

Geneesmiddelenbewaking

Actieve geneesmiddelenbewaking

Coronavirus (COVID-19)

Gedurende de COVID-19 periode publiceert het FAGG (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten) regelmatig informatie over de pandemie in de vorm van nieuwsberichten op de FAGG-website en sociale media. Deze nieuwsberichten worden gegroepeerd op de startpagina van de FAGG-website.

Daarnaast geeft de afdeling Vigilantie van het FAGG aan de ziekenhuiscontactpunten inzake geneesmiddelenbewaking een wekelijks overzicht van de gemelde bijwerkingen van de behandelingen aanbevolen in de [Sciensano richtlijn](#).

Nieuwigheid in het melden van bijwerkingen

In november 2019 nam het FAGG (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten) deel aan de vierde **internationale sensibiliseringscampagne rond het melden van bijwerkingen**. Dit jaar focuste de campagne op het risico van wisselwerkingen bij gelijktijdig gebruik van verschillende geneesmiddelen ([25.11.2019 – FAGG](#)).

Sinds half januari 2020 kunnen gezondheidszorgbeoefenaars bijwerkingen van geneesmiddelen melden met behulp van een nieuw **online formulier**. Dit nieuwe formulier, met gewijzigd formaat, sluit aan bij het meldingsformulier voor patiënten, dat online beschikbaar is sinds maart 2019. Voortaan kan iedereen bijwerkingen van geneesmiddelen melden via vereenvoudigde online formulieren door één enkel adres te gebruiken: www.eenbijwerkingmelden.be.

In samenwerking met het FAGG heeft het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) een **leermodule** uitgewerkt over de melding van bijwerkingen. Deze module is bestemd voor gezondheidszorgbeoefenaars en is terug te vinden op de ["auditorium"-pagina van de website van het BCFI](#).

Bevraging benzodiazepines en aanverwante middelen, het FAGG heeft u nodig!

Om informatie te verzamelen over **het gebruik van benzodiazepines en aanverwante middelen bij slaapstoornissen in België** heeft het FAGG op 19 februari 2020 een [bevraging online](#) geplaatst die een maand zal lopen. De resultaten van deze bevraging zullen het mogelijk maken om het gebruik van deze geneesmiddelen te evalueren en de mening van patiënten over hun behandeling in kaart te brengen. De resultaten kunnen het FAGG ook helpen om meer gerichte maatregelen te nemen om het rationeel gebruik van deze geneesmiddelen te bevorderen.

Andere informatie

Naar aanleiding van de resultaten van een tevredenheidsbevraging om de communicatie beter af te stemmen op de behoeften, besliste de afdeling Vigilantie van het FAGG om naast de semestriële VIG-news ook **Flash VIG-news** te publiceren. De Flash VIG-news verschijnt vaker en bevat meer recente informatie. Deze nieuwsbrieven worden gepubliceerd op de [FAGG-website](#) en worden verstuurd via e-mail. Aarzel niet om ze te verspreiden!

In de VIG-news worden "no switch"-geneesmiddelen aangeduid met het symbool .

Een geneesmiddel kan om meerdere redenen als "no switch" worden ingedeeld. De reden voor deze indeling wordt gegeven in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium van het BCFI.

De meest recente informatie vindt u in de rubriek Nieuws op [de startpagina van de website van het FAGG](#).

Al uw vragen en suggesties voor het FAGG zijn welkom op ADR@afmps.be

Geneesmiddelenbewaking

Actieve geneesmiddelenbewaking

Selectie van recente berichten in het kader van de geneesmiddelenbewaking

Index / Inhoudsopgave

Cardiovasculair stelsel

- **Atorvastatine + perindopril** (BE: LIPERCOSYL®): nieuwe specialiteit
- **Ezetimibe + rosuvastatine** (BE: MYROSOR®): nieuwe specialiteit

Bloed en stolling

- **Caplacizumab** (BE: ▼ CABLIVI® ▼): nieuwe specialiteit
- **Epoprostenol** (BE: FLOLAN® ▼ en VELETRI®): trombocytopenie
- **Rivaroxaban** (BE: ▼ XARELTO® ▼): vroegtijdige stopzetting van de GALILEO-studie bij patiënten die recent een transkatheter aortaklepvervanging (transcatheter aortic valve replacement - TAVR) hebben ondergaan
- **Clopidogrel** (BE: PLAVIX® en generieken): interactie met versterkte antivirale humane immunodeficiëntievirus (hiv)-behandeling leidend tot een onvoldoende remming van de bloedplaatjesaggregatie
- **Direct werkende orale anticoagulantia**: termijn voor het optreden van bijwerkingen
- **Direct werkende orale anticoagulantia**: worden niet aanbevolen bij patiënten met antifosfolipidensyndroom wegens een mogelijk verhoogd risico van herhaalde trombotische voorvallen

Gastro-intestinaal stelsel

- **Ranitidine**: terugroepactie van geneesmiddelen
- **Darvadstrocel** (BE: ▼ CABLIVI® ▼): nieuwe specialiteit
- **Nifuroxazide** (geen specialiteit in BE): mag in Frankrijk niet meer worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar en wordt voortaan uitsluitend op voorschrift afgeleverd
- **Ondansetron** (BE: AVESSARON®, ZOFTRAN®, ZOFSETRON® en generieken): signaal van geboorteafwijkingen na in utero blootstelling tijdens het eerste trimester van de zwangerschap
- **Mesalazine** ▲ (BE: CLAVERSAL®, COLITOFALK®, MESALAZINE TEVA®, MEZAVANT® en PENTASA®): nefrolithiasis
- **Loperamide** (BE: IMODIUM® en generieken; IMODIUM DUO®): Brugada-syndroom bij misbruik
- **Sulfasalazine** ▲ (BE: SALAZOPYRINE®): interferentie met reactietests met dihydronicotinamide-adenine dinucleotide / dihydronicotinamide-adenine dinucleotidesfosfaat (NAD(H)/NADP(H))
- **Pantoprazol** (BE: PANTOZOL® en generieken): microscopische colitis

Ademhalingsstelsel

- **Fenspiride** (geen specialiteit in België): conclusie van de Europese herziening
- **Reslizumab** (BE: ▼ CINQAERO®): nieuwe specialiteit
- **Montelukast** (BE: SINGULAIR® en generieken): neuropsychiatrische bijwerkingen, dysfemie en andere spraakstoornissen

Hormonaal stelsel

- **Hormonale substitutietherapie:** verhoogd risico van invasieve borstkanker
- **Cyproteron** (BE: ANDROCUR® en in combinatie met oestrogenen: CLAUDIA®▼, DAPHNE®▼, DAPHNE CONTINU®▼, DIANE-35®▼ en ELISAMYLAN®▼, met 2 mg cyproteron en CLIMEN®, hormonale substitutietherapie met 1 mg cyproteron): herbeoordeling risico op meningoïom
- **Leuproreline** (BE: DEPO-ELIGARD®▼): herbeoordeling van bereidingsfouten van de oplossing voor injectie met verlengde afgifte
- **Somatropine** (BE: ZOMACTON®): naamswijziging van de transjectiepen voor de toediening
- **Insuline degludec** (BE: TRESIBA®▼): nieuwe specialiteit
- **Levothyroxine** ▲ (BE: EUTHYROX®▼ en L-THYROXINE®▼): nieuwe formules
- **Propylthiouracil** (BE: PROPYLTHIOURACIL®): risico op aangeboren afwijkingen
- **Semaglutide** (BE: ▼OZEMPIC®): nieuwe specialiteit
- **Nieuwe antidiabetica:** analyse van bijwerkingen in Nederland
- **Metformine** (BE: GLUCOPHAGE® en generieken): herziening van de voorzorgen bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie

Gynaeco-obstetrie

- **Crèmes met een hoge dosis oestradiol** (geen specialiteit in BE): Europese herzieningsprocedure
- **Prasteron (vaginaal)** (BE: ▼INTRAROSA®): nieuwe specialiteit

Pijn en koorts

- **Opioiden** : Juryrapport van de consensusvergadering "Het rationeel gebruik van de opioïden bij chronische pijn"
 - **Tramadol** (BE: talloze specialiteiten): contra-indicatie bij kinderen jonger dan 12 jaar en bij kinderen jonger dan 18 jaar na amygdalectomie of adenoïdectomie
 - **Codeïne** (BE: talloze specialiteiten) en **dihydrocodeïne** (BE: PARACODINE®): contra-indicatie bij kinderen jonger dan 12 jaar en bij kinderen jonger dan 18 jaar na amygdalectomie of adenoïdectomie
 - **Paracetamol:** in Frankrijk, waarschuwingsboodschap over het risico van leverreacties toegevoegd op de geneesmiddelendoosjes
-
- **Paracetamol:** gebruik tijdens de zwangerschap: effecten op de neuro-ontwikkeling en op het urogenitaal stelsel bij kinderen
Osteoarticulaire aandoeningen
 - **Febuxostat** (BE: ADENURIC® en generieken): verhoogd risico op cardiovasculair overlijden en het risico op overlijden door welke oorzaak ook, bij patiënten behandeld met febuxostat in de CARES-studie
 - **Mefenesine** (BE: in ALGIPAN® balsem): intrekking van de vergunningen voor het in de handel brengen in Frankrijk
 - **Ketoprofen** (BE: FASTUM®▼): maatregelen om de risico's verbonden aan topische formulaties met ketoprofen te beperken
 - **Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen:** ernstige infectieuze complicaties
 - **Ibuprofen IV** (BE: IBUPROFEN B.BRAUN®): nieuwe specialiteit

Zenuwstelsel

- **Selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's):** aanbevelingen bij gebruik bij jongvolwassenen
- **Antidepressiva:** onttrekkingsverschijnselen
- **Dantroleen** (BE: DANTRIUM®▼): gebruik van een bij het product geleverd filtratieapparaat om het risico op reacties op de injectieplaats te verminderen

- **Valproaat** Δ : kennis van de risico's bij het gebruik tijdens de zwangerschap - Resultaten van de bevraging 2018 van het FAGG
- **Benzodiazepines en verwante geneesmiddelen**: impact van verpakkingsgrootte van benzodiazepines en aanverwante geneesmiddelen op het risico op misbruik en afhankelijkheid - Resultaten van twee bevragingen van het FAGG
- **Modafinil** (BE: PROVIGIL®): potentieel risico op aangeboren misvormingen bij gebruik tijdens de zwangerschap
- **Topiramaat** Δ (BE: TOPAMAX® en generieken): uveitis
- **Valproaat** Δ (BE: DEPAKINE® ∇): risico op medicatiefouten als gevolg van verwarring tussen siroop en drank
- **Serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) en selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's)** : aanhoudende seksuele disfunctie na stopzetting van het geneesmiddel
- **Sertraline** (BE: SERLAIN® en generieken): maculopathie
- **Vortioxetine** (BE: ∇ BRINTELLIX®): nieuwe specialiteit
- **Citalopram** (BE: CIPRAMIL® en generieken) en **escitalopram** (BE: SIPRALEXA® en generieken): interactie met fluconazol

