aan om elk symptoom dat optreedt bij gebruik van opioïden te melden aan hun arts, en gezondheidszorgbeoefenaars om de nodige maatregelen te nemen indien dergelijke symptomen optreden ([22.03.2016 – FDA](#)).

Zenuwstelsel

- **Oplossing voor oromucosaal gebruik op basis van midazolam (in België: Buccolam®): nieuwe specialiteit**

BUCCOLAM® is een nieuwe buccale oplossing beschikbaar onder de vorm van een voorgevulde spuit voor de behandeling van langdurige acute convulsieve crises bij kinderen tussen 3 maanden en 18 jaar en moet langzaam worden toegediend in de ruimte tussen het tandvlees en de wang. De oplossing mag worden toegediend door een niet-professionele zorgverlener indien er een diagnose van epilepsie is gesteld; begeleiders mogen slechts één dosis midazolam toedienen. De dosis gaat van 2,5 tot 10 mg per toediening, in functie van de leeftijd. Toediening van midazolam langs buccale weg kan gemakkelijker zijn dan toediening van een benzodiazepine langs intraveneuze of rectale weg, maar er moet op gelet worden dat de oplossing niet ingeslikt of uitgespuwd wordt, en er moet rekening gehouden worden met het risico van aspiratiepneumonie ([06.2016 – BCFI](#)).

- **Antidepressiva en risico van neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die in utero werden blootgesteld**

Enkele recente epidemiologische gegevens wijzen op een verhoogd risico van autismespectrumstoornissen bij kinderen die zijn blootgesteld aan selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine- en noradrenalineheropnameremmers (SNRI's), hoewel andere studies niet wijzen op een verhoogd risico. Een verband tussen het gebruik van deze geneesmiddelen tijdens de zwangerschap en het optreden van dergelijke aandoeningen kan dus niet worden uitgesloten. Op verzoek van Frankrijk startte het EMA eind 2015 een herziening van de beschikbare gegevens over het risico van neurologische ontwikkelingsstoornissen, met name autismespectrumstoornissen, bij kinderen die in utero zijn blootgesteld aan een SSRI of SNRI. Het ANSM handhaaft dan ook het versterkte toezicht op dat risico en herhaalt dat sommige risico's verbonden aan het gebruik van deze geneesmiddelen tijdens de zwangerschap al bekend zijn: een verhoogd risico van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) van de pasgeborene na gebruik van SSRI's (dit risico kan, door hun werkingsmechanisme, niet worden uitgesloten voor SNRI's), risico van serotoninesyndroom of ontweningsverschijnselen bij pasgeborenen, verhoogd risico van cardiovasculaire malformaties bij pasgeborenen blootgesteld aan bepaalde SSRI's (paroxetine en fluoxetine). De gebruiksvoorwaarden van deze antidepressiva tijdens de zwangerschap zijn echter niet veranderd: ze mogen enkel tijdens de zwangerschap worden gebruikt als ze strikt noodzakelijk zijn, en patiënten die een dergelijke behandeling volgen mogen de behandeling niet onderbreken zonder medisch advies ([26.05.2016 – ANSM](#)).

- **Safinamide (in België: Xadago® ▼): nieuwe specialiteit**

Safinamide is een monoamineoxidase B-inhibitor (MAO-B) met als indicatie de behandeling van de ziekte van Parkinson bij patiënten met motorische complicaties door chronisch levodopa-gebruik. Safinamide heeft ook niet-dopaminerge effecten door inhibitie van de vrijstelling van glutamaat, maar het staat niet vast in welke mate deze niet-dopaminerge effecten bijdragen tot het globale effect. Safinamide wordt gebruikt, in associatie met levodopa, aan een dosis van 50 à 100 mg per dag in 1 dosis. Safinamide is gecontra-indiceerd bij leverinsufficiëntie, retinopathie en gelijktijdige behandeling met andere MAO-inhibitoren ([05.2016 – BCFI](#)).

