

ter hoogte van de specialiteiten waarvoor bijkomende risicobeperkende activiteiten vereist zijn (bv. Abilify®, Rilatine® en generieken, Roaccutane® en generieken). Bij klikken op het symbool ∇ komt u op de website van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), waar de betreffende documenten voor de res-

pectieveelike specialiteiten kunnen gedownload worden.

Het symbool ∇ (oranje driehoek) is niet te verwarren met het symbool ▼ (zwarte driehoek) dat op onze website gebruikt wordt om de specialiteiten aan te duiden waarvoor aanvullende monitoring inzake ongewenste effecten is vereist.

Recente informatie oktober 2015

▼: geneesmiddel onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd.

- **Simoctocog alfa** (Nuwiq®▼; hoofdstuk 2.2.1.) is een biosynthetische analoog van de stollingsfactor “factor VIII” met als indicatie de behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A.

- **Dasabuvir** (Exviera®▼; hoofdstuk 11.4.4.) en de associatie **ombitasvir + paritaprevir + ritonavir** (Viekirax®▼; hoofdstuk 11.4.4.) zijn antivirale middelen met als indicatie de behandeling van chronische hepatitis C, in associatie met andere geneesmiddelen. Dasabuvir moet steeds gebruikt worden in associatie met ombitasvir + paritaprevir + ritonavir. Dasabuvir is een non-nucleoside inhibitor van het RNA-polymerase van het hepatitis C-virus; ombitasvir en paritaprevir zijn inhibitoren van proteïnen betrokken bij de replicatie van het hepatitis C-virus. Ritonavir, een protease-inhibitor die reeds lang gebruikt wordt tegen HIV (zie hoofdstuk 11.4.3.2.) is niet actief tegen hepatitis C-virus; het wordt aan lage doses gebruikt om de plasmaconcentratie van paritaprevir te verhogen. De ongewenste effecten van deze geneesmiddelen zijn vooral vermoeidheid, slapeloosheid, gastro-intestinale last, pruritus en verhoging van de leverenzymen. Gezien het risico van hepato-

toxiciteit is gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen op basis van ethinylestradiol zoals de meeste oestroprogestagene anticonceptiva, gecontra-indiceerd. Dasabuvir is een substraat van CYP2C8, en paritaprevir is een substraat van CYP3C4; het zijn ook substraten en inhibitoren van P-gp, wat kan leiden tot interacties (zie tabel Ib en Id in de Inleiding van het Repertorium). Zoals met de andere specifieke antivirale middelen tegen hepatitis C, werden in klinische studies bemoedigende resultaten gerapporteerd in verband met de virologische respons (eradicatiegraad van > 90 %) maar de ongewenste effecten op lange termijn van dergelijke antivirale associaties zijn nog niet goed bekend. Gezien de nog beperkte ervaring en hun hoge kostprijs is de plaats van deze geneesmiddelen nog zeer beperkt [zie ook Folia september 2014].

- **Regorafenib** (Stivarga®▼; hoofdstuk 13.7.) is een inhibitor van meerdere proteïnekinasen die onder andere betrokken zijn bij de tumor-angiogenese en tumorale groei. Regorafenib heeft als indicatie de behandeling van gevorderde en/of gemetastaseerde vormen van colorectale kanker en gastro-intestinale stromale tumoren (GIST).

Regorafenib kan, in bepaalde gevallen, de overlevingsduur verlengen met maximum enkele weken, maar ten koste van ernstige (cutane, digestieve, hemorragische, hema-

tologische, hepatische, cardiovasculaire en neurologische) ongewenste effecten die optreden bij ongeveer de helft van de patiënten.¹

1 Australian Prescriber 2014 ; 37 : 1-2 ; La Revue Prescrire 2013 ; 33 : 736 ; La Revue Prescrire 2015 ; 35 : 413

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

IBUPROFEN AAN HOGE DOSIS: VERHOOGD CARDIOVASCULAIR RISICO

Na herevaluatie van het cardiovasculaire risico van diclofenac en aceclofenac [zie Folia september 2014 en juni 2015] heeft het Europees Geneesmiddelenbureau (*European Medicines Agency* of EMA) ook het cardiovasculaire risico van ibuprofen opnieuw geëvalueerd¹. Deze herevaluatie gebeurde vooral naar aanleiding van de resultaten van de meta-analyse van de *Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration* (in verband met deze meta-analyse, zie Folia september 2014). Uit de evaluatie van het EMA blijkt dat er met ibuprofen een dosisafhankelijk cardiovasculair risico is.

- Aan een **hoge dosis (2,4 g/d of meer)** is dit risico vergelijkbaar met dit van de COX-2-selectieve NSAID's (coxibs) en met dit van diclofenac en aceclofenac.
- Aan een **dosis van 1,2 g/d of lager** (wat overeenkomt met de in de SKP's en bijsluiters aanbevolen maximale dagdosis bij *over the counter* (OTC)-gebruik) is er volgens het EMA geen verhoogd cardiovasculair risico.
- Voor de **intermediaire doses** is het risico waarschijnlijk geringer dan met de hoge dosis, maar de grootte van het risico is met de beschikbare gegevens moeilijk te preciseren. Naar aanleiding van deze herevaluatie van het EMA zullen in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) en de bijsluiter van de geneesmiddelen die ibuprofen bevat-

ten, de waarschuwingen in verband met het cardiovasculaire risico versterkt worden, en zal het gebruik van hoge doses ibuprofen ($\geq 2,4$ g/d) gecontra-indiceerd worden bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen of antecedenten van myocardinfarct of cerebrovasculair accident. Het EMA raadt aan om de cardiovasculaire risicofactoren te evalueren (o.a. roken, hypertensie, diabetes, hypercholesterolemie) vooraleer een chronische behandeling met ibuprofen te starten, vooral wanneer hoge doses vereist zijn.

Commentaar van het BCFI

De COX-2-selectieve NSAID's, alsook diclofenac, aceclofenac en hoge doses ibuprofen zijn formeel gecontra-indiceerd bij patiënten met hoog cardiovasculair risico. Gezien een risico van cardiovasculaire events voor geen enkel NSAID uit te sluiten is, dient men bij deze patiënten voor alle NSAID's zeer terughoudend te zijn; wanneer een NSAID toch nodig is, krijgen - zoals vermeld in de Folia van september 2014 - naproxen of lage doses ibuprofen de voorkeur. Naast de cardiovasculaire risico's dient men bij de keuze van een NSAID vanzelfsprekend ook rekening te houden met de andere ongewenste effecten, vooral de renale en gastro-intestinale ongewenste effecten.

1 Meer info via www.ema.europa.eu > Search document library > zoekterm: « ibuprofen »).