

Geneesmiddelenbewaking

Actieve geneesmiddelenbewaking

Coronavirus en de strijd onder leiding van het FAGG

Vanaf het begin van de coronaviruspandemie heeft het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) aandacht besteed aan het gebruik van geneesmiddelen die worden aanbevolen voor de zorg van COVID-19-patiënten, en in het bijzonder aan het [veiligheidsprofiel](#). Het FAGG heeft in dit verband verschillende aanbevelingen en [waarschuwingen](#) geformuleerd voor patiënten en zorgverleners. U vindt alle [mededelingen van het FAGG over de maatregelen die in het kader van COVID-19 zijn genomen](#) op de startpagina van de website van het FAGG.

De experts in geneesmiddelenbewaking van het FAGG boden Sciensano ook ondersteuning op het gebied van de veiligheid van de aanbevolen behandelingen. Bovendien bezorgden ze tussen april 2020 en juli 2020 wekelijks aan de contactpunten voor geneesmiddelenbewaking van Belgische ziekenhuizen een rapport met bijwerkingen die werden waargenomen in de Europese databank (EudraVigilance) voor COVID-19-behandelingen.

De kennis over het nieuwe coronavirus groeit snel, vooral over mogelijke interacties met geneesmiddelen die patiënten zouden kunnen nemen als deel van de COVID-19 behandeling. Informatie uit meldingen van patiënten en gezondheidszorgbeoefenaars, die [tijdens de pandemie bijwerkingen kunnen blijven melden](#), is belangrijk en zal de kennis aanvullen die momenteel wordt verzameld door klinische proeven, wetenschappelijke literatuur en analyse van de Europese databank. Dit maakt het mogelijk om aanbevelingen te formuleren over het veilig gebruik van geneesmiddelen naarmate de pandemie evolueert.


Bevraging over het gebruik van benzodiazepines en aanverwante middelen bij slaapstoornissen

De bevraging over het gebruik van benzodiazepines en aanverwante middelen in België in het kader van slaapstoornissen, werd op 19 februari 2020 gelanceerd met een looptijd van initieel een maand. Gezien de beperkte respons tijdens de eerste maand en de context van de COVID-19 pandemie, besloot het FAGG de bevraging met twee maanden te verlengen waardoor ze pas op 19 mei 2020 werd afgesloten.

Over een periode van drie maanden hebben 550 patiënten die benzodiazepines of aanverwante middelen voor slaapstoornissen gebruiken, de bevraging beantwoord. Er wordt momenteel gewerkt aan het rapport en de resultaten worden de komende maanden bekendgemaakt.

Het FAGG dankt de Algemene Pharmaceutische Bond (APB), de Vereniging der Coöperatieve Apotheken van België (OPHACO), het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI), de mutualiteiten en de patiëntenverenigingen voor hun hulp bij het verspreiden van de bevraging en ook de patiënten en gezondheidszorgbeoefenaars voor hun samenwerking.

Andere informatie

In de VIG-news zijn **"no switch"-geneesmiddelen** aangeduid met het symbool . Een geneesmiddel kan om verschillende redenen als "no switch" worden ingedeeld. De redenen voor deze indeling zijn opgenomen in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium van het BCFI.

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

Voor al uw vragen en suggesties, aarzel niet om het FAGG te contacteren via ADR@fagg.be.

Geneesmiddelenbewaking

Actieve geneesmiddelenbewaking

Selectie van recente berichten in het kader van de geneesmiddelenbewaking

Index/Inhoudsopgave

Cardiovasculair stelsel

- **Thiazidediuretica** (BE: **chloortalidon** - HYGROTON®, en in combinatie met antihypertensiva, **indapamide** - FLUDEX® en INDAPAMIDE EG®, en in combinatie met antihypertensiva, **hydrochloorthiazide** - in combinatie met antihypertensiva): choroïdale effusie
 - **Olmesartan** (BE: BELSAR®, OLMETEC® en generieken, en in combinatie met antihypertensiva): interstitiële pneumonie
 - **Argipressine** (BE: REVERPLEG®): nieuwe specialiteit
 - **Amlodipine** (BE: AMLOR® en generieken, en in combinaties): epistaxis
-