- **Olanzapine (in België: ZYPREXA® en "generieken"): signaal van overgevoeligheidssyndroom door het geneesmiddel**

Op basis van 23 gevallen geïdentificeerd in EudraVigilance, identificeerde het EMA een signaal van overgevoeligheidssyndroom geïnduceerd door het geneesmiddel (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS). Van de 23 gevallen zijn 6 gevallen goed gedocumenteerd, waarvan 5 met een positieve huidtest; deze vertonen ook een positieve dechallenge. Het PRAC heeft de firma's van producten op basis van olanzapine dan ook gevraagd om een cumulatieve beoordeling van alle gevallen van DRESS en de gerelateerde termen in associatie met olanzapine te verstrekken ([30.11-3.12.2016 – PRAC](#)). Tijdens de vergadering van april concludeerde het PRAC dat de SKP en de bijsluiter van producten met olanzapine moeten worden bijgewerkt met toevoeging van DRESS als nieuwe bijwerking, na inzage van het rapport van de vergunninghouder, de publicaties en de gevallen aanwezig in EudraVigilance ([11-14.04.2016 – PRAC](#)).

- **Cannabisextracten (in België: SATIVEX®): nieuwe specialiteit**
Een nieuwe specialiteit, al sinds eind juni 2015 beschikbaar via invoer uit het buitenland, is voortaan beschikbaar in België voor de behandeling van matige tot ernstige spasticiteit door multiple sclerose, toegevoegd aan andere antispastische behandelingen. De behandeling met SATIVEX® dient gestart en gevolgd te worden door een gespecialiseerd geneesheer ([04.2016 – BCFI](#)).
- **Melatonine (in België: CIRCADIN®) en neurologische bijwerkingen bij kinderen en adolescenten**
Na ontvangst van recente internationale meldingen van neurologische bijwerkingen (angst, paniekreacties, visuele hallucinaties en convulsies) die vermoedelijk gelinkt zijn aan het gebruik van melatonine bij kinderen en adolescenten, voerde Health Canada een onderzoek uit op basis van nationale en internationale gegevens. Op het ogenblik van het onderzoek had Health Canada 18 meldingen van bijwerkingen ontvangen, waaronder 5 ernstige. In alle ontvangen gevallen was de informatie echter beperkt en kon er dus geen oorzakelijk verband tussen het gebruik van melatonine en deze bijwerkingen worden vastgesteld. Na analyse van de internationale gegevens uit de databank over de individuele waarnemingen inzake geneesmiddelenbewaking (Vigibase) van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) werden 163 meldingen van bijwerkingen geïdentificeerd, waaronder 8 uit Canada, die vermoedelijk te maken hebben met het gebruik van melatonine bij kinderen. Onder de niet-Canadese gevallen werden 71 gevallen als ernstig beschouwd, maar kon