

Geneesmiddelenbewaking

“Actieve geneesmiddelenbewaking”

Medicatiefouten: ook te melden

Een medicatiefout is een onopzettelijke fout in het proces van medicamenteuze behandeling die de patiënt schade berokkent of kan berokkenen. Fouten bij het voorschrijven, afleveren, stockeren, bereiden en toedienen van een geneesmiddel zijn de meest voorkomende vermijdbare oorzaken van ongewenste voorvallen en vormen een belangrijk aandachtspunt voor de volksgezondheid.

De wetgeving van de Europese Unie bepaalt dat de informatie over medicatiefouten moet worden verzameld en gerapporteerd via de nationale systemen voor geneesmiddelenbewaking.

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA, European Medicines Agency) speelt daarbij een coördinerende rol en publiceerde in november 2015 een reeks richtlijnen voor goede praktijken met betrekking tot medicatiefouten (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000570.jsp&mid=WC0b01ac0580659655).

Deze richtlijnen, die vooral gericht zijn op farmaceutische firma's en gezondheidsautoriteiten, benadrukken het **belang van het melden van voorvallen die optreden in het kader van een medicatiefout** door gezondheidszorgbeoefenaars en patiënten. Het is belangrijk om op te merken dat deze meldingen van medicatiefouten niet zijn bedoeld om de verantwoordelijke voor de fout te bestraffen, maar om de oorzaak van de fout te achterhalen en, wanneer mogelijk, na te gaan **hoe een herhaling van deze fout kan worden voorkomen**.

Hoe melden?

Artsen, apothekers, tandartsen, verpleegkundigen en vroedkundigen kunnen vermoedelijke bijwerkingen van geneesmiddelen en ook medicatiefouten melden aan het fagg via het online systeem www.gelefiche.be of via de papieren gele fiche die beschikbaar is 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.

Om op de hoogte te worden gehouden van recente informatie, kunt u de rubriek “News” 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.

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

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

Geneesmiddelenbewaking

“Actieve geneesmiddelenbewaking”

Selectie van recente berichten in het kader van de geneesmiddelenbewaking

Cardio-vasculair stelsel

- **Amiodaron** (BE: CORDARONE® en “generieken”) en *pancreatitis*
 - **Angiotensineconversie-enzymremmers (ACE-remmers)** en *psoriasis*
-

Bloed en stolling

- **Nadroparine** (BE: FRAXIPARINE® en FRAXODI®) en *hoofdpijn of migraine*
 - **Humaan fibrinogeen/humaan trombine** (BE: TACHOSIL®) en risico van *darmobstructie*
 - ▼ **Turoctocog alfa** (BE: NOVOEIGHT®): nieuwe specialiteit
 - ▼ **Simoctocog alfa** (BE: NUWIQ®): nieuwe specialiteit
-

Gastro-intestinaal stelsel

- **Protonpompinhibitoren (PPI's) en bumetanide** (in België: BURINEX®): *verhoogd risico van hypomagnesiëmie bij gelijktijdig gebruik*
 - **Protonpompinhibitoren (PPI's)**: signaal van *interferentie met chromogranine-A spiegels*
 - **Protonpompinhibitoren (PPI's)** en *maagpoliepen*
-

Ademhalingsstelsel

- ▼ **Umeclidinium** (BE: INCRUSE®): nieuwe specialiteit
-

Hormonaal stelsel

- ▼ **Gliflozinen** (BE: canagliflozine: INVOKANA® en empagliflozine: JARDIANCE®, dapagliflozine wordt niet gecommmercialiseerd in België) en *diabetische ketoacidose*
 - ▼ **Canagliflozine in combinatie met metformine** (BE: VOLKANAMET®): nieuwe specialiteit
 - **Insuline lispro** aan een concentratie van **200 E/ml** ▼ – *voorgevulde pen* (BE: HUMALOG 200 U/ml®): nieuwe specialiteit
-

Gynaeco-obstetrie

- Vaginaal gebruik van **estriol** (BE: GYNOFLOR®) en *griepachtige symptomen*
 - Producten voor hormonale substitutietherapie met *oestrogenen of oestroprogestatieve associaties en geconjugeerde oestrogenen/bazedoxifeen* (BE: DUAVIVE®, niet-gecommercialiseerd) en risico van *eierstokkanker*
 - **Levonorgestrel + ethinylestradiol** (BE: ▼Seasonique®): nieuwe specialiteit
-

Urogenitaal stelsel

- **Oxybutinine** en *psychiatrische aandoeningen*
 - Geneesmiddelen die urine-incontinentie kunnen bevorderen
-

Pijn en koorts

- **Tramadol** (BE: CONTRAMAL®, DOLZAM®, TRADONAL®, TRAMIUM® en “generieken”): geval van *ademhalingsdepressie* bij een kind met ultrasnel CYP2D6-metabolisme
- **Fentanyl** (BE: DUROGESIC®, MATRIFEN® en “generieken”) en gelijktijdige toediening van serotoninerge geneesmiddelen: nieuwe waarschuwingen over het risico van *serotoninesyndroom*

Osteoarticulaire aandoeningen

- **Dibotermine alfa** (BE: INDUCTOS®): schorsing
- **Leflunomide** ▼ (BE: ARAVA® en “generieken”): signaal van *pulmonale hypertensie*

Zenuwstelsel

- **Aripiprazol** voor oraal gebruik (BE: ABILIFY® en “generieken”) en risico van *zelfmoord*
- **Risperidon** voor oraal gebruik (BE: RISPERDAL® en “generieken”): herhaling van de goedgekeurde therapeutische indicaties en de gebruiksvoorwaarden in pediatrie
- **Aripiprazol** (BE: ABILIFY® en “generieken”) en *impulscontrolestoornissen*
- **Paroxetine** (BE: SEROXAT® en “generieken”) als antidepressivum bij adolescenten: nieuwe analyse van “Study 329”
- **Thioctinezuur of Alfaliponzuur** (niet gecommmercialiseerd in België) en signaal van *insuline auto-immuunsyndroom (AIS)*

Infecties

- ▼ **Associatie ledipasvir + sofosbuvir** (BE: HARVONI®): nieuwe specialiteit
- ▼ **Dasabuvir** (BE: EXVIERA®) en ▼ **associatie ombitasvir + paritaprevir + ritonavir** (BE: VIEKIRAX®): *belangrijke informatie over het gebruik bij patiënten met leverfunctiestoornissen in het stadium Child-Pugh B*
- ▼ **Simeprevir** (BE: OLYSIO®) en *leverdecompensatie en leverfalen*
- **Posaconazol** (BE: NOXAFIL®) en *doseringsfouten bij omschakeling van de ene orale formulering naar de andere*
- **Flucloxacilline** (BE: FLOXAPEN® en STAPHYCID®) en *metabole acidose ten gevolge van een interactie met paracetamol*
- ▼ **Dasabuvir** (BE: EXVIERA®): nieuwe specialiteit
- ▼ **Associatie ombitasvir + paritaprevir + ritonavir** (BE: VIEKIRAX®): nieuwe specialiteit

Immuniteit

- ▼ **Natalizumab** ▼ (BE: TYSABRI®) en risico van *progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)*
- ▼ **Apremilast** (BE: OTEZLA®): nieuwe specialiteit
- ▼ **Siltuximab** (BE: SYLVANT®): nieuwe specialiteit
- **Fingolimod** (BE: GILENYA®) en effecten op het immuunsysteem
- **Mycofenolaten** en ernstig risico van *teratogeniciteit*
- ▼ **Secukinumab** (BE: COSENTYX®): nieuwe specialiteit
- **Dimethylfumaraat** (BE: TECFIDERA®) en risico van *progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)*
- ▼ **Vedolizumab** (BE: ENTYVIO®): nieuwe specialiteit
- **Anakinra** (BE: KINERET®) en signaal van *trombocytopenie*