Infecties



- **Ceftriaxon** (BE: ROCEPHINE® en generieken): herhaling van de toedieningswegen

Immuniteit

- **Alemtuzumab** (BE: LEMTRADA®): beperking van het gebruik om veiligheidsredenen
- **Tofacitinib** (BE: ∇ XELJANZ® ∇): voorzichtigheid bij patiënten met hoog risico op trombose
- **Vaccin tegen meningokokken B** (BE: ∇ TRUMENBA®): nieuwe specialiteit
- **Risankizumab** (BE: ∇ SKYRIZI®): nieuwe specialiteit
- **Fingolimod** (BE: ∇ GILENYA® ∇): nieuwe contra-indicatie voor zwangere vrouwen en vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken
- **Vaccins tegen meningokokken A, C, W en Y** (BE: MENVEO® en NIMENRIX®): analyse van de meldingen van bijwerkingen
- **Tocilizumab** (BE: ROACTEMRA® ∇): zelden voorkomend risico op ernstige leverschade, waaronder acuut leverfalen met vereiste transplantatie
- **Secukinumab** (BE: COSENTYX®): veralgemeende exfoliatieve dermatitis
- **Humane cytomegalovirus immunoglobulinen** (BE: MEGALOTECT®): nieuwe specialiteit
- **Doxylamine + pyridoxine** (BE: NAVALIT®): nieuwe specialiteit
- **Vaccins**: vaccinveiligheid - aantal meldingen van bijwerkingen na vaccinatie van kinderen of adolescenten blijft laag

Antitumorale geneesmiddelen




- **Methotrexaat** Δ : aanbevelingen ter voorkoming van mogelijk levensgevaarlijke doseringsfouten bij het gebruik van methotrexaat voor inflammatoire ziekten
- **Ifosfamide in oplossing** (geen specialiteit in BE): hoger risico van encefalopathie met de vorm in oplossing
- **Venetoclax** Δ (BE: ∇ VENCLYXTO®): veiligheidssignaal uit een klinische proef
- **Blinatumomab** (BE: ∇ BLINCYTO® ∇): uitleg over premedicatie met dexamethason bij pediatrische patiënten
- **Inotuzumab ozogamicine** (BE: ∇ BESPONSA®): nieuwe specialiteit
- **Remmers van de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) voor systemische toediening** Δ : arteriële dissecties en aneurysma's
- **Daratumumab** (BE: ∇ DARZALEX® ∇): risico op reactivatie van het hepatitis B-virus
- **Gemtuzumab ozogamicine** (BE: MYLOTARG®): nieuwe specialiteit
- **Tisagenlecleucel** (BE: ∇ KYMRIA® ∇): nieuwe specialiteit
- **Temozolomide** Δ (BE: TEMODAL®): DRESS
- **Abemaciclib** Δ (BE: ∇ VERZENIOS®): nieuwe specialiteit
- **Durvalumab** (BE: ∇ IMFINZI®): nieuwe specialiteit

- **Liposomaal irinotecan**  (BE: ONIVYDE®): nieuwe specialiteit
 - **Lapatinib** (BE: TYVERB®): belangrijke wijziging in de samenvatting van de productkenmerken (SKP)
 - **Olaratumab** (BE: ▼LARTRUVO®): herroeping van de Europese vergunning voor het in de handel brengen omwille van een gebrek aan therapeutische doeltreffendheid
 - **Nivolumab** (BE: ▼OPDIVO® ): hypoparathyroidie
-

Dermatologie

- **Zilver sulfadiazine** (BE: FLAMMAZINE®, SULFASIL® en in de combinatie FLAMMACERIUM®): niet gebruiken op andere wonden dan brandwonden, en het gebruik beperken tot volwassenen en kinderen ouder dan 2 maanden
-


Oftalmologie

- **Ranibizumab**  (BE: LUCENTIS® ): zuigerstang op voorgevulde spuit te stroef
 - **Idebenon** (BE: ▼RAXONE®): nieuwe specialiteit
 - **Fluoresceïne + oxybuprocaine**  (BE: ▼COMBIFLURE®): nieuwe specialiteit
-

Anesthesie

- **Suxamethonium** (BE: CELOCURINE®): nieuwe contra-indicaties in Japan
 - **Propofol** (BE: DIPRIVAN® en generieken): priapisme
-

Diverse geneesmiddelen

- **Parenterale voedingsproducten** : bescherming tegen licht vereist om het risico op ernstige bijwerkingen bij premature pasgeborenen te verlagen
 - **Elosulfase alfa** (BE: ▼VIMIZIM® ): nieuwe specialiteit
 - TRAUMEEL® oplossing voor injectie: nieuwe homeopathische specialiteit
-

Andere

- **Aloë vera** : hepatotoxiciteit

Geneesmiddelenbewaking

Actieve geneesmiddelenbewaking

Selectie van recente berichten in het kader van de geneesmiddelenbewaking

Cardiovasculair stelsel

- **Atorvastatine + perindopril** (in België: LIPERCOSYL®): nieuwe specialiteit
LIPERCOSYL® is geïndiceerd als vervangende therapie als onderdeel van cardiovasculair risicobeheer bij volwassen patiënten bij wie de aandoening adequaat onder controle is bij gelijktijdige inname van atorvastatine en perindopril in dezelfde dosis, maar die als afzonderlijke producten worden gegeven. De contra-indicaties, voorzorgsmaatregelen, bijwerkingen en interacties zijn deze van beide bestanddelen ([10.07.2019 – BCFI](#)).
- **Ezetimibe + rosuvastatine** (in België: MYROSOR®): nieuwe specialiteit
MYROSOR® is geïndiceerd als aanvulling op het dieet voor de behandeling van primaire hypercholesterolemie bij volwassenen die adequaat onder controle zijn met de individuele bestanddelen, toegediend in dezelfde dosis als in de vaste combinatie ([12.08.2019 – BCFI](#)).

MYROSOR® is onder meer gecontra-indiceerd bij patiënten met een actieve leverziekte, bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, bij patiënten met myopathie of bij patiënten die tegelijk ciclosporine gebruiken. Door de aanwezigheid van rosuvastatine is MYROSOR® gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen en geen geschikt voorbehoedmiddel gebruiken. MYROSOR® is ook gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding.

Bloed en stolling

- **Caplacizumab** (in België: ▼ CABLIVI® ▼): nieuwe specialiteit
Caplacizumab is een monoklonaal antilichaam dat specifiek de von Willebrandt-factor als doelwit heeft. Het remt de interactie van deze factor met de bloedplaatjes en bevordert de eliminatie ervan. Het wordt voorgesteld voor de behandeling van volwassenen die een episode van verworven trombotische trombocytopenische purpura (aTTP) doormaken, in combinatie met plasma-uitwisselingen en immunosuppressie. De meest frequente bijwerkingen zijn hoofdpijn, bloedingen (in het bijzonder tandvlees- en neusbloedingen), urticaria, vermoeidheid en koorts ([10.09.2019 – BCFI](#)).
- **Epoprostenol** (in België: FLOLAN® ▼ en VELETRI®): trombocytopenie
Het Japanse gezondheidsagentschap (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) heeft een update gevraagd van de SKP's van geneesmiddelen met epoprostenol, een natuurlijk prostaglandine dat de aggregatie van bloedplaatjes remt. Voortaan moeten deze SKP's trombocytopenie vermelden als mogelijke bijwerking. Patiënten moeten nauw worden opgevolgd met methoden zoals periodieke klinische laboratoriumtests. Als er afwijkingen worden vastgesteld, moet dosisvermindering, stopzetting van de toediening of andere gepaste maatregelen worden overwogen ([09.07.2019 – PMDA](#)). De SKP's en bijsluiters van FLOLAN® ▼ en VELETRI® melden een vermindering van het aantal bloedplaatjes als bijwerking.
- **Rivaroxaban** (in België: ▼ XARELTO® ▼): vroegtijdige stopzetting van de GALILEO-studie bij patiënten die recent een transkatheter aortaklepvervangings (transcatheter aortic valve replacement - TAVR) hebben ondergaan
Het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) heeft de eindresultaten onderzocht van de vroegtijdig stopgezette GALILEO-studie, inclusief het verhoogde risico op overlijden door welke oorzaak ook, trombo-embolische voorvallen en bloedingen en de beschikbare bewijzen uit klinische proeven en spontane meldingen. Hieruit blijkt dat rivaroxaban niet mag worden gebruikt voor de tromboprophylaxe bij patiënten die recent een transkatheter aortaklepvervangings (transcatheter aortic valve replacement - TAVR) hebben ondergaan. Het PRAC heeft besloten dat de VHB-houders van rivaroxabanbevattende producten op basis hiervan de SKP's en bijsluiters moeten

aanpassen ([11-14.06.2019 – PRAC](#)). Ter herinnering: in september 2018 werd een [DHPC](#) (Direct Healthcare Professional Communication) verstuurd om de redenen van de vroegtijdige stopzetting van de GALILEO-studie uit te leggen.

- **Clopidogrel** (in België: PLAVIX® en generieken): interactie met versterkte antivirale humane immunodeficiëntievirus (hiv)-behandeling leidend tot onvoldoende remming van de bloedplaatjesaggregatie

In het kader van een signaal van een interactie tussen clopidogrel en een versterkte antivirale behandeling van het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) met een onvoldoende remming van de bloedplaatjesaggregatie tot gevolg, heeft het PRAC de bewijzen onderzocht die beschikbaar zijn in EudraVigilance (de geneesmiddelenbewakingsdatabank van het EMA) en in de literatuur, samen met de informatie die is verstrekt door de VHB-houders voor de betreffende geneesmiddelen. Het PRAC besloot dat er voldoende bewijzen zijn voor een geneesmiddeleninteractie. De SKP en de bijsluiter van geneesmiddelen op basis van clopidogrel moeten dan ook worden bijgewerkt. De SKP moet het volgende vermelden: Een significant lagere clopidogrelactieve metaboliet en verminderde bloedplaatjesremming zijn aangetoond bij hiv-geïnfecteerde patiënten behandeld met ritonavir- of cobicistat-versterkt anti-retrovirale therapieën (ART). Hoewel de klinische relevantie van deze bevindingen onzeker is, zijn er spontane meldingen van hiv-geïnfecteerde patiënten die behandeld werden met versterkt ART, die re-occlusievoorvallen hebben ervaren na de-obstructie of die te lijden hebben gehad van trombotische voorvallen onder een behandelingsschema met een clopidogrel-dosis. Blootstelling van clopidogrel en gemiddelde bloedplaatjesremming kan worden verminderd bij gelijktijdig gebruik van ritonavir. Daarom moet gelijktijdig gebruik van clopidogrel met versterkt ART worden ontmoedigd ([13-16.05.2019 – PRAC](#)).