er geen bijkomende beoordeling worden gemaakt wegens de beperkte beschikbare informatie. De gegevens uit de wetenschappelijke literatuur over de veiligheid en werkzaamheid van melatonine zijn ook beperkt. De studies uitgevoerd bij speciale doelgroepen (patiënten met attention Deficit Disorder met of zonder Hyperactiviteit (ADHD), autismespectrumstoornissen) bieden de beste beschikbare gegevens over het nut van melatonine bij kinderen. Toch was er geen constante verbetering van de resultaten met betrekking tot het gedrag van het kind en het functioneren van het gezin. De bijwerkingen gemeld in deze studies, waaronder neurologische effecten, lijken mild of beperkt bij gebruik van korte duur. Volgens de huidige gegevens kon er dan ook geen enkel verband worden vastgesteld tussen het pediatrisch gebruik van melatonine en het optreden van ongewenste neurologische effecten, zoals convulsies. Bovendien blijven de impact op korte termijn op de psychologische ontwikkeling en het effect op langere termijn op de groei bij de pediatrische populatie onzeker; er is verder onderzoek nodig om deze vragen beter te karakteriseren. Health Canada moedigt ouders en verzorgers aan om de risico's en voordelen van het gebruik van melatonineproducten om de slaap bij kinderen te bevorderen, te bespreken met een gezondheidszorgbeoefenaar. Bovendien moet een farmacologische behandeling bij kinderen en adolescenten met slaapproblemen pas worden overwogen na gedragstherapie. Het is aangetoond dat een aanpak van de slaaphygiëne in het kader van de behandeling van pediatrische slaapproblemen leidt tot klinisch significante verbeteringen. In België staat in de SKP van CIRCADIN® - geïndiceerd voor patiënten van 55 jaar en ouder - vermeld dat de veiligheid en werkzaamheid van CIRCADIN® bij kinderen van 0 tot 18 jaar nog niet zijn vastgesteld ([03.2016 – Health Canada](#)).
- **Levodopa + Carbidopa (in België: DUODOPA®) en signaal van intussusceptie**
In 2015 identificeerde het EMA een signaal van intussusceptie geassocieerd met de intestinale gel, op basis van 7 gevallen vastgesteld in EudraVigilance. Gezien het feit dat alle gemelde gevallen ernstig waren en dat een positieve dechallenge/ rechallenge werd waargenomen in sommige van de gevallen, werd tijdens de vergadering van het PRAC in oktober 2015 besloten dat de vergunninghouder van DUODOPA® een cumulatieve beoordeling moest verstrekken van de gevallen van intussusceptie geassocieerd met levodopa/carbidopa ([05-08.10.2016 – PRAC](#)). Tijdens de vergadering van februari concludeerde het PRAC dat de SKP en de bijsluiter van DUODOPA® moeten worden bijgewerkt met