Antitumorale geneesmiddelen

- **Erlotinib** (BE: TARCEVA®): *therapeutische indicatie van eerstelijnsonderhoudsbehandeling voortaan beperkt tot de behandeling van patiënten met tumoren met een EGFR-activerende mutatie (EGFR, Epidermal Growth Factor)*
- ▼ **Nintedanib** (BE: OFEV®): nieuwe specialiteit
- ▼ **Idelalisib** (BE: ZYDELIG®): nieuwe specialiteit

- ▼ **Olaparib**(BE: LYNPARZA®): nieuwe specialiteit
 - ▼ **Obinutuzumab**(BE: GAZYVARO®): nieuwe specialiteit
 - **Thalidomide** (BE: THALIDOMIDE CELGENE®): *de aanvangsdosis van thalidomide in combinatie met melfalan moet bij patiënten ouder dan 75 jaar worden verlaagd*
 - **Palifermine** (BE: KEPIVANCE®) en signaal van infectie
 - **Vemurafenib**(BE: ZELBORAF®): *versterking van stralingstoxiciteit gerelateerd aan Zelboraf*
 - **Crizotinib** (BE: XALKORI®): *toevoeging van een nieuwe waarschuwing met betrekking tot hartfalen*
 - ▼ **Regorafenib**(BE: STIRVAGA®): nieuwe specialiteit
 - **Oxaliplatine** (BE: ELOXATIN® en "generieken"): toename van het aantal meldingen van bijwerkingen
-

Dermatologie

- **Ivermectine**(BE: SOOLANTRA®): nieuwe specialiteit
-

Diverse geneesmiddelen

- Online publicatie van het Formularium Ouderenzorg van Farmaka vzw
-

Afkortingen

ACE: Angiotensineconversie-enzym-inhibitoren
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
CgA: Chromogranine A
CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use
COPD: Chronisch Obstructief Longlijden
CYP: Cytochroom P450
DHPC: Direct Healthcare Professional Communication
EGFR: Epidermal Growth Factor
EMA: European Medicines Agency
fagg: federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (bevoegde geneesmiddelenautoriteit in België)
FDA: Food and Drug Administration van de Verenigde Staten
GIST: Gastro-Intestinale Stromale Tumor
HLA: Humaan Leukocyten Antigeen
IAS: Insuline Auto-Immuunsyndroom
JCV: John Cunningham Virus
LAMA: Long-Acting Muscarinic Antagonist
Lareb: Nederlands bijwerkingencentrum
OSAS: Obstructief Slaapapneusyndroom
PML: Progressieve Multifocale Leuko-encefalopathie
PPI: Protonpomp-inhibitoren
PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
RMA: Risk Minimisation Activities
RMP: Risk Management Plan
SGLT2: Natrium-glucose cotransporter-2
SKP: Samenvatting van de Kenmerken van het Product
TRP: Transient Receptor Potential
VHB: Vergunning voor het in de Handel Brengen
WGO: Wereldgezondheidsorganisatie
WZC: Woonzorgcentra

▼: "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.

Wanneer u deze nieuwsbrief niet meer wenst te ontvangen, volstaat het om een e-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 in België de bevoegde overheid voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten. De rol van het fagg is het verzekeren van de kwaliteit, de veiligheid en de doeltreffendheid van geneesmiddelen en gezondheidsproducten op de markt en in klinische ontwikkeling.

Het fagg waakt er in het belang van de Volksgezondheid over dat de bevolking kan beschikken over de geneesmiddelen en de gezondheidsproducten die zij nodig heeft.

www.fagg.be - Copyright © fagg

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



Geneesmiddelenbewaking

“Actieve geneesmiddelenbewaking”

Selectie van recente berichten in het kader van de geneesmiddelenbewaking

Cardiovasculair stelsel

- **Amiodaron** (in België: CORDARONE® en “generieken”) en *pancreatitis*
Het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA, European Medicines Agency) heeft de cumulatieve analyse van de gevallen van pancreatitis geassocieerd met amiodaron en het literatuuronderzoek onderzocht. De spontane meldingen van pancreatitis wijzen op een oorzakelijk verband met amiodaron. Onlangs werden twee case-control studies gepubliceerd; deze zijn consistent in hun bevindingen en concluderen dat amiodarongebruikers een verhoogd risico van pancreatitis hebben. Na analyse van de beschikbare gegevens oordeelde het PRAC dat er voldoende bewijs is voor een oorzakelijk verband tussen amiodaron en pancreatitis/acute pancreatitis, en dat de samenvatting van de kenmerken van het product (SKP) en de bijsluiter van geneesmiddelen op basis van amiodaron moeten worden bijgewerkt om deze nieuwe bijwerking te bevatten ([06-09.07.2015 – PRAC](#)).
- **Angiotensineconversie-enzymremmers (ACE-remmers)** en *psoriasis*
Het Nederlands Bijwerkingencentrum, Lareb, heeft vijftientig meldingen ontvangen van verergering of optreden van psoriasis in combinatie met het gebruik van angiotensineconversie-enzymremmers (ACE-remmers). ACE-remmers worden onder meer gebruikt voor de behandeling van arteriële hypertensie en hartfalen. Psoriasis is een frequente aandoening die 2-3% van de Noord-Europese bevolking treft. Naast een genetische gevoeligheid, zijn mogelijke risicofactoren voor psoriasis: stress, bacteriële en virale infecties, roken, overgewicht, alcohol en drugsgebruik. Hoewel het niet eenvoudig is een duidelijk oorzakelijk verband vast te stellen bij een ziekte met een fluctuerend beloop zoals psoriasis, herstelden de patiënten in 9 van de 25 meldingen ontvangen door Lareb, na het staken van de behandeling met de bewuste ACE-remmer. Het veronderstelde mechanisme heeft te maken met het blokkeren van de inactivering van bradykinine, wat resulteert in hoge concentraties van ontstekingsmediatoren. Het is belangrijk om de rol van ACE-remmers bij deze ziekte (of verergering ervan) te herkennen ([17.08.2015 - Lareb](#)).

Bloed en stolling

- **Nadroparine** (in België: FRAXIPARINE® en FRAXODI®) en *hoofdpijn of migraine*
Hoofdpijn wordt niet vermeld als mogelijke bijwerking in de Nederlandse (noch Belgische) SKP van producten met nadroparine. Lareb ontving veertien meldingen van hoofdpijn of migraine geassocieerd met de behandeling met nadroparine. De klachten traden op binnen 20 minuten tot 3 dagen. In de meeste gevallen trad de bijwerking op binnen een paar uur na toediening van nadroparine. Bij tien patiënten verdwenen de bijwerkingen na het staken van de behandeling (positieve dechallenge). Bij zes patiënten werd een positieve rechallenge waargenomen (heroptreden van de bijwerking nadat het product opnieuw wordt toegediend). Vasodilatatie geïnduceerd door heparines via vrijstelling van stikstofmonoxide kan verklaren waarom er hoofdpijn optreedt. Volgens Lareb is verder onderzoek nodig om deze mogelijke bijwerking te bevestigen ([04.02.2016 – Lareb](#)).
- **Humaan fibrinogeen/humaan trombine** (in België: TACHOSIL®) en *risico van darmobstructie*
Na publicatie van een geval van darmobstructie geassocieerd met het gebruik van TACHOSIL® en de identificatie van vier gevallen in de Europese databank EudraVigilance, werd een signaal geïdentificeerd door het EMA. Een uitgebreid zoek heeft zes gevallen gebleken. Vermits in 4 van de 6 gevallen een oorzakelijk verband mogelijk werd geacht en dat in 5 gevallen een operatie nodig was, heeft het PRAC de vergunninghouder gevraagd om een cumulatieve analyse uit te voeren van de gevallen van darmobstructie, van obstructie van de dunne darm en de ileus ([6-9.07.2015 – PRAC](#)). Na beoordeling van alle verstrekke gegevens, heeft het PRAC ingestemd met de toevoeging van gastro-intestinale obstructie in het RMP (Risk Management Plan) als nieuw belangrijk geïdentificeerd risico en in de desbetreffende rubrieken van de SKP van TACHOSIL®. Het PRAC adviseerde de vergunninghouder

voorts om een mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars rond te sturen (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) ([30.11-3.12.2015 – PRAC](#)) ([01.02.2016 – DHPC versie t.a.v. artsen](#)) ([01.02.2016 – DHPC versie t.a.v. apothekers](#)).