Bloed en stolling

- **Rivaroxaban** 2,5 mg (BE: ▼XARELTO® ▼) bij secundaire cardiovasculaire preventie
 - **Emicizumab** (BE: ▼HEMLIBRA® ▼): nieuwe specialiteit
 - **Dabigatran** (BE: PRADAXA® ▼): preventie van oesofagitis bij gebruik
 - **Damoctocog alfa pegol** (BE: ▼JIVI®) en **nonacog beta pegol** (BE: ▼REFIXIA®): nieuwe specialiteiten
-

Gastro-intestinaal stelsel

- **Ranitidine** (BE: ZANTAC®, RANITIDINE EG®, RANITIDINE MYLAN® en RANITIDINE SANDOZ®): schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen (VHB's)
 - **Budesonide** (BE: JORVEZA® ▼): nieuwe specialiteit
-

Ademhalingsstelsel

- Monoklonale antilichamen gebruikt bij astma (BE: **reslizumab** - ▼CINQAERO®, **benralizumab** - ▼FASENRA®, **mepolizumab** - ▼NUCALA®, **omalizumab** - XOLAIR®): bijwerkingen
 - Geneesmiddelen tegen hoest en verkoudheid: vereenvoudigde samenstelling sinds januari 2020
-

Hormonaal stelsel

- **Thiamazol** (BE: STRUMAZOL®): vasculitis
 - **Insuline**: cutane amyloidose
 - **Ulipristalacetaat** (BE: ESMYA®): schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen (VHB)
 - **Cyproteronacetaat** (BE: ANDROCUR®): gebruiksbeperkingen omwille van het risico op meningioma
 - **Hydrocortison** (BE: SOLU-CORTEF®): nieuwe formule van SOLU-CORTEF® Act-O-Vial zonder benzylalcohol (beschikbaar vanaf 01.05.2020)
 - **Metformine** (BE: GLUCOPHAGE®, METFORMAX® en generieken, en in verschillende combinaties, met glifozine of gliptine): er zijn sporen van een nitrosamineonzuiverheid gedetecteerd
 - Glifozinen of SGLT2-remmers (BE: **canaglifozine**: INVOKANA®, **dapaglifozine**: FORXIGA® ▼, **empaglifozine**: JARDIANCE®, **ertuglifozin**: ▼STEGLATRO®): nieuwe informatie over diabetische ketoacidose bij chirurgische patiënten
-

Gynaeco-obstetrie

- **IZZYRING®** en **RINGAFEMA®**: meldingen van breken van vaginale ringen
 - **Estradiol**: teelbalkanker
-

Urogenitaal stelsel

- **Desfesoterodine** (BE: TOVEDESO®): nieuwe specialiteit
-

Pijn en koorts

- Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen(NSAID's) die worden gebruikt voor koorts of pijn (**ibuprofen**, **ketoprofen**): risico op verergering van infecties
- Pijnstillers en antipyretica: goed gebruik van deze geneesmiddelen
- Opioïden: misbruik van opioïde pijnstillers - voor een rationeel gebruik van opioïden

- **Ibuprofen** en **vaste-dosiscombinaties**: signaal van acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)

Osteo-articulaire aandoeningen

- **Allopurinol** (BE: ZYLORIC® en generieken): aseptische meningitis

Zenuwstelsel

- **Paroxetine** (BE: SEROXAT® en generieken): microscopische colitis
- **Perampanel** (BE: FYCOMPA®): hepatotoxiciteit en interactie met anticonceptie
- **Valproaat** (BE: ▼DEPAKINE® ▼): blootstelling van zwangere vrouwen
- **Cariprazine** (BE: ▼REAGILA®): nieuwe specialiteit
- **Clozapine** (BE: LEPONEX® en generieken): risico op ernstige obstipatie met gastro-intestinale complicaties
- **Levodopa** (BE: STALEVO® en generieken): dopamine dysregulatie syndroom
- **Melatonine** (BE: MELATONIN PHARMA NORD®): nieuwe specialiteit
- **Gabapentine** (BE: NEURONTIN® en generieken) en **pregabalin** (BE: LYRICA® en generieken): ernstige ademhalingsproblemen
- **Lavandula angustifolia** (BE: LASEAXAN®): nieuwe specialiteit
- **Bevraging van het FAGG onder Franstalige universiteitsstudenten over het gebruik van stimulerende geneesmiddelen**
- **Methylfenidaat** (BE: RILATINE® ▼, CONCERTA® ▼, ▼MEDIKINET® ▼, EQUAZYM® ▼ en generieken): informatie update in Japan
- **Lithium** (BE: CAMCOLIT®): signaal van medicamenteuze lichenoïde erupties