toevoeging van deze bijwerking, op basis van het cumulatieve onderzoek van de gegevens uit de klinische studies, de literatuur, de post-marketing gegevens en de conclusies van de vergunninghouder ([8-11.02.2016 – PRAC](#)).

Infecties

- **Posaconazol** (in België: NOXAFIL®): tabletten en suspensie voor oraal gebruik zijn niet uitwisselbaar. Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([12.07.2016 – DHPC](#)). Dit risico werd al besproken in de [vorige VigNews](#).
- **Miconazol voor lokaal gebruik** (in België: GYNO-DAKATARIN®, DAKTARIN®, TIBOZOLE® en in de associaties DAKTOZIN®, DAKTACORT® en ACNEPLUS®) en herinnering aan de *interactie met warfarine*.
Het Britse agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) publiceerde op haar website een bericht waarin wordt herinnerd aan het feit dat miconazol, inclusief in de vorm van een orale gel, de anticoagulerende werking van warfarine kan verhogen door een farmacokinetische interactie. Wanneer een specialiteit op basis van miconazol en warfarine wordt gebruikt, moet de anticoagulerende werking worden gecontroleerd en moet, indien nodig, de dosis warfarine worden verlaagd. Alvorens een product met miconazol te gebruiken, moeten patiënten behandeld met warfarine dit melden aan hun arts of apotheker. Als patiënten tijdens het gelijktijdige gebruik reacties zoals spontane hematomen, neusbloedingen of bloed in de urine vaststellen, moeten zij medisch advies inwinnen omdat dergelijke reacties kunnen wijzen op een verhoging van de anticoagulerende werking van warfarine ([15.06.2016 – MHRA](#)).
- **Co-trimoxazol** (in België: BACTRIM® en EUSAPRIM®) en *tong- en tandverkleuring*.
Co-trimoxazol is een antibacteriële combinatie bestaande uit trimethoprim en sulfamethoxazol in de verhouding 1:5; het geneesmiddel heeft nog maar zeldzame indicaties. Het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb rapporteert dat verschillende antibacteriële middelen worden geassocieerd met verkleuring van de tanden of de tong. Deze bijwerkingen worden overigens ook vermeld in de bijsluiter en de SKP van bepaalde antibiotica. Dit is niet het geval voor specialiteiten op basis van co-trimoxazol. Tussen eind 1992 en medio 2015 ontving het Lareb 24 meldingen van tongverkleuring en 13 meldingen van tandverkleuring. Bij tongverkleuring is er vaak sprake van 'haartong' (lingua villosa). Haartong is een vaak voorkomende maar onschuldige klacht die ontstaat door verstoringen van de microbiële flora in de mond. Bij haartong is de tong geel, bruin of zwart verkleurd en soms zijn de smaakpapillen verlengd, waardoor het lijkt alsof de tong behaard is. Een groenige of blauwige verkleuring kan ook af en toe worden waargenomen. De verkleuring ontstaat waarschijnlijk door overgroei van de papillen met chromogene micro-organismen die een kleurstofvormende stof produceren. De verkleuring kan ook worden veroorzaakt door pigmenten uit voedsel en dranken, die tussen de abnormaal lang geworden haarvormige smaakpapillen blijven zitten. De tongverkleuring gaat soms gepaard met irritatie van het gehemelte en smaakstoornissen (metaalsmaak). De tongverkleuring verdwijnt meestal spontaan na het staken van de behandeling, het herstel kan bespoedigd worden door de tong te poetsen met een tandenborstel. Ook kan er door antibiotica, zoals co-trimoxazol, een oppervlakkige aanslag op het tandglazuur ontstaan. Deze oppervlakkige tandverkleuring is reversibel maar kan wel zeer hardnekkig zijn, soms is mechanische verwijdering door de tandarts noodzakelijk ([30.03.2016 – Lareb](#)).
- **Tigecycline** (in België: TYGACIL®) en *hypofibrinogenemie*.
TYGACIL® is een antibioticum geïndiceerd bij volwassenen en kinderen vanaf 8 jaar in het kader van de behandeling van gecompliceerde infecties van de huid en de zachte weefsels (exclusief voetinfecties bij diabetische patiënten) en gecompliceerde intra-abdominale infecties, onder bepaalde voorwaarden. Het PRAC heeft een recente studie geëvalueerd die een verband suggereert tussen het gebruik van tigecycline en een verlaagd fibrinogeengehalte, alsook de gevallen uit de databank van het EMA, EudraVigilance, en één geval uit de literatuur. De vergunninghouder van TYGACIL® heeft eveneens gegevens verstrekt die door het PRAC werden bestudeerd. Uit dit onderzoek is gebleken dat de samenvatting van de kenmerken van het product (SKP) en de bijsluiter van TYGACIL® moeten worden bijgewerkt en hypofibrinogenemie moet worden toegevoegd als bijwerking ([14-17.03.2016 – PRAC](#)).