- ▼ **Turoctocog alfa** (in België: NOVOEIGHT®): nieuwe specialiteit
Turoctocog alfa is een biosynthetische analoog van stollingsfactor VIII met als therapeutische indicatie de behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A ([01.2016 - BCFI](#)).
- ▼ **Simoctocog alfa** (in België: NUWIQ®): nieuwe specialiteit
Simoctocog alfa is een biosynthetische analoog van stollingsfactor VIII met als therapeutische indicatie de behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A ([14.10.2015-BCFI](#)).

Gastro-intestinaal stelsel

- **Protonpompinhibitoren (PPI's) en bumetanide** (in België: BURINEX®): verhoogd risico van hypomagnesiëmie bij gelijktijdig gebruik
Het Lareb heeft drie meldingen ontvangen van hospitalisaties van patiënten als gevolg van hypomagnesiëmie met klinische verschijnselen na gelijktijdig gebruik van een protonpompinhibitor (PPI) en bumetanide. In alle drie gevallen werd bumetanide gestart na de PPI en alle gemelde gevallen betreffen oudere patiënten (gemiddelde leeftijd van 70 jaar).
Gelijktijdige toediening van verscheidene geneesmiddelen die hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken, zoals protonpompinhibitoren, lisdiuretica en thiazidediuretica, kan een additief effect hebben. Het mechanisme van hypomagnesiëmie door het gebruik van protonpompinhibitoren is slecht gekend, maar kan te maken hebben met de verminderde gastro-intestinale absorptie van magnesium door de remming van intestinale kationen TRP-kanalen (Transient Receptor Potential Melastatin) 6 en 7 die zorgen voor het actieve transport van magnesium.
De meeste andere geneesmiddelen geassocieerd met hypomagnesiëmie veroorzaken een magnesiumverlies ter hoogte van de nieren, maar bij patiënten bij wie door PPI's geïnduceerde hypomagnesiëmie wordt vermoed, is er vaak geen verlies van renale magnesium. Het is algemeen aanvaard dat diuretica, door de verhoogde urinaire excretie, hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken. De omvang en het belang van dit effect is echter al enige tijd controversieel.
De gemiddelde leeftijd van de patiënten vermeld in het artikel van Lareb is 70 jaar. Aangezien ouderen vatbaarder zijn voor de effecten van magnesiumdepletie doordat zij minder goed eten, kan leeftijd worden beschouwd als een extra risicofactor voor lage magnesiumspiegels in het bloed.
Lareb adviseert verhoogde waakzaamheid voor patiënten die gelijktijdig worden behandeld met een PPI en bumetanide, vooral als ze nog andere risicofactoren hebben. In Nederland werd een waarschuwing toegevoegd aan de SKP en de bijsluiters van de betrokken geneesmiddelen ([18.02.2016 – Lareb](#)). Zie ook het artikel gepubliceerd in de Folia over hypomagnesiëmie veroorzaakt door PPI's ([07.2013 – BCFI](#)).
- **Protonpompinhibitoren (PPI's): signaal van interferentie met chromogranine-A spiegels**
Een farmacovigilantiesignaal wijst op de mogelijkheid dat het gebruik van een PPI kan leiden tot verhoogde chromogranine-A spiegels (CgA). Dit circulerende eiwit wordt gebruikt als biomarker voor de diagnose en progressie van verschillende kankers; een "valse" verhoging van de CgA-spiegels na inname van PPI's kan deze tests in de war sturen en met name leiden tot een verkeerde diagnose van kanker. Dit effect is al bekend en staat vermeld in de SKP en de bijsluiters van bepaalde PPI's zoals LOSEC® en NEXIAM®. Dit signaal kan hier wijzen op een mogelijk klasse-effect voor alle PPI's ([14-17.03.2016 – PRAC](#)).
- **Protonpompinhibitoren (PPI's) en maagpoliepen**
Het Lareb heeft acht meldingen ontvangen van maagpoliepen geassocieerd met het gebruik van protonpompinhibitoren (PPI's). Poliepen zijn abnormale gezwellen in de slijmvliezen en bevinden zich meestal in de dikke darm, maag, baarmoeder en neus. Er bestaan verschillende soorten maagpoliepen, waaronder poliepen van de fundale klieren; het is vooral deze soort van poliepen die wordt geassocieerd met het gebruik van PPI's. Langdurig gebruik is een mogelijke risicofactor en er bestaat een potentieel plausibel mechanisme. Zoals vermeld in de literatuur en op basis van de positieve dechallenges beschreven in sommige rapporten, lijken dit type maagpoliepen reversibel na staking van

de behandeling met protonpompinhibitoren. Hoewel de associatie goed wordt beschreven in de literatuur, is het bewijs voor een oorzakelijk verband nog altijd onduidelijk ([02.11.2015 – Lareb](#)).

Ademhalingsstelsel

- ▼ **Umeclidinium** (in België : INCRUSE®): *nieuwe specialiteit*
Umeclidinium is een langwerkend anticholinergicum (LAMA, long-acting muscarinic antagonist) gebruikt via inhalatie bij de onderhoudsbehandeling van COPD (chronisch obstructief longlijden). Umeclidinium is al beschikbaar in associatie met vilanterol, een langwerkend β_2 -mimeticum, onder de specialiteitsnaam ANORO® ([10.2015 – BCFI](#)).

Hormonaal stelsel

- ▼ **Gliflozinen** (in België: **canagliflozine**: INVOKANA® en **empagliflozine**: JARDIANCE®, **dapagliflozine** wordt niet gecommmercialiseerd in België) en *diabetische ketoacidose*
Het PRAC heeft de herziening van SGLT2-inhibitoren (Natrium-glucose cotransporter-2 inhibitoren, een klasse van geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van diabetes type 2) afgerond en heeft aanbevelingen geformuleerd om het risico van diabetische ketoacidose te beperken. Diabetische ketoacidose is een ernstige complicatie van diabetes veroorzaakt door lage insulinewaarden. Zeldzame, waaronder levensbedreigende, gevallen van deze aandoening zijn opgetreden bij patiënten die SGLT2-inhibitoren nemen voor de behandeling van diabetes type 2. Een aantal van deze gevallen waren atypisch, namelijk bij patiënten die bloedsuikerspiegels hadden die niet zo hoog waren als verwacht. Een atypische presentatie van diabetische ketoacidose kan de diagnose en behandeling vertragen. Gezondheidszorgbeoefenaars moeten daarom rekening houden met de mogelijkheid van ketoacidose bij patiënten die SGLT2-inhibitoren nemen en die symptomen vertonen van deze aandoening, zelfs als de bloedsuikerspiegels niet hoog zijn. Patiënten die één van deze geneesmiddelen gebruiken, moeten zich bewust zijn van de symptomen van diabetische ketoacidose, zoals snel gewichtsverlies, misselijkheid of braken, buikpijn, overmatige dorst, snelle en diepe ademhaling, verwardheid, ongewone slaperigheid of vermoeidheid, een zoete geur van de adem, een zoete of metaalachtige smaak in de mond, of een andere geur van urine of zweet. Patiënten moeten contact opnemen met hun arts als ze één van deze symptomen vertonen ([12.02.2016 - fagg](#) en [03.2016 - DHPC](#)).
- ▼ **Canagliflozine in combinatie met metformine** (in België: VOLKANAMET®): *nieuwe specialiteit*
Het hypoglykemiërende effect van gliflozinen (syn. SGLT2-inhibitoren) is gebaseerd op een vermindering van de absorptie van glucose in de nieren, wat resulteert in glucosurie. De bijwerkingen van VOLKANAMET® zijn deze van de bestanddelen, en voorzichtigheid is vooral geboden bij patiënten met verminderde nierfunctie gezien het risico van renale stoornissen en ketoacidose [zie hoger]. Het voordeel van een dergelijke vaste associatie in termen van therapietrouw moet worden afgewogen tegenover de meer beperkte mogelijkheden van dosisaanpassing ([10.2015 – BCFI](#)).
- **Insuline lispro** aan een concentratie van **200 E/ml** ▼ – voorgevulde pen (in België: HUMALOG 200 U/ml®): *nieuwe specialiteit*
De specialiteit HUMALOG®, al beschikbaar in een inspuitbare voorgevulde pen aan een concentratie van 100 E/ml, is nu ook beschikbaar aan een hogere concentratie, met name **200 E/ml** ([10.2015 – BCFI](#)). Om het risico van medicatiefouten zoveel mogelijk te beperken, wordt op de [website van het fagg](#) ▼ educatief materiaal ter beschikking gesteld van gezondheidszorgbeoefenaars en patiënten.