- **Direct werkende orale anticoagulantia: termijn voor het optreden van bijwerkingen**
Bijwerkingen van direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's) treden meestal op in de eerste week van de behandeling. Meer dan de helft hiervan verdwijnt vanzelf wanneer het geneesmiddel doorgebruikt wordt. Deze resultaten komen uit een onderzoek dat in Nederland werd uitgevoerd. Apotheken in Nederland zorgden ervoor dat patiënten hun ervaring met gebruik van een van deze middelen deelden. Het onderzoek liep van juli 2012 tot april 2017. Aan dit onderzoek namen 1748 DOAC-gebruikers deel. Zij gebruikten apixaban, dabigatran, edoxaban en rivaroxaban. Tijdens het onderzoek gaven 661 patiënten aan tenminste één of meerdere bijwerkingen te ervaren. De bijwerkingen traden meestal op in de eerste week van de behandeling. Klachten als duizeligheid, vermoeidheid, hoofdpijn en buikpijn werden vaak gemeld. Bij dabigatran werd diarree veel vaker gemeld dan aangegeven in de bijsluiter ([03.05.2019 – Lareb](#)). Wanneer een bijwerking optreedt, worden patiënten aangeraden dit te bespreken met hun arts of apotheker.
- **Direct werkende orale anticoagulantia: apixaban (ELIQUIS®), dabigatran etexilaat (PRADAXA®), edoxaban (LIXIANA®) en rivaroxaban (XARELTO®)** worden niet aanbevolen bij patiënten met antifosfolipidensyndroom wegens een mogelijk verhoogd risico van herhaalde trombotische voorvallen
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([05.2019 – DHPC](#)).

Gastro-intestinaal stelsel

- **Ranitidine: terugroepactie van geneesmiddelen**
In geneesmiddelen op basis van ranitidine is een nitrosamineonzuiverheid (NDMA, N-nitrosodimethylamine) gedetecteerd. Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) is begonnen met een herziening van deze producten. Uit voorzorg hebben de betrokken bedrijven de geneesmiddelen op basis van ranitidine teruggedroepen of zijn ze in quarantaine geplaatst ([01.10.2019 – FAGG](#) en [11.2019 – BCFI](#)).
- **Darvadstrocel** (in België: ALOFISEL®): nieuwe specialiteit
ALOFISEL® is een nieuwe specialiteit op basis van menselijke stamcellen uit vetweefsel. Het is geïndiceerd voor de chirurgische behandeling van perianale fistels bij volwassen patiënten met niet-actieve/licht actieve luminale ziekte van Crohn, waarbij fistels niet adequaat

hebben gereageerd op andere behandelingen. Lokale bijwerkingen kunnen optreden: anaal abces, proctalgie, fistels en anale pijn ([10.07.2019 – BCFI](#)).

- **Nifuroxazide** (geen specialiteit beschikbaar in België): mag in Frankrijk niet meer worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar en wordt voortaan uitsluitend op voorschrift afgeleverd

Het Franse gezondheidsagentschap heeft beslist dat nifuroxazide, een darmantisepticum, voortaan uitsluitend op voorschrift wordt afgeleverd wegens de risico's die hoofdzakelijk van immuno-allergische aard zijn en wegens een aanzienlijk verkeerd gebruik ervan. Bovendien mag het niet meer worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar ([10.07.2019 - ANSM](#)). In België werden de specialiteiten op basis van nifuroxazide in 2007 van de markt gehaald na een negatieve baten-risicoverhouding.

- **Ondansetron** (in België: **AVESSARON®**, **ZOFTRAN®**, **ZOFSETRON®** en generieken): signaal van geboortefwijkingen na in utero blootstelling tijdens het eerste trimester van de zwangerschap

Na publicatie van twee grote epidemiologische studies door Zambelli-Weiner et al.¹ en Huybrechts et al.² werd op Europees niveau een signaal getrokken van geboortefwijkingen na in utero blootstelling tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Het PRAC heeft de beschikbare gegevens, de methodologische kwaliteit van de epidemiologische studies, de antwoorden van de auteurs van de studies en de antwoorden van de VHB-houder van het referentiegeneesmiddel op een vragenlijst onderzocht. Het PRAC heeft besloten dat de SKP's en bijsluiters van de geneesmiddelen met ondansetron moesten worden bijgewerkt zodat ze ook gegevens bevatten over de omvang van het risico en aanbevelingen over het gebruik van ondansetron tijdens de zwangerschap binnen de vergunde indicaties, namelijk in de preventie of behandeling van misselijkheid en braken veroorzaakt door chemotherapie en radiotherapie, en in de preventie of behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken.

Volgende informatie staat voortaan in de SKP van geneesmiddelen op basis van ondansetron: Op basis van ervaring bij de mens afkomstig van epidemiologische onderzoeken wordt vermoed dat ondansetron orofaciale misvormingen veroorzaakt wanneer het wordt toegediend tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. In één cohortstudie die 1,8 miljoen zwangerschappen omvatte ging gebruik van ondansetron tijdens het eerste trimester gepaard met een verhoogd risico op orale spleten (3 bijkomende gevallen per 10 000 behandelde vrouwen; gecorrigeerd relatief risico, 1,24, (95% BI 1,03-1,48)). De beschikbare epidemiologische studies naar cardiale misvormingen laten tegenstrijdige resultaten zien. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Ondansetron mag niet worden gebruikt tijdens het eerste trimester van de zwangerschap ([08-11.07.2019 - PRAC](#)).

- **Mesalazine**  (in België: **CLAVERSAL®**, **COLITOFALK®**, **MESALAZINE TEVA®**, **MEZAVANT®** en **PENTASA®**): nefrolithiasis

Het PRAC heeft de bewijzen onderzocht met betrekking tot het risico van nefrolithiasis geassocieerd met mesalazine, waaronder gevallen van nierstenen die voor 100% uit mesalazine bestaan. Het PRAC heeft op basis hiervan besloten de SKP's en bijsluiters van producten met mesalazine bij te werken. Er wordt voortaan ook aanbevolen voldoende vocht in te nemen tijdens de behandeling ([08-11.07.2019 - PRAC](#)).

- **Loperamide** (in België: **IMODIUM®** en generieken; **IMODIUM DUO®**): Brugada-syndroom bij misbruik

Als gevolg van de beoordeling van een Europees farmacovigilantiesignaal wordt de SKP van geneesmiddelen met loperamide bijgewerkt door toe te voegen dat overdosering een bestaand Brugada-syndroom aan het licht kan brengen ([11-14.06.2019 – PRAC](#)).

¹ Zambelli-Weiner A et al. First trimester ondansetron exposure and risk of structural birth defects. *Reprod Toxicol.* 2019;83:14-20

² Huybrechts KF et al. Association of maternal first-trimester ondansetron use with cardiac malformations and oral clefts in offspring. *JAMA.* 2018;320(23):2429-2437

- **Sulfasalazine** \triangle (in België: SALAZOPYRINE®): interferentie met reactietests met dihydronicotinamide-adenine dinucleotide / dihydronicotinamide-adenine dinucleotidofosfaat (NAD(H)/NADP(H))
In het kader van een Europees farmacovigilantiesignaal heeft het PRAC de gegevens geëvalueerd die beschikbaar zijn in de EudraVigilance databank en in de literatuur. Het PRAC was van mening dat sulfasalazine mogelijk interfereert in bepaalde doseringen met bepaalde laboratoriumtests waarbij NAD(H) of NADP(H) wordt gebruikt. Als gevolg hiervan heeft het PRAC beslist dat de SKP en bijsluiter van geneesmiddelen met sulfasalazine moesten worden bijgewerkt om dit risico op interferentie te vermelden. Voorbeelden van doseringen die mogelijk worden verstoord, zijn: ureum, ammonia, LDH, α -HBDH en glucose. Het is mogelijk dat alanine-aminotransferase (ALT), aspartaat-aminotransferase (AST), creatininekinase-spier/hersenen (CK-MB), glutamaat-dehydrogenase (GLDH) of thyroxine ook interferenties vertonen wanneer sulfasalazine in hoge doses wordt toegediend ([11-14.06.2019 - PRAC](#)).
- **Pantoprazol** (in België: PANTOZOL® en generieken): microscopische colitis
Een signaal van microscopische colitis werd geopend op Europees niveau. Het PRAC heeft de gegevens geëvalueerd die afkomstig zijn uit EudraVigilance, de literatuur en de analyse geleverd door de VHB-houder van het referentiegeneesmiddel op basis van pantoprazol. Het PRAC heeft er ook rekening mee gehouden dat microscopische colitis een gekende bijwerking is van andere protonpompremmers en waarschijnlijk een klasse-effect is. Het PRAC heeft besloten dat de SKP's en de bijsluiters van geneesmiddelen met pantoprazol moesten worden bijgewerkt met vermelding van deze bijwerking ([13-16.05.2019 - PRAC](#)).

Ademhalingsstelsel

- **Fenspiride** (geen specialiteit in België): conclusie van de Europese herziening
Het PRAC heeft besloten dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen op basis van fenspiride niet meer positief is en dat de VHB's van deze geneesmiddelen moesten worden ingetrokken. Fenspiride was als geneesmiddel vergund in bepaalde Europese landen, waaronder Frankrijk. Het werd gebruikt als symptomatische behandeling van ademhalingsaandoeningen (hoest, sputum). Het PRAC heeft alle beschikbare gegevens over producten met fenspiride bestudeerd met betrekking tot het risico van verlenging van het QT-interval. Het PRAC was van mening dat het gebruik van fenspiride geassocieerd was met een risico op verlenging van het QT-interval en met een pro-aritmisch potentieel en een risico op torsade de pointes (TdP). QT-intervalverlenging en TdP zijn niet te voorzien en mogelijk dodelijke aandoeningen die een groot veiligheidsprobleem vormen, vooral omwille van de milde symptomen waarvoor producten met fenspiride werden gebruikt ([13-16.05.2019 - PRAC](#)).
- **Reslizumab** (in België: \blacktriangledown CINQAERO®): nieuwe specialiteit
Reslizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam gericht tegen interleukine-5. Reslizumab wordt gebruikt bij volwassenen met ernstig persisterend eosinofiel astma die niet reageren op een klassieke hooggedoseerde onderhoudsbehandeling. De meest voorkomende bijwerking is een tijdelijke verhoging van creatinekinase (CPK). Myalgie en overgevoeligheidsreacties gaande tot anafylactische shock kunnen optreden. Gevallen van kanker, vooral ter hoogte van de huid, zijn beschreven, reeds na zes maanden behandeling; een oorzakelijk verband is op dit ogenblik niet uitgesloten noch bewezen ([12.04.2019 - BCFI](#)).
- **Montelukast** (in België: SINGULAIR® en generieken): neuropsychiatrische bijwerkingen, dysfemie en andere spraakstoornissen
In het kader van de evaluatie van periodieke veiligheidsgegevens stelde het PRAC vast dat er gevallen zijn gemeld waarbij verschillende neuropsychiatrische voorvallen significante hinder en leed bij patiënten hebben veroorzaakt voordat de symptomen als mogelijke bijwerkingen werden herkend. Het PRAC heeft dan ook aanbevolen dat de mogelijkheid dat neuropsychiatrische voorvallen, zelfs zeldzame, kunnen voorkomen, duidelijk moet worden gemeld aan gezondheidszorgbeoefenaars en patiënten. De neuropsychiatrische bijwerkingen lijken zeldzaam en waren al beschreven in rubriek 4.8 "Bijwerkingen" van de SKP's en in de bijsluiters van geneesmiddelen met montelukast. Er werd evenwel gevraagd om een waarschuwing toe te voegen aan rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen of voorzorgsmaatregelen" om de aandacht van patiënten en/of zorgverleners te vestigen op deze

bijwerkingen en ze aan hun arts te melden. De bijsluiter van geneesmiddelen op basis van montelukast moet ook worden bijgewerkt.