Immunititeit

- **Natalizumab** (in België: TYSABRI®) en signaal van *necrotiserende retinitis*
Op zijn zitting van januari bestudeerde het PRAC de beschikbare gegevens over het signaal van necrotiserende retinitis geïdentificeerd door het EMA op basis van 4 gevallen uit EudraVigilance en 1 geval uit de literatuur. De vergunninghouder werd verzocht om een cumulatief onderzoek te verschaffen van alle relevante gegevens over necrotiserende retinopathie, necrotiserende herpetische retinopathie en necrotiserende retinitis geassocieerd met herpesvirussen (bijvoorbeeld het varicellazostervirus, cytomegalovirus, herpes simplex virus), andere pathogenen en de gevallen waarin geen pathogenen zijn geïdentificeerd ([11-14.01.2016 – PRAC](#)). In het licht van deze gegevens adviseerde het PRAC om de zeldzame acute retinale necrose in de SKP en de bijsluiters van het product toe te voegen ([10-13.05.2016 – PRAC](#)).
- **Natalizumab** (in België: TYSABRI®): bijgewerkte risicobeperkende maatregelen voor progressieve multifocale leuko-encefalopathie (*PML*)
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([03.2016 – DHPC](#)).
- **Dimenhydrinaat** (in België: R CALM DIMENHYDRINATE®) en **difenhydramine** (BE: AZICALM®, NUSTASIUM®, DIPHAMINE®, R CALM®, CALADRYL®, TRIHISTALEX®): risico van *misbruik en oneigenlijk gebruik*
Na melding van meerdere gevallen van misbruik aan het netwerk van de evaluatie- en voorlichtingscentra voor drugsverslaving (*Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance* - CEIP), werd in Frankrijk in 2014 een onderzoek uitgevoerd door addictovigilantie naar het misbruik- en verslavingspotentieel van dimenhydrinaat en difenhydramine. Het onderzoek bracht gevallen aan het licht van misbruik, verslaving, verkeerd gebruik en oneigenlijk gebruik voornamelijk bij adolescenten en jongvolwassenen voor recreatieve doeleinden, maar ook bij patiënten met psychotische aandoeningen of een voorgeschiedenis van misbruik en/of verslaving. Gevallen van ontwenningsverschijnselen, atropine-achtige symptomen, neurologische aandoeningen (geheugenverlies, hallucinaties, agitatie, tremor) en cardiale aandoeningen (tachycardie, pijn op de borst) werden gemeld in deze gebruikscontext, die soms leidden tot een ziekenhuisopname. Gezien het risico van misbruik, moeten gezondheidszorgbeoefenaars bijzonder waakzaam zijn voor elke vraag die verdacht lijkt, in het bijzonder wanneer deze afkomstig is van adolescenten of jongvolwassenen ([21.03.2016 – ANSM](#)).
- **Azathioprine** (in België: IMURAN®) en **mercaptopurine** (in België: PURI-NETHOL®): signaal van *lymfoproliferatieve aandoeningen*
Tijdens zijn routineactiviteiten van signaaldetectie, identificeerde het EMA een signaal van lymfoproliferatieve aandoeningen geassocieerd met mercaptopurine op basis van 47 gevallen uit EudraVigilance. De gevallen uit EudraVigilance en de literatuur besproken tijdens de zitting van het PRAC van november 2015, suggereren dat mercaptopurine zou kunnen worden geassocieerd met een verhoogd risico van lymfoproliferatieve aandoeningen. Vermits azathioprine de prodrug van mercaptopurine is, is het PRAC van mening dat deze evaluatie ook relevant is voor azathioprine. De VHB-houder werd verzocht omeen cumulatief onderzoek te verrichten van de gegevens ([3-6.11.2016 – PRAC](#)). Na onderzoek van de gegevens uit de gemelde gevallen en de literatuur, concludeerde het PRAC dat de SKP's en de bijsluiters van producten met mercaptopurine en azathioprine moeten worden bijgewerkt om waarschuwingen te bevatten met betrekking tot lymfoproliferatieve aandoeningen en het macrofaagactivatiesyndroom. Gezien de mogelijke carcinogeniteit van deze producten, accepteerde het PRAC bovendien om de SKP en de bijsluiters van producten met mercaptopurine in lijn te brengen met deze van azathioprine met betrekking tot andere maligniteiten ([14-17.03.2016 – PRAC](#)).

Antitumorale geneesmiddelen

- **Thalidomide** ▼ (in België: THALIDOMIDE CELGENE®): nieuw belangrijk advies met betrekking tot virale reactivatie en pulmonale hypertensie

Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([20.06.2016 – DHPC](#)).