Gynaeco-obstetrie

- **Vaginaal gebruik van estriol** (in België: GYNOFLOR®) en *griepachtige symptomen*
In 2008 schreef Lareb een bericht over dertien meldingen van griepachtige symptomen of koorts bij vaginaal gebruik van estriol. In november 2015 lag dat aantal op 49. De latentietijd varieert tussen een onmiddellijk optreden van de bijwerkingen na toediening tot drie dagen na toediening. Van de 44 gevallen waarvan de evolutie is bekend, werd een “positieve dechallenge” beschreven voor 36 gevallen; de bijwerkingen verdwenen binnen maximaal vierentwintig uur. Bij twintig vrouwen werd

estradiol opnieuw toegediend en werd een vergelijkbare reactie waargenomen ("positieve rechallenge"). Noch griepachtige symptomen, noch koorts wordt vermeld in de Nederlandse (en Belgische) SKP van producten met estriol voor vaginaal gebruik. Afgezien van de publicatie van Lareb uit 2008 werd er geen relevant artikel gevonden over dit onderwerp. Helaas kan momenteel geen bekend mechanisme deze reacties verklaren. Het zou kunnen te maken hebben met een tijdelijke verhoging van het oestrogeengehalte, die veranderingen in de lichaamstemperatuur en griepachtige symptomen of koorts veroorzaakt bij menopauzale vrouwen. De andere hypothese suggereert dat deze reacties in het bijzonder optreden na vaginale toediening van oestrogenen, gezien de mogelijke lokale productie van metabolieten die als haptenen werken in de baarmoeder en eierstokken. Lareb heeft slechts 30 meldingen ontvangen met betrekking tot orale tabletten met estriol (in vergelijking met meer dan 200 meldingen voor de vaginale toedieningswijze), waarvan geen enkele betrekking had op griepachtige symptomen. Lareb heeft een groot aantal gevallen over deze associatie ontvangen in vergelijking met de databanken van het EMA en de WGO (Wereldgezondheidsorganisatie). Dit kan worden verklaard door het feit dat er in de VS geen producten met estriol in de handel zijn, en door het verschil in beschikbaarheid van deze producten in de verschillende landen. Bovendien kan de publicatie van Lareb hebben gemotiveerd tot meer meldingen. Lareb oordeelde dat griepachtige symptomen en koorts moeten worden opgenomen in de SKP van producten voor vaginaal gebruik die oestriol bevatten ([22.01.2016 – Lareb](#)).

- [Producten voor hormonale substitutietherapie met oestrogenen of oestroprogestatieve associaties en geconjugeerde oestrogenen/bazedoxifeen \(in België: DUAVIVE®, niet-gecommercialiseerd\) en risico van eierstokkanker](#)

Tijdens routinematige activiteiten van signaaldetectie identificeerde het EMA een recente publicatie van *The Lancet* over het risico van eierstokkanker geassocieerd met hormonale therapie tijdens de menopauze. Hoewel het risico van eierstokkanker bij postmenopauzale vrouwen die worden behandeld met hormonen, gekend en opgenomen is in de SKP's van de betrokken producten, achtte het EMA dat deze publicatie nieuwe informatie kan opleveren en valideerde dus het signaal. Het PRAC besloot daarom dat een verdere beoordeling van deze publicatie noodzakelijk was, waarbij de nadruk moest worden gelegd op producten voor hormonale substitutietherapie die oestrogenen of een oestroprogestatieve combinatie bevatten ([7-10.04.2015 – PRAC](#)).

Tijdens de zitting van juni 2015 oordeelde het PRAC, op basis van de evaluatie van de meta-analyse uitgevoerd door de Collaboratieve groep voor epidemiologische studies over kanker, dat het gerechtvaardigd is om de huidige informatie in de SKP's van producten voor hormonale substitutietherapie die oestrogenen of oestroprogestagenen bevatten, te herzien. Het PRAC was ook van mening dat bepaalde aspecten van de meta-analyse moeten worden opgehelderd voordat de SKP's kunnen worden bijgewerkt ([8-11.06.2015 – PRAC](#)).

In september 2015 concludeerde het PRAC dat de resultaten van de meta-analyse en de antwoorden op de vragenlijst, goedgekeurd in juni 2015, tastbare bewijzen leverden die de herziening van de SKP van de betrokken producten rechtvaardigen ([7-10.09.2015 – PRAC](#)).

- **Levonorgestrel + ethinylestradiol** (in België: ▼SEASONIQUE®): **nieuwe specialiteit**
SEASONIQUE® is een oraal anticonceptivum met "verlengd doseringsschema", continu in te nemen gedurende drie maanden. De posologie van Seasonique® is als volgt: 1 tablet met 0,03 mg ethinylestradiol + 0,15 mg levonorgestrel gedurende 84 dagen, gevolgd door 1 tablet met 0,01 mg ethinylestradiol gedurende 7 dagen tijdens dewelke de menstruatie optreedt; daarna wordt de behandeling zonder onderbreking voortgezet ([09.2015 – BCFI](#)).

Urogenitaal stelsel

- ▼ **Oxybutinine en psychiatrische aandoeningen**
Gezien de cumulatieve beoordeling van de gevallen, de evidentie uit klinische studies en het mogelijk biologisch mechanisme, en ook de informatie verkregen van het Pediatrisch Comité van het EMA, oordeelde het PRAC dat de SKP en bijsluiters van transdermale geneesmiddelen op basis van oxybutinine moeten worden bijgewerkt. Deze documenten moeten bepaalde psychiatrische bijwerkingen en bijwerkingen van het centraal zenuwstelsel vermelden met een bijzondere aandacht voor ouderen en kinderen ([11-14.01.2016 – PRAC](#)).

- **Geneesmiddelen die urine-incontinentie kunnen bevorderen**
In december 2015 publiceerde het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (in samenwerking met het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking, een artikel met de stand van zaken over geneesmiddelen die urine-incontinentie kunnen bevorderen. Deze bijwerking is in principe reversibel, maar het geneesmiddel is zelden de enige uitlokkende factor. Inderdaad zullen vooral patiënten die al één of meerdere andere risicofactoren hebben voor urine-incontinentie, medicatie-geïnduceerde urine-incontinentie ontwikkelen ([12.2015 – BCFI](#)).