Een bepaald aantal gevallen van dysfemie (stotteren) werd gemeld. In de meeste gevallen betrof het de pediatrie populatie, vooral jonge kinderen jonger dan vijf jaar. De tijd tot aanvang van de symptomen is kort (mediane termijn van 8 dagen voor dysfemie en 13 dagen voor spraakstoornis). Bij meer dan de helft van de gevallen van dysfemie verdwenen de symptomen na het stopzetten van de medicatie (positieve dechallenge), bij 4 daarvan keerden symptomen terug toen de medicatie opnieuw werd toegediend (positieve rechallenge). Na onderzoek van deze gegevens heeft het PRAC gevraagd dysfemie toe te voegen aan de lijst van bijwerkingen in de SKP's en bijsluiters van geneesmiddelen op basis van montelukast ([03.2019 - PRAC](#)).

Hormonaal stelsel

- **Hormonale substitutietherapie: verhoogd risico van invasieve borstkanker**
Een meta-analyse van prospectieve cohortstudies (gepubliceerde en niet-gepubliceerde) bij meer dan 100 000 vrouwen in totaal werd gepubliceerd in The Lancet in augustus 2019. De meta-analyse toont dat, behalve vaginaal toegediende oestrogenen, alle hormonale substitutiebehandelingen die langer dan één jaar worden gebruikt, het risico van invasieve borstkanker licht verhogen. Het risico neemt toe met de duur van de behandeling. Hoewel het risico vermindert na stoppen van de behandeling, blijft het risico meer dan 10 jaar na stoppen van de behandeling nog verhoogd. Volgens de meta-analyse is het risico van borstkanker groter met oestroprogestagene preparaten dan met preparaten met enkel oestrogeen, vooral als het progestageen continu en niet intermitterend gebruikt wordt. Het risico van borstkanker wordt niet beïnvloed door het type oestrogeen of progestageen, en verschilt niet tussen orale en transdermale toediening ([11.2019 - BCFI](#)).
- **Cyproteron** (in België: ANDROCUR® en in combinatie met oestrogenen: CLAUDIA®▼, DAPHNE®▼, DAPHNE CONTINU®▼, DIANE-35®▼ en ELISAMYLAN®▼, met 2 mg cyproteron en CLIMEN®, hormonale substitutietherapie met 1 mg cyproteron): **herbeoordeling risico op meningioom**
Het FAGG heeft een Flash VIG-news gepubliceerd waarin de Europese herbeoordeling wordt aangekondigd naar aanleiding van de publicatie van een Franse studie die suggereert dat het risico op meningioom, ook al is dat heel klein, groter kan zijn bij vrouwen die lange tijd hoge doses cyproteron nemen ([17.07.2019 - FAGG](#)).
- **Leuproreline** (in België: DEPO-ELIGARD®▼): **herbeoordeling van bereidingsfouten van de oplossing voor injectie met verlengde afgifte**
Het FAGG heeft een Flash VIG-news gepubliceerd met een aankondiging van de Europese herbeoordeling die er komt na meldingen van fouten bij de bereiding en toediening van DEPO-ELIGARD®. Daardoor kunnen patiënten onvoldoende geneesmiddel toegediend krijgen, waardoor hun behandeling minder doeltreffend is ([02.07.2019 - FAGG](#)).
- **Somatropine** (in België: ZOMACTON®): **naamswijziging van de transjectiepen voor de toediening**
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd. De nieuwe naaldvrije hulpmiddelen heten voortaan ZOMAJET 4 en ZOMAJET 10 ([06.2019 - FAGG](#)).
- **Insuline degludec** (in België: TRESIBA®▼): **nieuwe specialiteit**
Insuline degludec is een nieuw langwerkend insuline-analoog, op de markt gebracht als monotherapie. Het is geïndiceerd voor de behandeling van diabetes bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf de leeftijd van 1 jaar. Het middel was al beschikbaar in combinatie met liraglutide. Het profiel van bijwerkingen, interacties en voorzorgen bij gebruik zijn die van de insulines, met in het bijzonder een risico van hypoglykemie en gewichtstoename ([13.06.2019 - BCFI](#)). TRESIBA® is in twee sterktes verkrijgbaar in België: 100 eenheden/ml en 200 eenheden/ml. De introductie van een insulinersterkte van 200 eenheden/ml kan gepaard gaan met een risico op een medicatiefout die mogelijk leidt

tot over- of onderdosering. Vanwege dit risico op fouten is een [mededeling](#) aan gezondheidszorgbeoefenaars beschikbaar. De twee sterktes van TRESIBA® zijn beschikbaar in verschillende injectiesystemen: TRESIBA® Penfill® 100 eenheden/ml (patroon) en TRESIBA® FlexTouch 200 eenheden/ml (voorgevulde pen).

- **Levothyroxine** ▲ (in België: EUTHYROX® ▼ en L-THYROXINE® ▼): **nieuwe formules**
Het Franse agentschap (ANSM) heeft het [eindverslag gepubliceerd van de farmaco-epidemiologiestudie](#) over de gevolgen van de omschakeling naar de nieuwe formule van LEVOTHYROX® in Frankrijk. Deze studie werd uitgevoerd op meer dan 2 miljoen patiënten. Uit de resultaten blijkt dat het aantal ernstige gezondheidsproblemen (overlijden, ziekenhuisopname, arbeidsonderbreking van minstens zeven dagen) niet verhoogd is met de nieuwe formule van LEVOTHYROX®. Ze weerspiegelen veeleer de problemen die sommige patiënten ervaren bij de wijziging van de formule.

Ter herinnering: in België is de formule van het geneesmiddel L-THYROXINE® gewijzigd op 1 januari 2015 ([19.12.2014 – FAGG](#)), die van EUTHYROX® op 1 juni 2019 ([13.03.2019 – FAGG](#)). Educatief materiaal voor patiënten en gezondheidszorgbeoefenaars is voor beide geneesmiddelen beschikbaar op de [website](#) van het FAGG. Er werd ook een [document met vragen en antwoorden](#) opgesteld bij de wijziging van de formule van EUTHYROX®. Het BCFI heeft een analyse gepubliceerd van de problematiek van de overschakeling van geneesmiddelen op basis van levothyroxine ([06.2019 – BCFI](#)).

- **Propylthiouracil** (in België: PROPYLTHIOURACIL®): **risico op aangeboren afwijkingen**
Naar aanleiding van de evaluatie van de gegevens uit EudraVigilance, niet-klinische en epidemiologische studies, heeft het PRAC besloten dat de SKP's en bijsluiters van geneesmiddelen op basis van propylthiouracil moesten worden bijgewerkt. Zij moeten voortaan vermelden dat hyperthyreoïdie bij zwangere vrouwen afdoende moet behandeld worden om ernstige maternale en foetale complicaties te voorkomen. Propylthiouracil kan de menselijke placenta passeren. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens betreffende de reproductietoxiciteit opgeleverd. Epidemiologische onderzoeken leveren tegenstrijdige resultaten op met betrekking tot het risico op aangeboren afwijkingen. Propylthiouracil mag tijdens de zwangerschap alleen worden toegediend na een individuele batenrisicobeoordeling voorafgaand aan de behandeling. Tijdens de zwangerschap moet propylthiouracil worden toegediend in de laagste werkzame dosis zonder aanvullende toediening van thyroïdhormonen. Als propylthiouracil wordt gebruikt tijdens de zwangerschap, wordt nauwlettende maternale, foetale en neonatale controle aanbevolen. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geïnformeerd over het potentiële risico van het gebruik van propylthiouracil tijdens de zwangerschap ([11-14.06.2019 – PRAC](#)).
- **Semaglutide** (in België: ▼OZEMPIC®): **nieuwe specialiteit**
Semaglutide is een nieuw incretinemimeticum (GLP-1-analoog) voor wekelijkse injectie. De bijwerkingen, contra-indicaties, voorzorgen bij gebruik en interacties zijn die van de GLP-1-analogen ([12.05.2019 – BCFI](#)). Volgens de SKP van OZEMPIC® werd een verhoogd risico op de ontwikkeling van complicaties van diabetische retinopathie waargenomen bij patiënten met diabetische retinopathie die worden behandeld met insuline en semaglutide. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van semaglutide bij deze patiënten; zij moeten nauwgezet worden opgevolgd en behandeld volgens klinische richtlijnen.
- **Nieuwe antidiabetica: analyse van bijwerkingen in Nederland**
Lareb heeft de resultaten gepubliceerd van een studie die in Nederland werd uitgevoerd. Apotheken in Nederland zorgden ervoor dat patiënten hun ervaring met gebruik van een van de nieuwe antidiabetica deelden (DPP-4-remmers, GLP-1-agonisten of SGLT-2-remmers). Aan dit onderzoek namen 818 diabetespatiënten deel. Tijdens het onderzoek gaven 325 patiënten aan tenminste één of meerdere klachten te ervaren bij één van deze middelen. De meeste bijwerkingen begonnen binnen een week na starten van het geneesmiddel. In totaal zijn 635 bijwerkingen genoemd. Een kwart van de patiënten stopt binnen één jaar met het antidiabeticum. In 41 % van de gevallen werd genoemd dat een bijwerking een reden is om met het antidiabeticum te stoppen. Hierbij valt op dat patiënten

met een DPP-4-remmer minder vaak stoppen als gevolg van bijwerkingen (SGLT-2-inhibitor 53 %, GLP-1-agonist 44 %, DPP-4-inhibitor 27 %). Driekwart van de mogelijke bijwerkingen verdween spontaan, hoewel de behandeling werd voortgezet met een van de nieuwe antidiabetica ([29.04.2019 – Lareb](#)). Bij het optreden van een vermoedelijke bijwerking moeten patiënten contact opnemen met hun arts en mogen ze hun behandeling niet stoppen zonder medisch advies.