- **▼Pembrolizumab ▼** (in België: KEYTRUDA®): **nieuwe specialiteit**
Pembrolizumab is een humaan monokonaal antilichaam met als indicatie de behandeling van een niet-reseceerbaar of gemetastaseerd melanoom. De voornaamste bijwerkingen zijn artralgie, diarree, pruritus, rash en soms ernstige immunologische reacties ([14.05.2016 – BCFI](#)).
- **▼Imatinib** (in België: GLIVEC®), **dasatinib** (in België: SPRYCEL®), **nilotinib ▼** (in België: TASIGNA®), **▼bosutinib** (in België: BOSULIF®), **▼ponatinib ▼** (in België: ICLUSIG®): **mogelijk risico van reactivering van het hepatitis B-virus bij patiënten die BCR-ABL-tyrosinekinaseremmers toegediend krijgen - Noodzaak om het hepatitis B-virus op te sporen voor het starten van de behandeling**
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([17.03.2016 – DHPC](#)).
- **▼Nivolumab ▼** (in België: OPDIVO®): **nieuwe specialiteit**
Nivolumab is een humaan monoclonaal antilichaam met als indicatie de behandeling van gevorderde vormen van melanoom, niet-kleincellige longkanker en niercarcinoom (deze laatste indicatie werd goedgekeurd door het CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) maar is nog niet opgenomen in de SKP). Nivolumab kan aanleiding geven tot soms ernstige immunologische reacties (pneumopathie, colitis, hepatitis, nefritis, endocrinologische afwijkingen, rash) die soms meerdere maanden na de laatste toediening kunnen optreden ([14.04.2016 – BCFI](#)).
- **▼Pomalidomide** (in België: IMNOVID®): **nieuw belangrijk advies - Hepatitis B-virus (HBV) status dient te worden vastgesteld vóór aanvang van behandeling met pomalidomide**
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([04.2016 – DHPC](#)).
- **▼Ponatinib ▼** (in België: ICLUSIG®): **nieuwe specialiteit**
Ponatinib is een proteïne kinase-inhibitor met als indicatie de behandeling van chronische myeloïde leukemie en Philadelphia-chromosoom-positieve acute lymfoblastische leukemie. Ponatinib kan leiden tot allerlei, soms ernstige, bijwerkingen zoals hematologische, gastro-intestinale en cardiovasculaire stoornissen, pneumonie, pancreatitis, musculo-skeletale pijn; arteriële en veneuze trombo-embolische stoornissen die soms fataal zijn, zijn ook beschreven. Het gaat om een weesgeneesmiddel ([21.03.2016 – BCFI](#)).
- **▼Idelalisib** (in België: ZYDELIG®): **nieuwe aanbevelingen op basis van conclusies van een herziening van veiligheidsgegevens**
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([23.03.2016 - DHPC](#)).
- **▼Aflibercept** (in België: ZALTRAP®) **en risico van osteonecrose van de kaak**
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([16.03.2016 – DHPC](#)).
- **▼Axitinib** (in België: INLYTA®) **en nefrotisch syndroom**
INLYTA® is een proteïne kinase remmer geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd niercelcarcinoom na falen van een eerdere behandeling met sunitinib of een cytokine. Tijdens routinematige activiteiten van geneesmiddelenbewaking identificeerde het EMA een signaal van nefrotisch syndroom op basis van meldingen in EudraVigilance, de databank van het EMA. Na analyse van deze gevallen, de wetenschappelijke literatuur en de gegevens verstrekt door de VHB-houder van INLYTA®, merkte het PRAC op dat de bewijskracht voor een oorzakelijk verband laag is op basis van de gemelde gevallen, maar dat er een plausibel biologisch mechanisme bestaat dat suggereert dat tyrosinekinaseremmers proteïnurie en nefrotisch syndroom kunnen veroorzaken. Het PRAC besliste daarom dat de SKP en de bijsluiter moeten worden bijgewerkt en moeten vermelden dat een behandeling met axitinib moet worden gestaakt als een nefrotisch syndroom optreedt ([14-17.03.2016 – PRAC](#)).