Pijn en koorts

- **Tramadol** (in België: CONTRAMAL®, DOLZAM®, TRADONAL®, TRAMIUM® en “generieken”): **geval van ademhalingsdepressie bij een kind met ultrasnel CYP2D6-metabolisme**
Een recent gepubliceerd *case report* beschrijft het geval van een vijfjarig kind uit Frankrijk dat een éénmalige dosis van twintig mg tramadol in de vorm van een orale oplossing heeft gekregen voor post-operatieve pijn (ambulante adenotonsillectomie onder narcose omwille van obstructief slaapapneusyndroom (OSAS)). De volgende ochtend troffen de ouders het kind lethargisch aan en brachten ze het naar het ziekenhuis. Bij aankomst was het kind in een comateuze toestand met vernauwde pupillen, een minimale ademhalingsinspanning, frequente episoden van apneu en een zuurstofverzadiging van 48 % bij kamerlucht. De toestand van de patiënt is sterk verbeterd na niet-invasieve beademing en de toediening van naloxon. Metingen van urineconcentraties van tramadol en de actieve metaboliet, O-desmethyltramadol, vertoonden hoge waarden voor de metaboliet (vergeleken met de oorspronkelijke verbinding). De resultaten van de genotypering voor cytochroom P450 2D6 (CYP2D6) kwamen overeen met een ultrasnel CYP2D6-metabolisme. In de beoordeling van dit geval wordt ook vermeld dat de aanwezigheid van OSAS kan hebben bijgedragen aan de ernst van de ademhalingsdepressie. Na inname wordt tramadol omgezet in zijn actieve metaboliet O-desmethyltramadol door het leverenzym CYP2D6. Sommige mensen, de zogenaamde ultrasnelle metaboliseerders, vertonen genetische variaties van het CYP2D6 die resulteren in een verhoogde enzymactiviteit, wat leidt tot een snellere omzetting van tramadol in O-desmethyltramadol. O-desmethyltramadol heeft een tweehonderd maal hogere affiniteit voor μ -opiatreceptoren dan de oorspronkelijke verbinding, wat bijdraagt tot de analgetische werking van tramadol. Patiënten die ultrasnelle metaboliseerders van CYP2D6 blijken, hebben ook vaker abnormaal hoge concentraties O-desmethyltramadol, wat kan leiden tot bijwerkingen. Net als andere opioïde analgetica zoals morfine en codeïne, wordt tramadol geassocieerd met een verhoogd risico van depressie van het centrale zenuwstelsel en respiratoire depressie wanneer het in overdreven hoeveelheden wordt genomen. In de SKP en de bijsluiter van tramadolbevattende producten worden de risico's die samenhangen met een ultrasnel CYP2D6-metabolisme, zoals respiratoire depressie, niet vermeld (in België is respiratoire depressie opgenomen als bijwerking van deze geneesmiddelen) ([11.2015 – Health Canada](#)).
- **Fentanyl** (in België: DUROGESIC®, MATRIFEN® en “generieken”) en **gelijktijdige toediening van serotoninerge geneesmiddelen: nieuwe waarschuwingen over het risico van serotoninesyndroom**
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([26.10.2015 – DHPC](#)).

Osteoarticulaire aandoeningen

- **Dibotermine alfa** (in België: INDUCTOS®): **schorsing**
De specialiteit Inductos®, die gebruikt werd bij orthopedische chirurgie, is op vraag van het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use) geschorst wegens fabricageproblemen ([02.2016 – BCFI](#)).
- **Leflunomide** (in België : ARAVA® en “generieken”): **signaal van pulmonale hypertensie**
Rekening houdend met de beschikbare bewijzen in de EMA-databank EudraVigilance, in de literatuur en in aanvullende gegevens verstrekt door de VHB-houder (Vergunning voor het in de Handel Brengen) van het geneesmiddel ARAVA®, heeft het PRAC besloten dat de SKP en de bijsluiter van geneesmiddelen die leflunomide bevatten, moeten worden bijgewerkt om pulmonale hypertensie op te nemen als nieuwe waarschuwing en nieuwe bijwerking ([07-10.09.2015 – PRAC](#)).

Zenuwstelsel

- **Aripiprazol voor oraal gebruik (in België : ABILIFY® en “generieken”) en risico van zelfmoord**
Het Franse Geneesmiddelenagentschap (ansm) heeft gebruik van aripiprazol buiten de goedgekeurde therapeutische indicaties van de VHB, in het bijzonder bij autistische aandoeningen, geïdentificeerd. Het ansm wenst te herhalen dat de veiligheid en werkzaamheid van aripiprazole bij autistische stoornissen, vooral bij patiënten jonger dan achttien jaar, niet zijn vastgesteld. Met betrekking tot het veiligheidsprofiel van aripiprazol, zijn zelfmoord en suïcidaal gedrag geïdentificeerd en opgenomen in de SKP en de bijsluiter van dit geneesmiddel, die bijgevolg zorgvuldige opvolging van risicopatiënten aanbevelen. Op internationaal niveau werden sinds de commercialisering van aripiprazol in 2002, 7 gevallen van zelfmoord en 137 gevallen van suïcidaal gedrag/suïcidale gedachten of zelfmoordpogingen gemeld bij kinderen en adolescenten tussen 3 en 17 jaar ([12.02.2016 – ansm](#)). In maart 2016 werd in Frankrijk een DHPC rondgestuurd ([03.03.2016 – ansm](#)).
- **Risperidon voor oraal gebruik (in België: RISPERDAL® en “generieken”): herhaling van de goedgekeurde therapeutische indicaties en de gebruiksvoorwaarden in pediatrie**
Naar aanleiding van de therapeutische identificatie van pediatrisch gebruik in niet-goedgekeurde therapeutische indicaties volgens de VHB in Frankrijk, met name in het kader van autisme en ADHD (Attention Deficit Disorder met of zonder Hyperactiviteit), herinnert het ansm eraan dat risperidon enkel mag worden gebruikt in de in Frankrijk goedgekeurde therapeutische indicaties en dat het product slechts voor een korte periode mag worden gebruikt bij kinderen (maximum zes weken). De injecteerbare vorm van risperidon is niet goedgekeurd voor gebruik binnen de pediatrische populatie. De volgende bijwerkingen werden gemeld met een frequentie hoger dan of gelijk aan 5 % bij pediatrische patiënten (5-17 jaar), en met een frequentie die minstens twee keer zo hoog is als die waargenomen in klinische studies bij volwassenen: slaperigheid/sedatie, vermoeidheid, hoofdpijn, toegenomen eetlust, braken, diarree, buikpijn, infecties van de bovenste luchtwegen, hoesten, verstopte neus, gevoel van duizeligheid, pyrexie, tremor en enuresis ([28.01.2016 – ansm](#)).
- **Aripiprazol (in België: ABILIFY® en “generieken”) en impulscontrolestoornissen**
Health Canada is een onderzoek gestart naar de veiligheid van het product na een herziening van de SKP en de bijsluiter in Europa, waarbij het gebruik van aripiprazol in verband wordt gebracht met het risico van oncontroleerbare gokverslaving (pathologisch gokken), een impulscontrolestoornis. Het onderzoek beoordeelde het mogelijke verband tussen aripiprazol en bepaalde impulscontrolestoornissen: oncontroleerbare gokverslaving (pathologisch gokken), maar ook oncontroleerbaar seksueel gedrag (hyperseksualiteit). Op het moment van het onderzoek had Health Canada vijf meldingen ontvangen van gokverslaving en/of hyperseksualiteit, beide vermoedelijk in verband met aripiprazol. Na onderzoek van deze gevallen konden er omwille van gebrek aan informatie echter geen conclusies worden getrokken over de rol van het geneesmiddel. In 14 van de 18 internationale gevallen van gokverslaving, geïdentificeerd in het kader van een studie van de wetenschappelijke en medische publicaties, verdwenen of verbeterden de gedragsproblemen na het staken van de behandeling met aripiprazol of na een verlaging van de dosis. Dezelfde situatie werd waargenomen bij 5 van 6 gevallen van hyperseksualiteit geassocieerd met aripiprazol die waren geïdentificeerd in de literatuur. Het EMA heeft een waarschuwing over het risico van gokverslaving laten opnemen in de SKP en bijsluiter van producten die aripiprazol bevatten. Hyperseksualiteit is ook één van de bijwerkingen. Na onderzoek van alle informatie over dit onderwerp en gezien het feit dat het gebruik van ABILIFY® duidelijk toeneemt de laatste jaren, heeft Health Canada geconcludeerd dat er een verband bestaat tussen het gebruik van aripiprazol en het potentiële risico van gokverslaving of hyperseksualiteit. Health Canada liet de Canadese voorschrijfinformatie voor deze producten herzien met de toevoeging van een waarschuwing over het risico van gokverslaving en de toevoeging van hyperseksualiteit als bijwerking (optredend post-marketing). Er werd een herziening gepubliceerd om de Canadezen te informeren over deze veranderingen ([02.11.2015 – Health Canada](#)).
- **Paroxetine (in België: SEROXAT® en “generieken”) als antidepressivum bij adolescenten: heranalyse van “Study 329”**
Een heranalyse van een studie met paroxetine voor de behandeling van adolescenten met depressie, gesponsord door de fabrikant, toont geen gunstig therapeutisch effect van paroxetine ten opzichte van placebo en is er een verhoogd risico van ernstige psychiatrische effecten (o.a. zelfmoordgedachten),

dit, in tegenstelling tot de oorspronkelijke publicatie in 2001. Hetzelfde geldt trouwens voor imipramine (in België : TOFRANIL®) dat ook in deze studie werd onderzocht.