Infecties




- **Aciclovir voor oraal en injecteerbaar gebruik** (BE: ZOVIRAX® en generieken) en **valaciclovir** (BE: ZELITREX® en generieken): tubulo-interstitiële nefritis
- **Flucloxacilline** (BE: FLOXAPEN® en STAPHYCID®): slokdarmklachten
- **Zidovudine** (BE: RETROVIR®): nieuwe presentatie om doseerfouten bij pasgeborenen te voorkomen
- **Brivudine** (BE: ZERPEX® ▼ en ZONAVIR® ▼): mogelijk dodelijke interactie met fluoropyrimidines
- **Doravirine** (BE: ▼PIFELTRO®) en **doravirine + lamivudine + tenofoviridisoproxil** (BE: ▼DELSTRIGO®): nieuwe specialiteit
- **Isavuconazol** (BE: ▼CRESEMBA®): nieuwe specialiteit
- **Letermovir** (BE: ▼PREVYMIS®): nieuwe specialiteit
- **Anidulafungine** (BE: ECALTA®): de oplossing voor infusie mag niet meer in de vriezer worden bewaard
- **Dolutegravir + lamivudine** (BE: ▼DOVATO®): nieuwe specialiteit
- **Antibiotica**: Belgische antibioticagids 2019 van BAPCO

Immuniteit

- **Vaccins tegen rotavirus** (BE: ROTARIX® en ROTATEQ®): hetzelfde vaccin voor het hele vaccinatieschema
- **Ustekinumab** (BE: STELARA®): nieuwe indicatie
- **Tildrakizumab** (BE: ▼ILUMETRI®): nieuwe specialiteit
- **Etanercept** (BE: ▼BENEPALI® ▼, ENBREL® ▼, ▼ERELZI® ▼): hoofdpijn
- **Mycofenolaat** (BE: CELLCEPT® ▼, MYFORTIC® ▼ en generieken): in Frankrijk blijft het gebruik ervan tijdens de zwangerschap behouden, ondanks de contra-indicatie
- **Golimumab** (BE: SIMPONI®): verergering van symptomen van dermatomyositis
- **Bilastine** (BE: BELLOZAL® en ILEXEL®): shock en anafylaxie
- **Teriflunomide** (BE: AUBAGIO® ▼): psoriasis

Antitumorale geneesmiddelen



- **Abirateron** (BE: ZYTIGA®): hypoglykemie
- **Binimetinib** (BE: ▼MEKTOVI®) en **encorafenib** (BE: ▼BRAFTOVI®): nieuwe specialiteiten
- **Busulfan** (BE: BUSILVEX® en MYLERAN®): nieuwe interactie
- **Durvalumab** (BE: ▼IMFINZI®): myasthenia gravis
- **Idelalisib** (BE: ZYDELIG®): geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
- **Ifosfamide in oplossing** (geen specialiteit in België): hoger risico op encefalopathie met de vorm in oplossing

- **5-fluorouracil**  (BE: FLURACEDYL® en FLUOROURACIL ACCORD HEALTHCARE®) en **capecitabine**  (BE: XELODA® en generieken): aanbevelingen bij deficiëntie van dihydropyrimidine-dehydrogenase (DPD)
- Immuuncheckpointremmers (BE: **atezolizumab** - ▼TECENTRIQ® , **cemiplimab** - niet op de markt in België, **durvalumab** - ▼IMFINZI®): tuberculose
- **Nivolumab** (BE: OPDIVO®): hemofagocytair lymfocytose
- **Liposomaal irinotecan** (BE: ONIVYDE®): risico op een medicatiefout door verandering in de uitdrukking van de sterkte en de dosisberekening
- **Ibrutinib** (BE: IMBRUVICA®): ischemische beroerte