- **Metformine** (in België: GLUCOPHAGE® en generieken): herziening van de voorzorgen bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie
Het Japanse Agentschap voor geneesmiddelen en farmaceutische producten (PMDA, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) heeft de gebruiksbeperkingen van geneesmiddelen met metformine bij patiënten met nierinsufficiëntie opnieuw beoordeeld. Het PDMA kwam tot het besluit dat metformine in alle veiligheid mag worden gebruikt bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²) als de risico's tot een minimum worden beperkt. Er werd beslist om de informatie over de betreffende producten als gevolg hiervan te wijzigen ([21.05.2019 – PMDA](#)). De conclusies van het PMDA komen overeen met die van het EMA en de FDA uit 2016 ([04.08.2016 – FDA](#), [12.12.2016 – EMA](#)). Het EMA heeft namelijk in oktober 2016 besloten dat geneesmiddelen met metformine gebruikt mogen worden bij patiënten met matige nierinsufficiëntie voor de behandeling van type 2 diabetes. De aanbevelingen waren het resultaat van een beoordeling die het EMA had uitgevoerd naar aanleiding van bezorgdheid over het feit dat het huidige wetenschappelijke bewijs een contra-indicatie voor patiënten met matige nierinsufficiëntie niet rechtvaardigt. De bijsluiters en SKP's van deze geneesmiddelen werden bijgewerkt om de contra-indicatie hierin te wijzigen en informatie te verstrekken over de posologie, toezicht en te nemen voorzorgen bij patiënten met matige nierinsufficiëntie. Patiënten met nierinsufficiëntie kunnen blootgesteld zijn aan een groter risico op lactaatacidose. Deze zeldzame, maar ernstige bijwerking wordt veroorzaakt door een ophoping van melkzuur in het bloed. Bij patiënten met slechts matige nierinsufficiëntie kan het risico op lactaatacidose tot een minimum worden beperkt door nauwkeurige dosiscontrole en monitoring. Aangezien dehydratatie het risico op het ontstaan van lactaatacidose verhoogt, worden patiënten aanbevolen tijdelijk te stoppen met metformine en contact op te nemen met hun arts bij ernstige diarree, braken of koorts, blootstelling aan hitte of verminderde vochtinname.

Gynaeco-obstetrie

- **Crèmes met een hoge dosis oestradiol** (geen specialiteit in België): Europese herzieningsprocedure
Het PRAC heeft de herbeoordeling afgerond van crèmes met een hoge dosis oestradiol aan 100 mcg/g (0,01 % in gewicht). Deze producten worden in sommige Europese landen gebruikt voor de behandeling van vaginale atrofie bij vrouwen na de menopauze. De gegevens tonen aan dat de spiegels van oestradiol in het bloed hoger waren bij postmenopauzale vrouwen die deze crèmes gebruiken in vergelijking met normale postmenopauzale spiegels. Het PRAC besloot dat de absorptie van oestradiol ernstige bijwerkingen zou kunnen veroorzaken, te vergelijken met deze die worden gezien bij een hormonale substitutiebehandeling. Wegens afwezigheid van veiligheidsgegevens op lange termijn voor crèmes met een hoge dosis oestradiol heeft het PRAC aanbevolen het gebruik ervan te beperken tot één enkele behandelingsperiode van maximum 4 weken. De SKP en bijsluiter van de betreffende geneesmiddelen worden hieraan aangepast, een waarschuwing over de maximale gebruiksduur zal worden vermeld op de buitenverpakkingen en de grootte van de tubes wordt beperkt tot 25 gram ([03.10.2019 – EMA](#)).
- **Prasteron (vaginaal)** (in België: ▼INTRAROSA®): nieuwe specialiteit
Prasteron of dehydro-epiandrosteron of DHEA, is een natuurlijke steroïde, precursor van testosteron en, in mindere mate, van oestradiol. INTRAROSA® is geïndiceerd voor de behandeling van vulvaire en vaginale atrofie bij postmenopauzale vrouwen met matige tot ernstige symptomen. De meest frequente bijwerkingen zijn vaginale afscheiding. Gezien de opspoorbare DHEA-gehalten in het bloed zijn systemische androgene en oestrogene effecten niet uit te sluiten (o.a. verhoogd risico van borst- en ovariumkanker, trombo-

embolisch risico). Prasteron heeft dezelfde contra-indicaties als de oestrogenen die in de menopauze worden gebruikt ([12.08.2019 – BCFI](#)).

Pijn en koorts

- **Opioïden:** Juryrapport van de consensusvergadering "Het rationeel gebruik van de opioïden bij chronische pijn"
Het juryrapport van de consensusvergadering "Het rationeel gebruik van de opioïden bij chronische pijn", die plaatsvond op 6 december 2018, werd gepubliceerd op de website van het RIZIV ([08.2019 - RIZIV](#)). Hierover werd een Flash VIG-news gepubliceerd op de website van het FAGG ([06.01.2020-FAGG](#)).
- **Tramadol** (BE: talloze specialiteiten): contra-indicatie in Japan bij kinderen jonger dan 12 jaar en bij kinderen jonger dan 18 jaar na amygdalectomie of adenoïdectomie
In Japan zijn geneesmiddelen op basis van tramadol voortaan gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 12 jaar vanwege een risico van ademhalingsdepressie. De injecteerbare vormen zijn bovendien gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 18 jaar na amygdalectomie of adenoïdectomie ([09.07.2019 - PMDA](#) en [09.07.2019 – PMDA](#)). Deze contra-indicaties zijn momenteel niet van toepassing in België.
- **Codeïne** (in België: talloze specialiteiten) en **dihydrocodeïne** (in België: PARACODINE®): contra-indicatie bij kinderen jonger dan 12 jaar en bij kinderen jonger dan 18 jaar na amygdalectomie of adenoïdectomie
In Japan zijn geneesmiddelen op basis van codeïne en dihydrocodeïne voortaan gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 12 jaar en bij kinderen jonger dan 18 jaar na amygdalectomie of adenoïdectomie vanwege een risico van ademhalingsdepressie ([09.07.2019 - PMDA](#)). In België zijn dezelfde contra-indicaties van toepassing voor codeïne; dihydrocodeïne (in België: PARACODINE®) is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar.
- **Paracetamol:** in Frankrijk, waarschuwingsboodschap over het risico van leverreacties toegevoegd op de geneesmiddelendoosjes
Verkeerd gebruik van paracetamol is de belangrijkste oorzaak van door geneesmiddelen veroorzaakte levertransplantatie in Frankrijk. Om de preventie van leverrisico's door overdosering van paracetamol te versterken, heeft het ANSM aan de betreffende vergunninghouders gevraagd waarschuwingsboodschappen te vermelden op de dozen van geneesmiddelen met paracetamol ([09.07.2019 - ANSM](#)).
- **Paracetamol:** gebruik tijdens de zwangerschap: effecten op de neuro-ontwikkeling en op het urogenitaal stelsel bij kinderen
In het kader van een farmacovigilantiesignaal betreffende de prenatale blootstelling aan paracetamol en de impact op de neuro-ontwikkeling en het urogenitaal stelsel bij het nageslacht, heeft het PRAC de bewijzen bestudeerd uit de literatuur, waaronder niet-klinische en epidemiologische studies, de opmerkingen van de VHB-houders en de analyse door het EMA van observationele studies. Het PRAC was van oordeel dat de beschikbare gegevens niet overtuigend waren. Toch moeten de SKP's en bijsluiters van geneesmiddelen met paracetamol worden bijgewerkt om de huidige stand van de wetenschappelijke kennis weer te geven ([12-15.03.2019 - PRAC](#)).

Osteoarticulaire aandoeningen

- **Febuxostat** (in België: ADENURIC® en generieken): verhoogd risico op cardiovasculair overlijden en het risico op overlijden door welke oorzaak ook, bij patiënten behandeld met febuxostat in de CARES-studie
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([27.06.2019 – FAGG](#) en [23.07.2019 – FAGG](#)).

- **Mefenesine** (BE: in ALGIPAN® balsem): intrekking van de vergunningen voor het in de handel brengen in Frankrijk
Vanwege de gemelde bijwerkingen bij behandelingen met mefenesine, voornamelijk gevallen van misbruik en verslaving met de Franse specialiteit DECONTRACTYL® 500 mg, tablet en gezien het gebrek aan gegevens over de doeltreffendheid van deze behandelingen, heeft het ANSM beslist de VHB's van de specialiteiten DECONTRACTYL® 500 mg, tablet en DECONTRACTYL® balsem in te trekken ([21.06.2019 – ANSM](#)).
- **Ketoprofen** (in België: FASTUM®): maatregelen om de risico's verbonden aan topische formulaties met ketoprofen te beperken
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ter herhaling van de aanbevelingen en maatregelen om het risico van fotosensibiliteit en fotoallergische reactie tot een minimum te beperken ([27.05.2019 – FAGG](#)).
- **Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen: ernstige infectieuze complicaties**
Naar aanleiding van meldingen van ernstige infectieuze complicaties met niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's), gebruikt bij koorts of pijn, heeft het Franse geneesmiddelenagentschap in juni 2018 aan de regionale centra voor farmacovigilantie van Tours en Marseille de opdracht gegeven voor een nationale bevraging over de twee NSAID's die het vaakst worden gebruikt bij deze indicaties, namelijk ibuprofen en ketoprofen. De analyse van de gevallen en de analyse van de gegevens uit de literatuur suggereren dat deze infecties, in het bijzonder met streptokokken, zouden kunnen verergerd worden door de inname van deze NSAID's. Uit de bevraging blijkt ook dat NSAID's nog steeds worden gebruikt bij varicella. Het ANSM herinnert eraan dat het gekend is dat NSAID's de oorzaak kunnen zijn van ernstige bacteriële huidcomplicaties (necrotiserende fasciitis) wanneer ze worden gebruikt tijdens varicella en dat ze in deze gevallen moeten worden vermeden ([18.04.2019 – ANSM](#) en [10.2019 - BCFI](#)). Naar aanleiding van dit Franse rapport heeft het PRAC beslist om het signaal van verergering van infecties bij patiënten behandeld met een NSAID verder te onderzoeken.
- **Ibuprofen IV** (in België: IBUPROFEN B.BRAUN®): nieuwe specialiteit
Het is de eerste specialiteit van ibuprofen die in België gecommercialiseerd is onder de vorm van een oplossing voor intraveneuze toediening. Ibuprofen IV heeft als indicatie de kortdurende symptomatische behandeling bij volwassenen van matige acute pijn, wanneer toediening via de intraveneuze toedieningsweg klinisch gerechtvaardigd is en andere toedieningswegen niet mogelijk zijn. De verwachte contra-indicaties, bijwerkingen en geneesmiddeleninteracties zijn deze van de NSAID's. Voorzichtigheid is vooral geboden bij ouderen en bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (dosisreductie); ibuprofen IV is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Er moet gelet worden op correcte hydratatie van de patiënt ([12.04.2019 – BCFI](#)).