In verband met het gebruik van antidepressiva bij kinderen en adolescenten, publiceerde het BCFI in de [Folia van augustus 2006](#) en in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, hoofdstuk 10.3.: "Bij kinderen en adolescenten is voor geen enkel antidepressivum de doeltreffendheid afdoende bewezen; er is daarenboven, vooral bij de start van de behandeling, een verhoogd risico van zelfmoordgedachten en automutilatie gezien" ([15.10.2015 – BCFI](#)).

- **Thioctinezuur of Alfaliponzuur** (niet gecommmercialiseerd in België) en signaal van *insuline auto-immuunsyndroom (IAS)*

Op basis van een publicatie van gevallen van insuline auto-immuunsyndroom (IAS) die mogelijk verband houden met de behandeling met thioctinezuur en op basis van de informatie verstrekt door de vergunninghouder van één van de producten die deze werkzame stof bevatten, heeft Duitsland een signaal geïdentificeerd dat werd besproken tijdens de vergadering van het PRAC in september 2015. Gezien het aantal goed gedocumenteerde gevallen, waarvan sommige een positieve rechallenge beschrijven, gezien de aanleg voor IAS bij een bepaalde subpopulatie van patiënten en het geïdentificeerde mechanisme waarmee thioctinezuur kan leiden tot een IAS in deze subgroep van patiënten, oordeelde het PRAC dat er voldoende bewijs is om te bevestigen dat er een oorzakelijk verband bestaat tussen thioctinezuur en de ontwikkeling van IAS bij patiënten met de allelen HLA-DRB1*04:06 en HLA-DRB1*04:03 van HLA (Humaan Leukocytenantigeen). Volgens het PRAC moet dit worden opgenomen in de SKP en de bijsluiters van de betrokken producten ([07-10.09.2015 – PRAC](#)).

Infecties

- ▼ **Associatie ledipasvir + sofosbuvir** (in België: HARVONI®): **nieuwe specialiteit**
De associatie ledipasvir + sofosbuvir is een vaste associatie van direct werkende antivirale middelen (d.w.z. met als doelwit specifieke fasen in de levenscyclus van het hepatitis C-virus), met als therapeutische indicatie de behandeling van chronische hepatitis C ([01.2016 – CBIP](#)).
- ▼ **Dasabuvir** (in België: EXVIERA®) en ▼ **associatie ombitasvir + paritaprevir + ritonavir** (in België: VIEKIRAX®): **belangrijke informatie over het gebruik bij patiënten met leverfunctiestoornissen in het stadium Child-Pugh B**
Na het in de handel brengen werden er gevallen van leverdecompensatie en leverfalen, inclusief levertransplantatie of overlijden gemeld bij patiënten behandeld met VIEKIRAX® en EXVIERA®, geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van chronische hepatitis C. Daarom wordt VIEKIRAX® met of zonder EXVIERA® niet aanbevolen bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) en blijft het tegenaangewezen bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C). Patiënten behandeld met VIEKIRAX® en EXVIERA® moeten worden geïnformeerd dat zij moeten letten op vroegtijdige symptomen van leverontsteking, leverfalen of leverdecompensatie en dat zij direct hun arts moeten raadplegen als deze symptomen optreden. Patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) die momenteel met VIEKIRAX®, met of zonder EXVIERA®, worden behandeld, kunnen de behandeling voortzetten na een herevaluatie van de voordelen en risico's van voortgezette behandeling. Patiënten die de behandeling voortzetten, moeten worden opgevolgd op aanwijzingen voor leverdecompensatie, zoals hierboven aangegeven. De SKP's en bijsluiters van deze geneesmiddelen worden met de nieuwe aanbevelingen aangepast. De behandeling moet worden stopgezet bij patiënten die tekenen van klinisch relevante leverdecompensatie ontwikkelen ([04.01.2016 – DHPC](#)).
- ▼ **Simeprevir** (in België: OLYSIO®) en **leverdecompensatie en leverfalen**
Gezonden van leverdecompensatie en leverfalen (waaronder fatale gevallen) zijn gemeld door Health Canada, bij patiënten behandeld met simeprevir in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine of in combinatie met sofosbuvir voor de behandeling van chronische hepatitis C. De meeste gevallen betreffen patiënten met gevorderde en/of gedecompenseerde cirrose met een verhoogd risico van leverdecompensatie of leverfalen. Volgens Health Canada is simeprevir niet aanbevolen bij patiënten met matig of ernstig leverfalen (Child-Pugh klasse B of C) en moeten de biochemische leverparameters worden opgevolgd vóór de start van de combinatietherapie met simeprevir en tijdens de behandeling in functie van de klinische tekenen. Patiënten met een verhoging van meer dan 2,5 maal de bovengrens

van het normale totale bilirubinegehalte, moeten nauwlettend worden opgevolgd. De behandeling met simeprevir moet worden gestaakt wanneer de verhoogde bilirubinespiegels gepaard gaan met klinisch relevante verhogingen van de levertransaminasen, of met klinische tekenen en symptomen van leverdecompensatie ([01.2016 – Health Canada](#)). Deze gegevens worden tot nu toe niet precies weergegeven in de Europese SKP en bijsluiter van OLYSIO®.

- **Posaconazol** (in België: NOXAFIL®) en *doseringsfouten bij omschakeling van de ene orale formulering naar de andere*

De Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA, Verenigde Staten) waarschuwt dat de verschillen in doseringsschema's tussen de twee orale formuleringen van Noxafil®, een schimmelwerend product op basis van posaconazol, tot doseringsfouten hebben geleid. NOXAFIL® is verkrijgbaar in suspensie en maagsapresistente tabletten voor oraal gebruik. Ter voorkoming van toekomstige medicatiefouten werden de bijsluiters van deze geneesmiddelen in de Verenigde Staten herzien; daarbij werd vermeld dat de twee orale formuleringen niet onderling verwisselbaar zijn, maar een aanpassing van de dosering vereisen. Substitutie van de formuleringen zonder aanpassing van de dosering (dat wil zeggen zonder aanpassing van het aantal mg dat mag worden toegediend) kan leiden tot lagere of hogere spiegels van het geneesmiddel dan noodzakelijk om sommige schimmelinfecties effectief te behandelen. Voorschrijvers moeten de toedieningsvorm (formulering), dosis en frequentie op alle medische voorschriften voor NOXAFIL® noteren. Apothekers moeten voorschrijvers om opheldering vragen wanneer deze informatie ontbreekt. Patiënten moeten met hun arts overleggen alvorens over te schakelen op een andere orale formulering ([04.01.2016 – FDA](#)).

In Europa staat in de SKP van NOXAFIL® vermeld dat tabletten het voorkeurspreparaat zijn voor optimalisering van de plasmaconcentraties en over het algemeen een hogere blootstelling aan het geneesmiddel in het plasma bieden dan NOXAFIL® suspensie voor oraal gebruik. De tabletten en de suspensie voor oraal gebruik mogen niet door elkaar worden gebruikt omwille van de verschillen in dosering tussen beide formuleringen.