Dermatologie

- **Corticosteroïden**: inbeslagname van illegale huidbleekmiddelen in Brussel

Oftalmologie

- **Aciclovir voor oftalmologisch gebruik** (BE: ACICLOVIR AGEPHA®): nieuwe specialiteit
- **Ranibizumab** (BE: LUCENTIS® ) : nieuwe indicaties
- **Ranibizumab** (BE: LUCENTIS® ) : zuigerstang op voorgevulde spuit 10 mg/ml te stroef

Neus-keel-oren

- **Pseudo-efedrine** (BE: VASOCEDINE PSEUDOEPHEDRINE®, en in verschillende combinaties, met een antihistaminicum of met paracetamol of met ibuprofen): ischemische opticusneuropathie
- **Orale vasoconstrictoren**: betere voorlichting van patiënten en apothekers over de risico's van vasoconstrictoren
- **Folcodine** (BE: PHOLCO-MEREPRINE MONO®): acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose

Anesthesie

- **Esketamine** (BE: VESIERRA®): nieuwe specialiteit

Diagnostica

- **Contrastmiddelen** : risico's op onmiddellijke overgevoelheidsreacties

Diverse geneesmiddelen

- **Naltrexon + bupropion** (BE: ▼MYSIMBA® ) : nieuwe specialiteit
- **Patisiran** (BE: ▼ONPATTRO® ) : nieuwe specialiteit
- **Mecasermine** (BE: ▼INCRELEX® ) : risico op goedaardige en kwaadaardige neoplasië

Farmacovigilantie

Actieve geneesmiddelenbewaking

Selectie van recente berichten in het kader van de geneesmiddelenbewaking

Cardiovasculair stelsel

- Thiazidediuretica: **chloortalidon** (in België: HYGROTON®), en in combinatie met antihypertensiva), **indapamide** (in België: FLUDEX® en INDAPAMIDE EG®, en in combinatie met antihypertensiva), **hydrochloorthiazide** (in België: in combinatie met antihypertensiva): choroïdale effusie
Het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) onderzocht de gegevens uit de EudraVigilance-databank en de wetenschappelijke literatuur over het risico van choroïdale effusie. Het PRAC concludeerde dat de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) en de bijsluiter van geneesmiddelen die een thiazide bevatten (alleen of in een vaste combinatie), moeten worden bijgewerkt. De bijsluiter van geneesmiddelen die een thiazidediureticum bevatten, moet ook worden bijgewerkt met vermelding van het risico van vochtophoping in de vasculaire laag van het oog ([09-12.03.2020 - PRAC](#)).
- **Olmesartan** (in België: BELSAR®, OLMETEC® en generieken, en in combinatie met antihypertensiva): interstitiële pneumonie
De Japanse bevoegde autoriteit Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) verzocht om een update van de SKP van geneesmiddelen met olmesartan om interstitiële pneumonie als mogelijke bijwerking op te nemen. In de afgelopen drie jaar heeft het PMDA 6 gevallen vastgesteld van interstitiële pneumonie geassocieerd met olmesartan, waaronder 2 gevallen waarin een oorzakelijk verband tussen het geneesmiddel en de gebeurtenis niet kon worden uitgesloten. Er werd één bijkomend geval geïdentificeerd voor de vaste combinatie van olmesartan + azelnidipine (niet op de markt in België) ([21.01.2020 - PMDA](#)).
- **Argipressine** (in België: REVERPLEG®): nieuwe specialiteit
REVERPLEG® is een nieuw geneesmiddel dat aangewezen is voor acute catecholamine-refractaire hypotensie na septische shock. De meest voorkomende bijwerkingen (1-10 %) zijn: aritmie, angina pectoris, myocardischemie, perifere vasoconstrictie, necrose, buikkrampen en darmischemie. Het antidiuretisch effect van argipressine kan waterintoxicatie veroorzaken. Het moet met voorzichtigheid worden gebruikt in elke situatie waarin een vochtverbelasting gevaarlijk kan zijn, onder meer bij hartfalen, epilepsie en astma. Bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die de diurese of de bloeddruk beïnvloeden, is voorzichtigheid geboden ([17.01.2020 - BCFI](#)).
- **Amlodipine** (in België: AMLOR® en generieken, en in combinaties): epistaxis
Het Nederlandse geneesmiddelenbewakingscentrum Lareb heeft acht meldingen ontvangen van epistaxis die verband houden met de inname van amlodipine. In de meeste gevallen begon het bloeden binnen enkele dagen na de start van amlodipine. Nadat de behandeling werd stopgezet, verdween de epistaxis. Tot op heden worden neusbloedingen niet vermeld als bijwerking in de SKP van amlodipine bevattende geneesmiddelen. De Amerikaanse SKP vermeldt het wel, net als de Nederlandse (en Belgische) SKP van geneesmiddelen op basis van nifedipine, een andere calciumantagonist - structureel verwant aan amlodipine ([03.12.2019 - Lareb](#)).