- ▼ **Imatinib** (in België: GLIVEC®): beoordeling van het risico van verminderde nierfunctie bij langdurige behandeling

Imatinib is een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor de behandeling van verschillende solide tumoren of bloedkankers zoals chronische myeloïde leukemie (CML). Health Canada is een veiligheidsonderzoek gestart na identificatie van nieuwe gepubliceerde documenten die suggereren dat imatinib zou kunnen worden gerelateerd aan een verminderde nierfunctie bij langdurige behandeling. Het onderzoek van Health Canada heeft geconcludeerd dat er op dit moment voldoende bewijs is voor een mogelijk verband tussen imatinib en een verminderde nierfunctie bij langdurige behandelingen ([07.03.2016 – Health Canada](#)). In 2014 had het PRAC een vergelijkbaar signaal onderzocht en was het tot dezelfde conclusies gekomen. De SKP en de bijsluiter van GLIVEC® werden toen bijgewerkt om dit risico op te nemen in de rubrieken 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik' en 4.8 'Bijwerkingen'.
- Cisplatine** (in België: CISPLATIN ACCORD HEALTHCARE®, CISPLATINE HOSPIRA®, CISPLATINE SANDOZ® en CISPLATINE TEVA®) en *veneuze trombo-embolie*

Cisplatine wordt gebruikt voor de behandeling van verschillende soorten kanker, waaronder gevorderde blaaskanker, teelbal- en eierstokkanker. Health Canada heeft een onderzoek uitgevoerd om het verhoogde risico van veneuze trombo-embolie door gebruik van cisplatine te onderzoeken. Dit probleem werd geïdentificeerd tijdens een routineonderzoek van de nieuwe veiligheidsgegevens gepubliceerd door de Japanse regelgevende instantie. Uit dit onderzoek blijkt dat er een verhoogd risico bestaat van veneuze trombo-embolie bij gebruik van cisplatine voor de behandeling van gevorderde kanker van de blaas, testes en eierstokken. Health Canada heeft alle fabrikanten van cisplatine in Canada aanbevolen om de productinformatie van producten op basis van cisplatine bij te werken en een waarschuwing toe te voegen over het verhoogde risico van veneuze trombo-embolie ([12.02.2016 – Health Canada](#)).
- Mitotaan** (in België: LYSODREN®) en *verstoring van de geslachtshormonen en ontwikkeling van ovariële macrocysten*

Mitotaan is een adrenale cytotoxisch actieve stof geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van gevorderd bijnierschorscarcinoom (niet-resectabel, gemetastaseerd of recidiverend). In mei 2015 was er een signaal van verstoring van de geslachtshormonen en van ontwikkeling van ovariële macrocysten naar aanleiding van de publicatie van een artikel (Salenave S et al. Ovarian macrocysts and gonadotrope-ovarian axis disruption in premenopausal women receiving mitotane for adrenocortical carcinoma or Cushing's disease. Eur J Endocrinol. 2015 Feb;172(2):141-9). Om dit signaal te evalueren hield het PRAC rekening met de gegevens verstrekt door de VHB-houder van LYSODREN®, bewijzen uit post-marketing gegevens en de wetenschappelijke literatuur. Het PRAC concludeerde dat de SKP en de bijsluiter van LYSODREN® moeten worden bijgewerkt: er moet een nieuwe waarschuwing worden opgenomen voor de vaststelling van een hogere incidentie van ovariële macrocysten bij premenopauzale vrouwen behandeld met mitotaan, en er moeten nieuwe bijwerkingen worden opgenomen in het kader van de verstoring van de geslachtshormonen en de ontwikkeling van ovariële macrocysten ([08-11.02.2016 – PRAC](#)).