- **Flucloxacilline** (in België: FLOXAPEN® en STAPHYCID®) en *metabole acidose door interactie met paracetamol*

Het Lareb heeft 10 meldingen (waarvan 6 gepubliceerde gevallen) ontvangen van een ongewenste interactie tussen paracetamol en flucloxacilline, die resulteerde in metabole acidose. In alle meldingen ging het om vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 73 jaar (52-87 jaar). De gemiddelde tijd tussen de start van 1 van beide geneesmiddelen of verhoging van de dosering van 1 van de 2 geneesmiddelen en de bijwerking was 24 dagen (9-60 dagen). In één geval werd deze tijd niet vermeld. Het voorgestelde mechanisme van deze interactie ligt ter hoogte van de gamma-glutamylcyclus. Een glutathiondeficiëntie door paracetamol zou leiden tot een verlies van terugkoppeling op de activiteit van de gamma-glutamylcysteïne synthetase en de stijging van de productie van gamma-glutamylcysteïne die gedeeltelijk wordt omgezet in 5-oxoprolinone, een zuurrest. Flucloxacilline remt 5-oxoprolinase, wat de accumulatie van 5-oxoprolinone versterkt. In verschillende publicaties worden het vrouwelijk geslacht, malnutritie en infectieziekten vermeld als mogelijke risicofactoren voor metabole acidose met verhoogde anion gap. Andere omstandigheden die iemand vatbaarder lijken te maken voor deze ziekte zijn zwangerschap, vegetarisme, sepsis, chronisch nierfalen en/of leverdysfunctie, in het bijzonder een leverziekte die het gevolg is van chronisch alcoholgebruik. Lareb adviseert om extra alert te zijn bij patiënten die gedurende een periode van langer dan twee weken worden behandeld met beide geneesmiddelen, vooral als ze vrouw zijn, ouder zijn en nog andere risicofactoren vertonen ([29.10.2015 – Lareb](#)).

- ▼ **Dasabuvir** (in België: EXVIERA®): *nieuwe specialiteit*
Nieuw antiviraal middel met als therapeutische indicatie de behandeling van chronische hepatitis C, in associatie met andere geneesmiddelen ([14.10.2015 – BCFI](#)).
- ▼ **Associatie ombitasvir + paritaprevir + ritonavir** (in België: VIEKIRAX®): *nieuwe specialiteit*
Associatie van antivirale middelen met als therapeutische indicatie de behandeling van chronische hepatitis C, in associatie met andere geneesmiddelen ([14.10.2015 – BCFI](#)).

Immunititeit

- ▼ **Natalizumab** ▼ (in België: TYSABRI®) en risico van *progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)*

Het PRAC heeft de herziening van het risico van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) met TYSABRI® (zie [vig-news 01.2016](#)) afgerond en heeft nieuwe maatregelen aanbevolen om dit risico te beperken. Recente studies suggereren dat vroegtijdige opsporing - mogelijk via een MRI-scan - en behandeling van PML - wanneer de ziekte asymptomatisch is - van cruciaal belang zijn in het beperken van de mate van hersenbeschadiging en de resulterende invaliditeit veroorzaakt door de ziekte. Op basis van deze gegevens heeft het PRAC besloten dat voor patiënten met een hogere kans op PML, het meer frequent nemen van MRI-scans (bijvoorbeeld om de 3 tot 6 maanden) moet worden overwogen. Bekende risicofactoren voor de ontwikkeling van PML bij patiënten behandeld met Tysabri zijn: de aanwezigheid van antilichamen tegen het John Cunningham virus, JCV (een teken dat een persoon al is blootgesteld aan het virus), behandeling met TYSABRI® langer dan twee jaar, het gebruik van immunosuppressieve geneesmiddelen voor het starten met TYSABRI®. Bij patiënten met een verhoogd risico van PML, moet de behandeling met TYSABRI® enkel worden voortgezet wanneer de baten opwegen tegen de risico's. Wanneer er een vermoeden is van PML, moet de behandeling met Tysabri worden stopgezet tot PML kan worden uitgesloten ([12.02.2016 – fagg](#)).
- ▼ **Apremilast** (in België: OTEZLA®): *nieuwe specialiteit*

Apremilast, een fosfodiësterase type 4-inhibitor, is een immunomodulator met als therapeutische indicatie de behandeling van psoriatische artritis en matige tot ernstige psoriasis. Naast de bijwerkingen eigen aan immunomodulatoren (infecties, verhoogd risico van maligniteiten), kan apremilast leiden tot gastro-intestinale stoornissen (diarree, nausea) en gewichtsverlies. Apremilast is een substraat van CYP3A4. ([02.2016 - BCFI](#)).
- ▼ **Siltuximab** (in België: SYLVANT®): *nieuwe specialiteit*

Siltuximab, een monokonaal antilichaam dat interleukine-6 inhibeert, is een immunomodulator met als therapeutische indicatie de behandeling van de ziekte van Castleman (zeldzame lymfoproliferatieve ziekte). Naast de bijwerkingen eigen aan immunomodulatoren (infecties, verhoogd risico van maligniteiten), kan siltuximab leiden tot soms ernstige allergische reacties, mondaandoeningen en huidreacties. Het gaat om een weesgeneesmiddel ([02.2016 - BCFI](#)).
- **Fingolimod** (in België: GILENYA®) en effecten op het immuunsysteem

Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([22.01.2016 – DHPC](#)).
- **Mycofenolaten** en ernstig risico van *teratogeniciteit*

Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([10.11.2015 – DHPC](#) en [11.01.2016 – DHPC](#)).
- ▼ **Secukinumab** (in België: COSENTYX®): *nieuwe specialiteit*

Secukinumab, een humaan monokonaal antilichaam tegen interleukine 17A, heeft als therapeutische indicatie de behandeling van matige tot ernstige *psoriasis vulgaris*. De voornaamste bijwerkingen van secukinumab zijn potentieel ernstige allergische reacties, urticaria en verhoogde gevoeligheid voor infecties. Zoals met alle immunosuppressiva is een verhoogd risico van maligniteit niet uit te sluiten ([12.2015 – BCFI](#)).
- **Dimethylfumaraat** (in België: TECFIDERA®) en risico van *progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)*

Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([11.2015 – DHPC](#)).
- ▼ **Vedolizumab** (in België: ENTYVIO®): *nieuwe specialiteit*

Vedolizumab is een monokonaal antilichaam met immuunsuppressieve eigenschappen, verwant met natalizumab (TYSABRI®, gebruikt bij MS). Vedolizumab wordt voorgesteld voor de behandeling van matige tot ernstige actieve vormen van de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa bij falen van of intolerantie voor andere behandelingen ([10.2015 – BCFI](#)).
- **Anakinra** (in België: KINERET®) en signaal van *trombocytopenie*

Het signaal werd gedetecteerd door het EMA op basis van negen gevallen van trombocytopenie in EudraVigilance. Van deze gevallen waren er 4 gevallen van “positieve dechallenge” en 1 geval van een “positieve rechallenge”. Op basis van deze gevallen en de literatuur, en gezien de tijdsrelatie en de inhibitie van het interleukine β als potentieel mechanisme, heeft het PRAC de vergunninghouder om een cumulatieve analyse van de gevallen van trombocytopenie geassocieerd met anakinra verzocht ([08-11.06.2015 – PRAC](#)). Gezien de cumulatieve analyse en de eerder verstrekte informatie oordeelde het PRAC tijdens de vergadering van oktober 2015, dat de SKP en de bijsluiters van het product moeten worden bijgewerkt met de inclusie van trombocytopenie als bijwerking ([05-08.10.2015 – PRAC](#)).