Bloed en stolling

- **Rivaroxaban 2,5 mg** (in België: ▼XARELTO®▼) bij **secundaire cardiovasculaire preventie**
Sinds april 2020 is rivaroxaban aan 2,5 mg in België op de markt. In verschillende Europese landen is deze vorm al enkele jaren geleden gecommercialiseerd met als indicatie de preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassenen na een acuut coronair syndroom (ACS) met verhoogde cardiale biomarkers. Deze indicatie werd door het Europees Geneesmiddelenbureau (European Medicines Agency, EMA) goedgekeurd op basis van de

ATLAS ACS 2-TIMI 51-studie, maar werd door de Food and Drug Administration (FDA) geweigerd. Naar aanleiding van de resultaten van de COMPASS-studie in 2017 is een nieuwe indicatie goedgekeurd door het EMA en de FDA: in combinatie met acetylsalicylzuur (ASA) is rivaroxaban 2,5 mg nu aangewezen voor de preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassenen met coronaire hartziekte of symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden en een hoog risico van ischemische voorvallen. Als gevolg van het op de markt brengen van rivaroxaban 2,5 mg in België, zijn beide indicaties in de nieuwe Belgische SKP opgenomen ([26.05.2020 - BCFI](#)).

- **Emicizumab** (in België: ▼HEMLIBRA®▼): **nieuwe specialiteit**
Emicizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat geactiveerde factor IX en factor X bindt ter compensatie van het tekort aan factor VIII bij hemofilie A. Het is aangewezen voor de profylactische behandeling van bloedingen bij patiënten met hemofilie A met remmers tegen factor VIII of ernstige hemofilie A zonder remmers tegen factor VIII. De belangrijkste bijwerkingen die tot nu toe zijn gekend, zijn reacties ter hoogte van de injectieplaats, hoofdpijn en gewrichtspijn. Bij gelijktijdige toediening van geactiveerde protrombinecomplexconcentraten of andere antihemorragica moet er aandacht zijn voor het optreden van trombotische microangiopathie of trombo-embolie. Biologische tests voor de intrinsieke bloedstolling worden beïnvloed door de inname van emicizumab en zijn daarom niet betrouwbaar tijdens een behandeling. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten effectieve anticonceptie krijgen tot zes maanden na het stoppen van emicizumab ([24.03.2020 - BCFI](#)).
- **Dabigatran** (in België: PRADAXA®▼): **preventie van oesofagitis bij gebruik**
Door geneesmiddelen veroorzaakte oesofagitis kan ontstaan door retentie van pillen in de slokdarm en direct contact met het slijmvlies. Oesofagitis is een gekende bijwerking van dabigatran. Dabigatran capsules bevatten dabigatran etexilaat (prodrug) pellets met een kern van tartaarzuur (= wijnsteen) dat lokale irritatie van de slokdarmwand kan veroorzaken. De SKP geeft aan dat de capsules met of zonder voedsel kunnen worden ingenomen en in hun geheel moeten worden doorgeslikt met een glas water om de verspreiding in de maag te vergemakkelijken. Patiënten moeten erop worden gewezen dat ze de capsules niet mogen openen, omdat dit het risico op bloedingen kan vergroten. Tussen 2013 en 2019 ontving Lareb 