Zenuwstelsel

- **Selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's): aanbevelingen bij gebruik bij jongvolwassenen**
BCFI heeft de aanbevelingen van extra voorzichtigheid uit de herziene NHG (Nederlands Huisartsen Genootschap)-standaarden "Depressie" en "Angst" bij het voorschrijven van SSRI's aan jongvolwassenen (18-25 jaar) aangehaald. Reden van de extra voorzichtigheid is het verhoogde risico van suïcidaal gedrag. Aanbevolen wordt om (1) het suïciderisico in te schatten alvorens een SSRI voor te schrijven, (2) de behandeling te starten aan de helft van de aanbevolen startdosis bij volwassenen en (3) te zorgen voor zorgvuldige monitoring, waaronder wekelijkse controles in de eerste maand na de start. Na de leeftijd van 25 jaar zouden antidepressiva dit risico niet meer verhogen ([09.2019 – BCFI](#)).
- **Antidepressiva: onttrekkingsverschijnselen**
Onttrekkingsverschijnselen bij het afbouwen van antidepressiva kunnen verkeerdelijk worden geïnterpreteerd als bewijs van hervat of onvoldoende therapierespons, met als resultaat dat het antidepressivum wordt heropgestart, de dosis wordt verhoogd of wordt

overgeschakeld naar een ander antidepressivum. Het BCFI raadt aan om trager af te bouwen als de patiënt te veel last heeft van onttrekkingsverschijnselen. Psychologische begeleiding kan de kans op slagen verhogen, maar de mogelijkheden daartoe zijn vaak beperkt. Het is ook belangrijk dat een arts bij de opstart van een antidepressivum de patiënt informeert over de problemen die kunnen optreden bij het verminderen en staken ([09.2019 – BCFI](#)).

- **Dantroleen** (in België: DANTRIUM® ▼): gebruik van een bij het product geleverd filtratieapparaat om het risico op reacties ter hoogte van de injectieplaats te verminderen
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([01.08.2019 – FAGG](#)).
- **Valproaat** ▲ : kennis van de risico's bij het gebruik tijdens de zwangerschap - Resultaten van de bevraging 2018 van het FAGG
Het FAGG heeft de resultaten gepubliceerd van een bevraging bij gebruiksters van valproaat om hun kennis over de risico's bij gebruik van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap na te gaan ([25.06.2019 - FAGG](#)). Op de [website van het FAGG](#) is educatief materiaal over de specialiteiten op basis van valproaat beschikbaar voor patiëntes en gezondheidszorgbeoefenaars.
- **Benzodiazepines en verwante geneesmiddelen**: impact van verpakkingsgrootte van benzodiazepines en verwante geneesmiddelen op het risico op misbruik en afhankelijkheid - Resultaten van twee bevestigingen van het FAGG
Het FAGG heeft de resultaten gepubliceerd van twee bevestigingen bij artsen en apothekers. De meeste respondenten vinden een kleine verpakking nuttig om het risico op misbruik en afhankelijkheid te beperken, vooral bij nieuwe en occasionele gebruikers ([25.06.2019 - FAGG](#)). Ter info: voor zolpidem zijn kleine verpakkingen van 10 tabletten beschikbaar (STILNOCT® en ZOLPIDEM SANDOZ®).
- **Modafinil** (in België: PROVIGIL®): potentieel risico op aangeboren misvormingen bij gebruik tijdens de zwangerschap
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([01.08.2019 – FAGG](#)).
- **Topiramaat** □ (in België: TOPAMAX® en generieken): uveïtis
Het PRAC heeft de beschikbare gegevens beoordeeld, waaronder ook gevallen van bilaterale uveïtis die optreedt kort na het starten van de behandeling met topiramaat, waarbij geen ziekte aanwezig was als confounder, en relatief snel verdwijnt na het stopzetten van topiramaat. Het PRAC heeft besloten dat er een mogelijk oorzakelijk verband bestaat tussen de inname van topiramaat en uveïtis. De SKP's en bijsluiters van geneesmiddelen met topiramaat moeten dan ook worden bijgewerkt met de vermelding van uveïtis als nieuwe bijwerking ([11-14.06.2019 – PRAC](#)).
- **Valproaat** ▲ (in België: DEPAKINE® ▼): risico op medicatiefouten als gevolg van verwarring tussen siroop en drank
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([05.2019 – FAGG](#)).
- **Serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) en selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's)**: aanhoudende seksuele disfunctie na stopzetting van het geneesmiddel
In het kader van een farmacovigilantiesignaal heeft het PRAC de beschikbare bewijselementen onderzocht, inclusief de gegevens uit EudraVigilance, de literatuur en de sociale media. Ook de analyses verstrekt door de VHB-houders van de betreffende geneesmiddelen werden onderzocht. Het PRAC kwam tot het besluit dat er een mogelijk oorzakelijk verband bestaat tussen de behandelingen met SNRI's of SSRI's en seksuele disfunctie. De SKP's en bijsluiters van deze antidepressiva moeten worden bijgewerkt zodat ze een waarschuwing bevatten over de seksuele disfunctie die kan blijven bestaan, zelfs na het stopzetten van deze geneesmiddelen ([13-16.05.2019 – PRAC](#)).

- **Sertraline** (in België: SERLAIN® en generieken): maculopathie
Het PRAC heeft de beschikbare gegevens geanalyseerd en heeft besloten dat maculopathie moet worden toegevoegd aan de lijst van bijwerkingen in de SKP en bijsluiters van geneesmiddelen met sertraline ([13-16.05.2019 – PRAC](#)).
- **Vortioxetine** (in België: ▼BRINTELLIX®): nieuwe specialiteit
Vortioxetine is een nieuw antidepressivum waarvan het "multimodale" werkingsmechanisme niet goed bekend is. Het zou de serotoninereceptoractiviteit moduleren en de serotoninetransporter inhiberen. Het zou ook de activiteit van andere neurotransmitters moduleren. Vortioxetine heeft een voornamelijk serotoninerge activiteit, wat het verwant maakt met de selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's). Het profiel van bijwerkingen van vortioxetine is vergelijkbaar met dit van de SSRI's. De meest voorkomende bijwerkingen zijn gastro-intestinale stoornissen (zeer frequent) en neuropsychische stoornissen. Er bestaat een risico van versterkte serotoninerge effecten bij gelijktijdige inname van onder andere SSRI's, triptanen of tramadol. De associatie met MAO-inhibitoren of selectieve MAO-A-inhibitoren is gecontra-indiceerd. Vortioxetine wordt voornamelijk afgebroken door CYP2D6. Bij gelijktijdige inname van CYP2D6-inhibitoren dient dosisvermindering te worden overwogen ([12.04.2019 – BCFI](#)).
- **Citalopram** (in België: CIPRAMIL® en generieken) en **escitalopram** (in België: SIPRALEXA® en generieken): interactie met fluconazol
Het PRAC heeft de bewijzen onderzocht betreffende de geneesmiddeleninteractie tussen citalopram of escitalopram en fluconazol, met inbegrip van bijkomende gegevens die werden verstrekt door Lundbeck. Het PRAC heeft vastgesteld dat het aantal gevallen laag was, rekening houdend met de aanzienlijke blootstelling aan citalopram of escitalopram. Toch heeft het PRAC erkend dat een update van de SKP's en bijsluiters van geneesmiddelen met citalopram en escitalopram gerechtvaardigd was, aangezien fluconazol een krachtige CYP2C19-remmer en een matige CYP3A4-remmer is en de twee iso-enzymen betrokken zijn bij het metabolisme van citalopram of escitalopram ([08-11.04.2019 – PRAC](#)).

Infecties

- **Ceftriaxon** (in België: ROCEPHINE® en generieken): herhaling van de toedieningswegen
In Frankrijk werden de gezondheidszorgbeoefenaars eraan herinnerd dat het EMA eind 2014 heeft beslist dat de subcutane toedieningsweg niet meer aangewezen was bij gebrek aan voldoende gegevens over doeltreffendheid. De toediening van specialiteiten op basis van ceftriaxon is beperkt tot de intraveneuze en intramusculaire weg. Ter herinnering: bij het gebruik van antibiotica via subcutane weg kunnen er bijwerkingen optreden, hoofdzakelijk reacties ter hoogte van de injectieplaats, van het type erytheem, rash, pijn, oedemen of in zeldzame gevallen necrosen ([14.11.2019 – ANSM](#)).
De beslissing van het EMA uit 2014 had geen gevolgen voor de VHB's van geneesmiddelen op basis van ceftriaxon in België, aangezien de subcutane weg reeds niet geïndiceerd was voor dit antibioticum.

Immuniteit

- **Alemtuzumab** (in België: LEMTRADA® ▼): beperking van het gebruik om veiligheidsredenen
Als gevolg van de melding van nieuwe (inclusief fatale) gevallen die verband houden met immuun- en cardiovasculaire reacties, werd in april 2019 begonnen met een Europese herzieningsprocedure van de baten-risicoverhouding. Er werden toen voorlopige risicobeperkende maatregelen opgesteld.
Tijdens de vergadering van november 2019 heeft het PRAC van het EMA **definitieve aanbevelingen** gegeven:
 - Beperking van het gebruik van LEMTRADA® bij volwassenen met zeer actieve recidiverende-remmitterende multipele sclerose ondanks een volledige en toereikende behandelingskuur met ten minste één ziektemodificerende therapie of als de ziekte zich snel ontwikkelt met ten minste twee of meer invaliderende relapsen in één jaar,

- en met een hersen-MRI met 1 of meer gadolinium-aankleurende laesies of een significante toename in T2-laesielast in vergelijking met een eerdere recente MRI.
- Introductie van nieuwe contra-indicaties bij patiënten met bepaalde cardiale, circulatoire of hemorragie-aandoeningen, en bij patiënten met auto-immuunziekten anders dan multipale sclerose.
- De invoering van nieuwe maatregelen om de bijwerkingen die kunnen optreden na een behandeling met LEMTRADA® te kunnen identificeren en snel te behandelen, zoals de verplichting om de behandeling alleen toe te dienen in een ziekenhuisomgeving met onmiddellijke toegang tot intensieve zorg en waar specialisten beschikbaar zijn die de ernstige bijwerkingen kunnen behandelen.
- Update van de "handleiding voor gezondheidszorgbeoefenaars" en de "handleiding voor de patiënt" om het risico van ernstige cardiale problemen die kunnen optreden kort na de infusie, en ook auto-immuunaandoeningen die meerdere maanden na de laatste dosis LEMTRADA® kunnen optreden, te beperken.

Deze nieuwe aanbevelingen vervangen dan ook de tijdelijke maatregelen die in april 2019 werden ingevoerd ([15.11.2019 – EMA](#)).

Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd om over deze aanbevelingen te communiceren ([01.2020 – DHPC](#)).

- **Tofacitinib** (in België: ▼XELJANZ®▼): voorzichtigheid bij patiënten met hoog risico op trombose

Het PRAC heeft de herbeoordeling van XELJANZ® afgerond. XELJANZ® is geïndiceerd voor de behandeling van reumatoïde artritis, artritis psoriatica en colitis ulcerosa. Het PRAC heeft besloten dat XELJANZ® met voorzichtigheid moet worden gebruikt bij patiënten met een hoog risico op trombose. Patiënten met een hoog risico op trombose zijn patiënten met antecedenten van hartinfarct, hartinsufficiëntie, kanker, erfelijke stollingsziekte, trombose, en ook patiënten die zijn behandeld met gecombineerde hormonale anticonceptie, hormonale substitutiebehandeling, patiënten die een zware operatie hebben ondergaan of immobiele patiënten. Voorschrijvers moeten ook rekening houden met andere factoren die het risico op trombose kunnen verhogen, zoals leeftijd, obesitas, diabetes, hypertensie en roken.