Antitumorale geneesmiddelen

- **Erlotinib** (in België: TARCEVA®): eerstelijnsonderhoudsbehandeling therapeutische indicatie voortaan beperkt tot de behandeling van patiënten met tumoren met een EGFR-activerende mutatie (EGFR, Epidermal Growth Factor)
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([14.01.2016 – DHPC](#)).
- ▼ **Nintedanib** (in België: OFEV®): nieuwe specialiteit
Nintedanib is een tyrosinekinase-inhibitor met als therapeutische indicatie de behandeling van idiopathische pulmonaire fibrose. Het gaat om een weesgeneesmiddel ([12.2015 - BCFI](#)).
- ▼ **Idelalisib** (in België: ZYDELIG®): nieuwe specialiteit
Idelalisib is een kinase-inhibitor met als therapeutische indicatie de behandeling van bepaalde vormen van chronische lymfoïde leukemie en folliculair lymfoom. Idelalisib is een inhibitor van CYP3A4 en een substraat van P-gp ([12.2015 – BCFI](#)).
- ▼ **Olaparib** (in België : LYNPARZA®): nieuwe specialiteit
Olaparib is een polymerase-inhibitor met als therapeutische indicatie de behandeling van bepaalde gevallen van gevorderd ovariumcarcinoom. Olaparib kan leiden tot hematologische toxiciteit, gastro-intestinale stoornissen, dysgeusie en teratogeniciteit. Het gaat om een weesgeneesmiddel ([12.2015 – BCFI](#)).
- ▼ **Obinutuzumab** (in België: GAZYVARO®): nieuwe specialiteit
Obinutuzumab is een monoklonaal antilichaam dat het CD20-antigeen op het oppervlak van B-lymfocyten herkent. Het heeft, zoals rituximab, als therapeutische indicatie de behandeling van bepaalde gevallen van chronische lymfatische leukemie. Zoals met rituximab zijn de belangrijkste bijwerkingen van obinutuzumab anafylactische reacties, tumorlysis-syndroom, cardiale toxiciteit en progressieve multifocale leuko-encefalopathie ([11.2015 – BCFI](#)).
- **Thalidomide** (in België: THALIDOMIDE CELGENE®): de aanvangsdosis van thalidomide in combinatie met melfalan moet bij patiënten ouder dan 75 jaar worden verlaagd
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([10.11.2015 – DHPC](#)).
- **Palifermine** (in België: KEPIVANCE®) en *signaal van infectie*
Palifermine is een ontgiftend middel geïndiceerd voor het verlagen van de frequentie, het verkorten van de duur en de ernst van orale mucositis bij volwassen patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met myeloablatieve radiochemotherapie geassocieerd met een hoge incidentie van ernstige mucositis die ook autologe hematopoëtische stamcelondersteuning nodig hebben. Een signaal van infectie werd geïdentificeerd in het Verenigd Koninkrijk op basis van nieuwe niet-klinische gegevens verstrekt door de firma die KEPIVANCE® in de handel brengt. Op basis van deze gegevens achtte het PRAC het noodzakelijk om de SKP en de bijsluiters van dit geneesmiddel aan te passen, met name door toevoeging van een aanpassing van de dosering en een nieuwe voorzorgsmaatregel en waarschuwing. Er moet ook een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars ([03-06.11.2015 – PRAC](#)).
- **Vemurafenib** (in België: ZELBORAF®): versterking van stralingstoxiciteit gerelateerd aan Zelboraf

Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([19.10.2015 – DHPC](#)).

- **Crizotinib** (in België: XALKORI®): toevoeging van een nieuwe waarschuwing met betrekking tot hartfalen

Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([10.2015 – DHPC](#)).

- ▼ **Regorafenib** (in België: STIRVAGA®): nieuwe specialiteit

Regorafenib is een inhibitor van meerdere proteïnekinasen die onder andere betrokken zijn bij de tumor-angiogenese en tumorale groei. Regorafenib heeft als therapeutische indicatie de behandeling van gevorderde en/of gemetastaseerde vormen van colorectale kanker en gastro-intestinale stromale tumoren (GIST, Gastro-Intestinale Stromale Tumor) ([11.2015 – BCFI](#)).

- **Oxaliplatine** (in België: ELOXATIN® en “generieken”): toename van het aantal meldingen van bijwerkingen

Het Lareb, signaleerde een toename van het aantal meldingen van bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van oxaliplatine. Oxaliplatine, in combinatie met 5-fluorouracil en folinezuur, heeft als therapeutische indicatie de aanvullende behandeling van stadium III coloncarcinoom na operatieve verwijdering van de primaire tumor en voor de behandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom. De meest voorkomende bijwerkingen van oxaliplatine zijn gastro-intestinale (diarree, misselijkheid, braken en mucositis), hematologische (neutropenie, trombopenie) en neurologische aandoeningen (perifere sensorische neuropathie). Overgevoelighedsreacties, waaronder anafylactische of anafylactoïde reacties, komen vooral voor tijdens de infusie. Symptomen die gepaard gaan met deze overgevoelighedsreacties zijn huiduitslag, urticaria, angio-oedeem, conjunctivitis, bronchospasmen, hypotensie, thoracale pijn en anafylactische shock.

Tussen 1 januari 2014 en 20 maart 2015 ontving Lareb 42 meldingen van mogelijke bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van oxaliplatine. Het ging vooral om overgevoelighedsreacties, paresthesie, spierspasmen, bronchospasmen en laryngospasmen. Drie van de melders noteerden in hun melding een toename van het aantal bekende bijwerkingen na toediening van oxaliplatine. Deze reacties leken ook ernstiger dan gewoonlijk. Een melder gaf aan dat deze effecten zich voordeden na het gebruik van oxaliplatine van verschillende firma's, wat zou suggereren dat er een probleem zou zijn met de grondstof van oxaliplatine ([19.08.2015 – Lareb](#)).

In België werden ook een aantal gevallen gemeld aan het fagg na het gebruik van oxaliplatine en carboplatine. Het fagg heeft contact opgenomen met de ziekenhuisapothekers of medici die bij het fagg staan geregistreerd als “Contactpunt Geneesmiddelenbewaking” met de vraag of zij een toename van het aantal bijwerkingen hebben opgemerkt na het gebruik van één van deze geneesmiddelen. Uit de verzamelde informatie blijkt tot op vandaag geen bijzondere trend en werd een kwaliteitsprobleem uitgesloten. Het fagg heeft deze gevallen ook besproken met het Franse gezondheidsagentschap, ansm, dat op Europees niveau verantwoordelijk is voor het opvolgen van signalen met betrekking tot deze twee werkzame stoffen. Zorgverleners worden aangemoedigd om hun vaststellingen te melden via www.geleficke.be of via de papieren gele fiche (pdf-formaat) beschikbaar op http://www.fagg-afmps.be/nl/items-HOME/melden_bijwerkingen.

Dermatologie

- **Ivermectine** (in België: SOOLANTRA®): nieuwe specialiteit

Ivermectine is een antiparasitair middel met ook anti-inflammatoire eigenschappen. Ivermectine wordt langs orale weg gebruikt in het kader van de behandeling van schurft [zie [Folia april 2015](#); ivermectine-tabletten zijn niet beschikbaar in België]. De hier voorgestelde vorm van ivermectine in crème aan 1 % wordt éénmaal daags gebruikt voor de behandeling van inflammatoire rosacea-letsels ([10.2015 – BCFI](#)).

Diverse geneesmiddelen

- Online publicatie van het Formularium Ouderenzorg van Farmaka vzw

Farmaka vzw, gesubsidieerd door het fagg om het rationeel gebruik van geneesmiddelen te ondersteunen, heeft net een volledig [vernieuwde versie van het Formularium Ouderenzorg](#) (voorheen gekend als het WZC Formularium) op zijn website gepubliceerd. Dit formularium is een leidraad bij het voorschrijven van geneesmiddelen aan oudere patiënten. Deze online versie vervangt het boek dat de afgelopen tien jaar verspreid werd. Het Formularium richt zich op het betrokken personeel uit Woonzorgcentra (WZC), huisartsen, verpleegkundigen en zorgverleners in de ouderenzorg ([24.11.2015 – fagg](#)).