33 meldingen van slokdarmklachten. In sommige van deze meldingen blijkt dat de klachten ook optraden wanneer dabigatran met water werd ingenomen, zoals aangeraden. Het lijkt erop dat dit advies onvoldoende is om oesofagitis en gerelateerde klachten te voorkomen. De wetenschappelijke literatuur adviseert om dabigatran met veel water in te nemen en minstens dertig minuten te blijven rechtstaan of rechtop te zitten. De behandeling van dabigatran geïnduceerde oesofagitis bestaat uit tijdelijke stopzetting van dabigatran en toediening van een protonpompremmer. Na stopzetting van dabigatran verdwijnen de klachten gewoonlijk binnen 7 tot 10 dagen. Uit de wetenschappelijke literatuur bleek dat 92 % van de beschreven gevallen herstelde ([13.03.2020 - Lareb](#)).
- **Damoctocog alfa pegol** (in België: ▼JIVI®) en **nonacog beta pegol** (in België: ▼REFIXIA®): **nieuwe specialiteiten**
Damoctocog alfa pegol is een biosynthetisch analoog van de humane stollingsfactor VIII, met als indicatie de behandeling en de profylaxe van bloedingen bij patiënten van twaalf jaar en ouder met hemofilie A die al eerder werden behandeld. Nonacog beta pegol is een biosynthetisch analoog van de humane stollingsfactor IX, met als indicatie de behandeling en de profylaxe van bloedingen bij patiënten van twaalf jaar en ouder met hemofilie B. Overgevoeligheidsreacties en de vorming van factor VIII en IX-neutraliserende antilichamen (remmers) zijn bekende complicaties van de behandeling van hemofilie A en B. De meest frequente bijwerkingen van damoctocog alfa pegol zijn hoofdpijn, hoest en koorts. Voor nonacog beta pegol zijn dit misselijkheid, jeuk, vermoeidheid en reacties op de injectieplaats. Deze behandeling kan ook het risico op diffuse intravasale bloedstolling verhogen bij risicopatiënten ([12.11.2019 - BCFI](#)).

- **Ranitidine** (in België: ZANTAC®, RANITIDINE EG®, RANITIDINE MYLAN® en RANITIDINE SANDOZ®): schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen (VHB's)
Als voorzorgsmaatregel en in afwachting van verdere gegevens van de fabrikanten, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het EMA aanbevolen de verkoop van alle geneesmiddelen op basis van ranitidine in de Europese Unie (EU) te schorsen. Dit omwille van de geringe aanwezigheid van de onzuiverheid N-nitrosodimethylamine (NDMA). Onder de maatregel vallen ook de grondstoffen die de apotheker gebruikt voor magistrale bereidingen.
In september 2019 hadden deze bedrijven, bij wijze van voorzorgsmaatregel, de geneesmiddelen op basis van ranitidine al teruggeroepen of in quarantaine geplaatst nadat er NDMA in was ontdekt. ([07.05.2020 - FAGG](#)).
- **Budesonide** (in België: ▼JORVEZA®): nieuwe specialiteit
JORVEZA® is een nieuwe specialiteit van budesonide voor oraal gebruik voor de behandeling van eosinofiele oesofagitis bij volwassenen. De contra-indicaties, voorzorgen bij gebruik, bijwerkingen en interacties zijn die van de twee corticosteroiden.
Oesofageale candida-infectie in het bijzonder wordt zeer frequent waargenomen als bijwerking ([17.01.2020 - BCFI](#)).