Bij patiënten ouder dan 65 jaar mag XELJANZ® alleen worden gebruikt bij gebrek aan een alternatieve behandeling.

Als onderhoudsbehandeling van colitis ulcerosa is de dosering van 10mg twee keer per dag niet aanbevolen bij patiënten met hoog risico, behalve bij gebrek aan een alternatieve behandeling.

De SKP en bijsluiter worden hieraan aangepast en trombosen worden vermeld als soms voorkomende bijwerking (ze kunnen voorkomen tussen 1 persoon op 100 en 1 persoon op 1000). De gids voor voorschrijvers en de patiëntenkaart worden bijgewerkt met advies om dit risico te beperken ([15.11.2019 – EMA](#)).

Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd om over deze aanbevelingen te communiceren ([02.2020 – DHPC](#)).

- **Vaccin tegen meningokokken B** (in België: ▼TRUMENBA®): nieuwe specialiteit

Dit vaccin tegen meningokokken van serogroep B mag vanaf de leeftijd van 10 jaar worden toegediend. De meest frequente bijwerkingen zijn: pijn, roodheid en zwelling op de injectieplaats, hoofdpijn, vermoeidheid, rillingen, diarree, misselijkheid, spier- en gewrichtspijn ([10.09.2019 – BCFI](#)).

- **Risankizumab** (in België: ▼SKYRIZI®): nieuwe specialiteit

Risankizumab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen interleukine 23. Het is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaquepsoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische therapie. De meest frequente bijwerkingen zijn hoofdpijn, vermoeidheid, reacties op de injectieplaats, infecties van de bovenste luchtwegen en dermatomycosen. Net als voor de andere biologische geneesmiddelen moeten patiënten geëvalueerd worden op tuberculose-infectie vóór het starten van de behandeling met risankizumab. Er zijn momenteel geen gegevens over de veiligheid van risankizumab op lange termijn ([12.08.2019 – BCFI](#)).

- **Fingolimod** (in België: ▼GILENYA®▼): [nieuwe contra-indicatie voor zwangere vrouwen en vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken](#)
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([08.2019 – FAGG](#)).
- **Vaccins tegen meningokokken A, C, W en Y** (in België: MENVEO® en NIMENRIX®): [analyse van de meldingen van bijwerkingen](#)
Het Nederlandse bijwerkingencentrum Lareb heeft 698 meldingen van bijwerkingen ontvangen na vaccinatie met NIMENRIX®. Vooral bekende, veel voorkomende bijwerkingen zijn gemeld. Dit zijn koorts, zwelling, pijn en roodheid op de prikplaats, vermoeidheid, hoofdpijn, flauwvallen, prikkelbaarheid en minder eetlust. Uit analyses van de meldingen blijkt dat ook opgezette en soms pijnlijke lymfklieren en koortsstuipen bijwerkingen zijn die kunnen optreden. Koortsstuipen zijn alleen gemeld bij de kinderen die de vaccinatie bij 14 maanden kregen. Ook het optreden van urticaria is mogelijk een bijwerking. Deze bijwerking is mogelijk gerelateerd aan een overgevoelighedsreactie. Deze bijwerkingen zijn wel te verwachten bij dit vaccin, maar staan nog niet expliciet in de SKP en de bijsluiter van deze vaccins ([10.07.2019 - Lareb](#)).
- **Tocilizumab** (in België: ROACTEMRA®▼): [zelden voorkomend risico op ernstige leverschade, waaronder acuut leverfalen met vereiste transplantatie](#)
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([26.06.2019 – FAGG](#)).
- **Secukinumab** (in België: COSENTYX®): [veralgemeende exfoliatieve dermatitis](#)
Het PRAC heeft de gegevens geëvalueerd uit EudraVigilance, de literatuur en de cumulatieve review geleverd door de VHB-houder. Er is volgens het PRAC een mogelijk oorzakelijk verband tussen de behandeling met secukinumab en het optreden van een exfoliatieve dermatitis. De SKP's en bijsluiters van COSENTYX® moeten dan ook worden geüpdatet met de vermelding van deze bijwerking ([11-14.06.2019 – PRAC](#)).
- **Humane cytomegalovirus immunoglobulinen** (in België: MEGALOTECT®): [nieuwe specialiteit](#)
MEGALOTECT® heeft als indicatie de profylaxe van klinische manifestaties van cytomegalovirusinfectie bij patiënten die een immunosuppressieve therapie ondergaan, vooral bij ontvangers van een transplantaat. De intraveneuze toediening van immunoglobulines houdt een risico in van trombo-embolie, acute nierinsufficiëntie, hemolytische anemie, aseptisch meningitisyndroom en overgevoelighedsreactie ([12.05.2019 – BCFI](#)).
- **Doxylamine + pyridoxine** (in België: NAVALIT®): [nieuwe specialiteit](#)
NAVALIT® is een nieuwe combinatie op basis van doxylamine (H1-antihistaminicum) en van pyridoxine (vitamine B6). Het is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van misselijkheid en braken tijdens zwangerschap bij volwassenen die niet reageren op conservatieve behandeling. Navalit® heeft niet de indicatie "hyperemesis gravidarum". De bijwerkingen, contra-indicaties, voorzorgen bij gebruik en interacties van Navalit® zijn vooral te wijten aan het sedatieve en anticholinerge effect van doxylamine ([12.05.2019 – BCFI](#)).
- **Vaccins:** [vaccinveiligheid - aantal meldingen van bijwerkingen na vaccinatie van kinderen of adolescenten blijft laag](#)

Het FAGG heeft een Flash VIG-news gepubliceerd van de bijwerkingen gemeld in het kader van pediatrie vaccinaties ([30.04.2019 – FAGG](#)). Dit gebeurde ter gelegenheid van de [Europese Vaccinatieweek](#).

Antitumorale geneesmiddelen

- **Methotrexaat** ▲: aanbevelingen ter voorkoming van mogelijk levensgevaarlijke doseringsfouten bij het gebruik van methotrexaat voor inflammatoire ziekten
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([08.10.2019 – FAGG](#)).
- **Ifosfamide in oplossing** (geen specialiteit in België): hoger risico van encefalopathie met de vorm in oplossing
Volgens een farmacovigilantiestudie uitgevoerd op verzoek van het Franse agentschap ANSM, blijkt dat het risico van encefalopathie bij ifosfamide groter is bij de specialiteit in oplossing (in Frankrijk: IFOSFAMIDE EG®) in vergelijking met de specialiteit in poeder (in Frankrijk en in België: HOLOXAN®) ([01.10.2019 – ANSM](#)).
- **Venetoclax** ▲ (in België: ▼VENCLYXTO®): veiligheidssignaal uit een klinische proef
Het Franse agentschap ANSM werd op de hoogte gebracht van een veiligheidssignaal uit een klinische studie waarbij venetoclax voor de behandeling van multipel myeloom werd geëvalueerd. De resultaten van een tussentijdse analyse van deze studie hebben een hoger aandeel aan overlijdens aangetoond die mogelijk te maken hebben met infecties bij patiënten die venetoclax nemen ten opzichte van de placebogroep. De opname van nieuwe patiënten in alle klinische proeven met venetoclax met de indicatie multipel myeloom werd dan ook opgeschort. Het ANSM herinnert eraan dat de specialiteit VENCLYXTO® niet is goedgekeurd voor de behandeling van multipel myeloom ([01.10.2019 – ANSM](#)).
- **Blinatumomab** (in België: ▼BLINCYTO® ▼): uitleg over premedicatie met dexamethason bij pediatrie patiënten
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([09.2019 – FAGG](#)).
- **Inotuzumab ozogamicine** (in België: ▼BESPONSA®): nieuwe specialiteit
Inotuzumab ozogamicine is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam gericht tegen CD22, gekoppeld aan een cytotoxisch antibioticum. Het wordt gebruikt in monotherapie voor de behandeling van gerecidiveerde of refractaire precursor-B-cel acute lymfoblastische leukemie (ALL) bij volwassenen. Inotuzumab ozogamicine kan hematologische toxiciteit, gastro-intestinale stoornissen en infusiegerelateerde reacties uitlokken. Andere frequente bijwerkingen zijn hoofdpijn, infecties, stijging van de leverenzymen, veno-occlusieve leverziekte en bloedingen, onder meer ter hoogte van het centrale zenuwstelsel en het spijsverteringsstelsel. Bovendien kan inotuzumab ozogamicine het QT-interval verlengen ([12.08.2019 – BCFI](#)).
- **Remmers van de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) voor systemische toediening** ▲: arteriële dissecties en aneurysma's
Het PRAC heeft de gegevens van EudraVigilance geanalyseerd en heeft de VHB-houders van de betreffende geneesmiddelen geraadpleegd. Het PRAC kwam tot het besluit dat de SKP en bijsluiter van de VEGF-remmers voor systemische toediening moeten worden bijgewerkt met vermelding van deze bijwerking en toevoeging van een waarschuwing. Het gebruik van VEGF-remmers bij patiënten die al dan niet aan hypertensie lijden, kan de vorming van aneurysma's en/of arteriële dissecties bevorderen. Voordat met de behandeling wordt begonnen, moet dit risico zorgvuldig in overweging worden genomen bij patiënten met risicofactoren zoals hypertensie of antecedenten van aneurysma's ([08-11.07.2019 - PRAC](#)).
- **Daratumumab** (in België: ▼DARZALEX® ▼): risico op reactivatie van het hepatitis B-virus

Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([21.06.2019 – FAGG](#)).