Dermatologie

- Retinoïden** ▼ : start van een nieuwe Europese arbitrageprocedure (referral)

Retinoïden (werkzame stoffen: acitretine, adapaleen, alitretinoïne, bexaroteen, isotretinoïne, tarazoteen en tretinoïne) worden oraal ingenomen of op de huid aangebracht om verschillende huidaandoeningen, zoals acne en psoriasis, te behandelen. Bepaalde retinoïden worden ook gebruikt om bepaalde vormen van kanker te behandelen. De teratogeniciteit van orale retinoïden is goed gekend. Daarom werden er in de EU preventieprogramma's ter attentie van zwangere vrouwen opgezet in het kader van het gebruik van deze geneesmiddelen. Hoewel deze preventieprogramma's het aantal zwangerschappen bij vrouwen die orale retinoïden innemen, hebben helpen beperken, komen er toch nog zwangerschappen voor. Een recente analyse van de effectiviteit van het zwangerschapspreventieprogramma voor isotretinoïne bracht bezorgdheden naar boven over de manier hoe deze programma's in de praktijk in de EU worden gevolgd. Bezorgdheden over de maatregelen die van toepassing zijn om het risico van blootstelling tijdens de zwangerschap te beperken bij gebruik van retinoïden op de huid zijn ook naar voren gekomen. Op vraag van het MHRA

zal het PRAC de huidige maatregelen om het risico van blootstelling tijdens de zwangerschap te beperken, herevalueren, met inbegrip van de voorzorgsmaatregelen en de aanbevelingen die in de SKP's en bijsluiters van alle retinoiden staan, om zo te verzekeren dat ze effectief en gepast zijn. Het PRAC zal eveneens het mogelijke risico van neuropsychiatrische stoornissen zoals depressie, angst, psychotische stoornissen en suïcidaal gedrag door retinoiden herevalueren. Bepaalde SKP's en bijsluiters van geneesmiddelen die retinoiden bevatten, bevatten hierover al waarschuwingen. Het PRAC zal de omvang en de aard van deze waarschuwingen herevalueren, om ervoor te zorgen dat ze de bewijzen die momenteel beschikbaar zijn, weerspiegelen ([11.07.2016 – fagg](#)).

Diverse geneesmiddelen

- **▼ Idarucizumab (in België: PRAXBIND®): nieuwe specialiteit**
Nieuw monoklonaal antilichaam voorgesteld als specifiek antidoot van dabigatran (PRADAXA®) wanneer het anticoagulerende effect van dabigatran snel moet worden geneutraliseerd in geval van ernstige bloeding of noodzaak tot dringende heelkunde. Het effect van idarucizumab treedt in de eerste minuten na injectie op en houdt twaalf tot vierentwintig uur aan. Dit geneesmiddel is voorbehouden voor hospitaalmilieu ([05.2016 – BCFI](#))
- **Magistrale en officinale bereidingen: derde editie van het Therapeutisch Magistraal Formularium (TMF) staat online**
Het TMF is een officieel referentiewerk opgesteld door de Belgische Farmacopeecommissie, dat wordt uitgegeven door het fagg en werd goedgekeurd door een koninklijk besluit. Om het formularium om te vormen tot een gebruiksvriendelijk, dynamisch en interactief hulpmiddel is de derde uitgave van het TMF zojuist gepubliceerd in één enkele onlineversie op de website www.tmf-ftm.be. De Belgische Farmacopeecommissie en het fagg hebben naar aanleiding hiervan een [specifieke omzendbrief voor de apothekers](#) en een [eigen omzendbrief voor de artsen](#) opgesteld. Er is de mogelijkheid om zich in te schrijven voor de nieuwsbrief om op de hoogte te blijven van elke wijziging in het TMF: aanpassing van een bestaande formulering, publicatie van een nieuwe formulering of advies over bereidingen. Het TMF bevat ook enkele aanbevelingen om laag-gedoseerde bereidingen beter uit te voeren. In toepassing van art. 12 van het [koninklijk besluit van 21 januari 2009 houdende onderrichtingen voor de apothekers](#) zal de van kracht zijnde versie van het TMF direct raadpleegbaar moeten zijn in elke apotheek ([26.05.2016 – fagg](#)).