Ademhalingsstelsel

- **Monoklonale antilichamen gebruikt bij astma** (in België: **reslizumab** - ▼CINQAERO®, **benralizumab** - ▼FASENRA®, **mepolizumab** - ▼NUCALA®, **omalizumab** -XOLAIR®): bijwerkingen
Het Nederlandse bijwerkingencentrum Lareb ontving 538 meldingen van bijwerkingen die verband hielden met de behandeling van astma met monoklonale antilichamen. De bijsluiter vermeldt hoofdpijn, keelontsteking en injectieplaatsreacties als meest voorkomende bijwerkingen van omalizumab, benralizumab en mepolizumab. Voor reslizumab zijn dit spierpijn, een verhoogde creatininekinase (een maat voor schade aan spierweefsel) en allergische reacties. Bij dupilumab staan injectieplaatsreacties in de bijsluiter als vaak voorkomende bijwerking bij astmapatiënten. Bij patiënten met atopisch eczeem zijn jeuk aan de ogen, bindvliesontsteking en ooglidontsteking veel voorkomende bijwerkingen van dupilumab. De meeste meldingen bij Lareb gaan over benauwdheid bij omalizumab en bindvliesontsteking bij dupilumab. Voor benralizumab, mepolizumab en reslizumab zijn hoofdpijn en benauwdheid de meest gemelde klachten. Er is op dit moment extra aandacht voor oogheelkundige bijwerkingen van dupilumab. Naast niet-ernstige oogklachten, zijn er nu ook meer ernstige oogaandoeningen gezien, zoals achteruitgang van het hoornvlies. Patiënten die dupilumab gebruiken voor atopisch eczeem lijken een hoger risico te hebben op het ontwikkelen van oogklachten ([25.03.2020 - Lareb](#)).
- **Geneesmiddelen tegen hoest en verkoudheid: vereenvoudigde samenstelling van preparaten vanaf januari 2020**
Het FAGG heeft op basis van het [advies](#) van de Commissie voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik beslist dat samengestelde preparaten tegen hoest en verkoudheid uit de handel moeten worden genomen. Volgend op de herziening van de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen tegen hoest en verkoudheid moesten de VHB-houders van deze geneesmiddelen een dossier indienen met een nieuwe samenstelling (wijziging naar een enkelvoudig preparaat met een actief bestanddeel) of bewijzen dat hun preparaat voldoet aan de vereisten van de richtlijn van het EMA: [Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products](#). Geen enkele VHB-houder toonde aan dat een preparaat aan de vereisten van de hogervermelde richtlijn voldeed. De volgende samengestelde preparaten zijn uit de handel genomen: ACATAR 15 mg/5 ml; 50 mg/5 ml siroop; BRONCHO-PECTORALIS PHOLCODINE 15 mg/300 mg siroop; INALPIN 9,48 mg/15 ml; 94,8 mg/15 ml siroop; LONGBALSEM 10 mg/15 ml; 100 mg/15 ml siroop; NOSCAFLEX EXPECTORANS siroop; PHOLCO-MEREPRINE siroop ,TOPLEXIL siroop. Een aantal VHB-houders hebben een dossier met een aanvraag voor een VHB voor een enkelvoudig preparaat ingediend. Zoals vermeld op [27 maart 2018](#) mogen vanaf 1 januari 2020 officinale preparaten tegen hoest en verkoudheid slechts één actief bestanddeel bevatten ([09.12.2019 - FAGG](#)).

- **Thiamazol** (in België: STRUMAZOL®): vasculitis

Health Canada heeft het mogelijke risico van vasculitis verbonden aan het gebruik van thiamazol (synoniem methimazol) geëvalueerd. Deze evaluatie werd uitgevoerd naar aanleiding van bijgewerkte bijsluiter van geneesmiddelen op basis van thiamazol door de FDA. Als gevolg van deze evaluatie concludeerde Health Canada dat er een verband bestaat tussen het risico van vasculitis en het gebruik van thiamazol en dat de bijsluiter van geneesmiddelen met dit actief bestanddeel, moet worden bijgewerkt om dit mogelijke risico kenbaar te maken ([21.04.2020 - Health Canada](#)). In België vermeldt de SKP van STRUMAZOL momenteel arteritis als bijwerking, maar niet vasculitis.