- **Gemtuzumab ozogamicine** (in België: ▼MYLOTARG®): **nieuwe specialiteit**
MYLOTARG® is een nieuw monoklonaal antilichaam, gekoppeld aan een cytotoxisch middel, dat in de oncologie gebruikt wordt voor de behandeling van acute myeloïde leukemie. De meest frequente bijwerkingen zijn vooral deze van de antitumorale geneesmiddelen: infecties, maagdarfstoornissen, vermoeidheid, stomatitis, hoofdpijn (> 30 %). Bloedingen kunnen optreden. Gezien het risico van leveraantasting is regelmatige controle van het bloedbeeld (leverenzymen, bilirubine) en klinische opvolging (icterus, hepatomegalie, ascites) aanbevolen ([13.06.2019 – BCFI](#)).
- **Tisagenlecleucel** (in België: ▼KYMRIAH®): **nieuwe specialiteit**
KYMRIAH® is de eerste op de Belgische markt beschikbare specialiteit die genetisch gemodificeerde autologe T-lymfocyten (CAR-T cells) bevat voor immunotherapie van bepaalde hematologische kankers. Het mag uitsluitend in gekwalificeerde centra worden toegediend en vereist nauwgezette controle gedurende 5 weken na de toediening. KYMRIAH® heeft als indicatie de behandeling van B-cel acute lymfoblastaire leukemie bij kinderen en jongvolwassenen en de behandeling van diffuus grootcellig B-cellymfoom bij volwassenen. Een cytokine release syndroom is de meest frequente bijwerking, dat gewoonlijk vroegtijdig optreedt (binnen de 10 dagen). Koorts is een symptoom dat systematisch opgespoord moet worden. Neurologische bijwerkingen, die soms levensbedreigend kunnen zijn, treden frequent op: verwardheid, convulsies, afasie, encefalopathie. Zij treden doorgaans binnen de 8 weken na de toediening van de behandeling op. De andere meest frequente bijwerkingen zijn deze van de antitumorale geneesmiddelen ([13.06.2019 – BCFI](#)).
- **Temozolomide** ▲ (in België: TEMODAL®): **DRESS**
Op basis van de gegevens uit EudraVigilance en de literatuur, en aangezien geweten is dat temozolomide ernstige huidreacties kan veroorzaken, heeft het PRAC besloten dat DRESS (geneesmiddelenrash met eosinofilie en systemische symptomen) moet worden vermeld als mogelijke bijwerking ([11-14.06.2019 – PRAC](#)).
- **Abemaciclib** ▲ (in België: ▼VERZENIOS®): **nieuwe specialiteit**
Abemaciclib is een antitumoraal middel, een proteïne-kinase-inhibitor voor oraal gebruik, voorgesteld voor de behandeling van gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, alleen of in combinatie met hormoontherapie. De bijwerkingen zijn voornamelijk deze van de antitumorale middelen: gastro-intestinale stoornissen, verminderde eetlust, vermoeidheid, neutropenie, infecties. Trombo-embolieën kunnen optreden, evenals verhoogde traansecretie, smaakstoornissen, duizeligheid, stijging van de leverenzymen. Abemaciclib is een substraat van CYP3A4 en een inhibitor van P-gp; farmacokinetische interacties zijn dan ook mogelijk ([12.05.2019 – BCFI](#)).
- **Durvalumab** (in België: ▼IMFINZI®): **nieuwe specialiteit**
Durvalumab is een monoklonaal antilichaam dat gebruikt wordt als antitumoraal middel voor de behandeling van niet-kleincellige longkanker. De bijwerkingen zijn voornamelijk deze van de monoklonale antilichamen: koorts, immuungemedieerde reacties: pneumonitis, hepatitis, colitis, endocriene aandoeningen (in het bijzonder schildklierproblemen), nefritis, huiduitslag. Dysfonie, nachtelijk zweten, spierpijn, perifeer oedeem, dysurie, stijging van de leverenzymen en van het serumcreatinine worden frequent beschreven ([12.05.2019 – BCFI](#)).
- **Liposomaal irinotecan** ▲ (in België: ONIVYDE®): **nieuwe specialiteit**
ONIVYDE® wordt voorgesteld als behandeling van progressieve pancreaskanker. De voornaamste bijwerkingen zijn vermoeidheid, neutropenie, diarree en braken. Irinotecan is een substraat van CYP3A4 ([12.05.2019 – BCFI](#)).
- **Lapatinib** (in België: TYVERB®): **belangrijke wijziging in de samenvatting van de productkenmerken (SKP)**

Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([05.2019 – FAGG](#)).

- **Olaratumab** (in België: ▼LARTRUVO®): herroeping van de Europese vergunning voor het in de handel brengen omwille van een gebrek aan therapeutische doeltreffendheid
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([07.05.2019 – FAGG](#)).
- **Nivolumab** (in België: ▼OPDIVO® ▼): hypoparathyroïdie
Het PRAC heeft de gegevens onderzocht van het cumulatieve onderzoek geleverd door de VHB-houder van OPDIVO®. Het PRAC is tot het besluit gekomen dat hypoparathyroïdie een nieuwe mogelijke bijwerking is en dat de gezondheidszorgbeoefenaars op de hoogte moeten worden gebracht van het mogelijke risico van hypocalcemie en andere symptomen van een hypoparathyroïdie die geassocieerd zijn met het gebruik van nivolumab. De samenvatting van de productkenmerken (SKP) en bijsluiter van de geneesmiddelen moeten hieraan worden aangepast ([12-15.03.2019 – PRAC](#)).

Dermatologie

- **Zilversulfadiazine** (in België: FLAMMAZINE®, SULFASIL® en in de combinatie FLAMMACERIUM®): niet gebruiken op andere wonden dan brandwonden, en het gebruik beperken tot volwassenen en kinderen ouder dan 2 maanden
Het Franse agentschap ANSM heeft de baten-risicoverhouding van de crème op basis van zilversulfadiazine herzien en de besluiten medegedeeld. Het gebruik ervan is namelijk beperkt tot volwassenen en kinderen ouder dan 2 maanden, ter preventie en behandeling van infecties bij de verzorging van brandwonden vanaf de tweede graad. Er bestaan ook contra-indicaties tijdens de zwangerschap en bij borstvoeding ([03.10.2019 – ANSM](#)).

Oftalmologie

- **Ranibizumab** ▲ (in België: LUCENTIS® ▼): zuigerstang op voorgevulde spuit te stroef
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([06.11.2019 – FAGG](#)).
- **Idebenon** (in België: ▼RAXONE®): nieuwe specialiteit
Idebenon is een antioxidant met als indicatie verminderd gezichtsvermogen bij hereditaire opticusneuropathie van Leber (HONL). De voornaamste bijwerkingen zijn: rhinofaryngitis, hoest, diarree en rugpijn ([10.10.2019 – BCFI](#)).
- **Fluoresceïne + oxybuprocaine** ▲ (in België: ▼COMBIFLURE®): nieuwe specialiteit
COMBIFLURE® is een geneesmiddel voor diagnostisch gebruik bij de meting van de intraoculaire druk en bij het onderzoek van corneabeschadiging. Oogirritatie en een gevoel van vreemd voorwerp in het oog zijn frequente bijwerkingen. ([10.09.2019 – BCFI](#)).

Anesthesie

- **Suxamethonium** (in België: CELOCURINE®): nieuwe contra-indicaties in Japan
Het Japanse agentschap heeft beslist om geneesmiddelen op basis van suxamethonium te contra-indiceren bij patiënten na de acute fase van ernstige brandwonden, na de acute fase van grote pletwonden of bij patiënten met tetraplegie ([17.07.2019 – PMDA](#)).
- **Propofol** (in België: DIPRIVAN® en generieken): priapisme
Het Canadese agentschap Health Canada heeft de gegevens geanalyseerd van wetenschappelijke en medische documenten, meldingen van bijwerkingen in en buiten Canada en ook de kennis die werd verworven over het gebruik van deze geneesmiddelen in Canada en het buitenland. Bij onderzoek van deze gegevens is gebleken dat er een verband zou kunnen zijn tussen producten op basis van propofol en het risico op

priapisme. Health Canada heeft dan ook gevraagd de SKP van de geneesmiddelen op basis van propofol bij te werken ([12.07.2019 – Health Canada](#)).

Diverse geneesmiddelen

- **Parenterale voedingsproducten:** bescherming tegen licht vereist om het risico op ernstige bijwerkingen bij premature pasgeborenen te verlagen
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([09.2019 – FAGG](#)).
 - **Elosulfase alfa** (in België: ▼ **VIMIZIM®** ▼): nieuwe specialiteit
VIMIZIM® is een nieuwe specialiteit met als indicatie mucopolysacharidose type IV A, een erfelijke metabole ziekte. De voornaamste gerapporteerde bijwerkingen zijn infusiereacties, maagdarfstoornissen, hoofdpijn, koorts, dyspneu. Ernstige overgevoeligheidsreacties zijn mogelijk ([13.06.2019 – BCFI](#)).
 - **TRAUMEEL® oplossing voor injectie:** nieuwe homeopathische specialiteit
TRAUMEEL® oplossing voor injectie is een homeopathisch geneesmiddel met als indicatie traumatische letsels en acute of chronische ontsteking van het bewegingsapparaat. Overgevoeligheidsreacties werden gemeld ([13.06.2019 – BCFI](#)).
-

Andere

- **Aloë vera** : hepatotoxiciteit
Volgens Health Canada hielden gevallen van hepatotoxiciteit mogelijk verband met het gebruik van producten op basis van aloë vera die oraal werden gebruikt als laxeermiddel of om gewicht te verliezen. Deze gevallen deden zich voor in Canada en elders. De verstrekte informatie in de gemelde gevallen in Canada was niet voldoende om adequaat het oorzakelijk verband tussen hepatotoxiciteit en het product met aloë vera te evalueren ([07.2019 – Health Canada](#)).

VIG-news

Voor al uw vragen en suggesties: adversedrugreactions@fagg.be
Als u deze nieuwsbrief niet meer wilt ontvangen, stuurt u gewoon een e-mail 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.

α-HBDH : alfa hydroxybutyraat dehydrogenase
ADR: Adverse Drug Reaction
ALL: acute lymfoblastische leukemie
ALT: alanine-aminotransferase
ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (bevoegde geneesmiddelenautoriteit van Frankrijk)
ART: antiretrovirale therapie
AST : aspartaat-aminotransferase
aTTP: verworven trombotische trombocytopenische purpura
BCFI: Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie, vzw
BE: gecommmercialiseerd in België
CK-MB: creatinekinase muscle-brain
CPK: creatine fosfokinase
CYP: Cytochroom P450
DHEA: dehydro-epiandrosteron
DHPC: Direct Healthcare Professional Communication (rechtstreekse mededeling aan gezondheidszorgbeoefenaars)
DOAC: direct werkende orale anticoagulant
DPP: Dipeptidyl-peptidase
DRESS: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
eGFR: estimated glomerular filtration rate
EMA: European Medicines Agency (Europees Geneesmiddelenbureau)
FAGG: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
FDA : Food and Drug Administration van de Verenigde Staten
GLDH: glutamaat dehydrogenase
GLP: glucagon-like peptide
Hiv: humane immunodeficiëntievirus
HONL: hereditaire opticusneuropathie van Leber
IV: intraveneus
Lareb: Nederlands bijwerkingencentrum
LDH: lactaatdehydrogenase
MAO: monoamine oxidase
NAD(H): dihydronicotinamide-adenine dinucleotide
NADP(H): dihydronicotinamide-adenine dinucleotidofosfaat
NDMA: N-nitrosodimethylamine
NHG: Nederlands Huisartsen Genootschap
NSAID's: non steroidal anti-inflammatoire drugs (niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen)
P-gp : Glycoproteïne P
PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (bevoegde geneesmiddelenautoriteit van Japan)
PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
RIZIV: Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering
SKP: Samenvatting van de Kenmerken van het Product
SGLT: Sodium/glucose cotransporter
SSRI: Selectieve Serotonine Reuptake Inhibitoren
SNRI: Serotonine- en Noradrenaline Reuptake Inhibitoren
TAVR: Transcatheter Aortic Valve Replacement
TdP: torsade de pointes
VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor (vasculaire endotheliale groeifactor)
VHB: Vergunning voor het in de handel brengen
▼: "black triangle drug" (= geneesmiddel dat een nieuw actief bestanddeel bevat of nieuw biologisch geneesmiddel, waarvoor een specifieke aandacht wordt gevraagd met betrekking tot de bijwerkingen. Dit symbool ▼ wordt vermeld gedurende de eerste drie jaar na commercialisering van het geneesmiddel.)