- **Insuline**: cutane amyloïdose

Het PRAC beoordeelde de gegevens uit de EudraVigilance-databank en wetenschappelijke literatuur over het risico van cutane amyloïdose. Het PRAC concludeerde dat de SKP van alle insulines nu de instructie moeten bevatten om de injectieplaatsen telkens af te wisselen om het risico op het ontstaan van lipodystrofie of cutane amyloïdose te beperken. Er bestaat een potentieel risico op vertraagde insuline-absorptie en een verslechterde glykemische regulatie na insuline-injecties op plaatsen waar deze reacties optreden. Er is gemeld dat een plotselinge verandering van injectieplaats naar een niet-aangedaan gebied resulteerde in hypoglykemie. Controle van de bloedglucosespiegel wordt aanbevolen na de verandering van injectieplaats, en dosisaanpassing van antidiabetica kan worden overwogen. De bijsluiter van insulines moet ook worden bijgewerkt met vermelding van deze informatie ([14-17.04.2020 - PRAC](#)).

- **Ulipristalacetaat** (in België: ESMYA®): schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen (VHB)

Het EMA is opnieuw een evaluatie gestart van de baten-risicoverhouding van ulipristalacetaat 5 mg (Esmya®), gebruikt voor intermitterende of preoperatieve behandeling van uterusfibromen. Tijdens de vergadering van maart 2020 heeft het PRAC aanbevolen het gebruik van ulipristalacetaat op te schorten zolang de herziening lopende is. Aanleiding hiervoor is een nieuw geval van ernstig leverlijden met nood voor levertransplantatie, ondanks de risicobeperkende maatregelen die sinds 2018 van kracht zijn en die het risico op leveraantasting moeten beperken. Een behandeling met Esmya® mag niet meer worden gestart bij nieuwe patiënten en lopende behandelingen moeten worden stopgezet. De leverfunctie moet worden gecontroleerd binnen 2 tot 4 weken nadat de behandeling is stopgezet. Patiënten moeten worden geadviseerd om eventuele tekenen of symptomen van leverletsel (zoals misselijkheid, braken, rechtse hypochondriale pijn, anorexia, asthenie, geelzucht) die zich kunnen voordoen na stopzetting van de behandeling onmiddellijk te melden. Ulipristalacetaat is ook goedgekeurd voor noodanticonceptie (ELLAONE®). Met EllaOne® bestaat er geen ongerustheid over een risico van leverlijden, omdat het in een eenmalige dosis wordt toegediend. De herziening van het EMA heeft daarom geen invloed op het gebruik van ELLAONE® ([24.03.2020 - FAGG](#); [04.2020 - BCFI](#)). Er is een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([26.03.2020 – DHPC](#)).

- **Cyproteronacetaat** (in België: ANDROCUR®): gebruiksbependingen omwille van het risico op meningioma

Het PRAC beveelt aan dat geneesmiddelen met dagelijkse doses van 10 mg cyproteron of meer alleen mogen worden gebruikt voor androgeen-afhankelijke aandoeningen zoals hirsutisme, alopecia, acne en seborrhoea wanneer andere behandelingsopties, met inbegrip van behandeling met lagere doses, niet hebben gewerkt. Zodra hogere doses beginnen te werken, moet de dosis geleidelijk worden verminderd tot de laagste werkzame dosis. De geneesmiddelen mogen alleen worden gebruikt voor de vermindering van het libido bij seksuele afwijkingen bij mannen wanneer andere behandelingsopties niet zijn geschikt. Er is geen wijziging van het gebruik van het geneesmiddel bij mannen met prostaatkanker. Deze aanbevelingen vloeien voort uit een herziening van het risico van meningioma bij cyproteron. Algemeen gezien is deze bijwerking zeldzaam: ze kan tussen 1 en 10 op 10 000 mensen treffen. Het risico neemt toe met toenemende cumulatieve doses. De beschikbare gegevens vermelden geen risico's voor geneesmiddelen met een lage dosis cyproteron (1 of

2 mg crypteron in combinatie met een oestrogeenderivaat). Uit voorzorg mogen ze wel niet worden gebruikt bij mensen die een meningioma hebben of hebben gehad. Deze beperking geldt al voor de geneesmiddelen met een hogere dosis. Artsen moeten patiënten controleren op symptomen van meningioma, zoals onder meer gewijzigd zicht, verlies van gehoor of oorsuizen, verlies van reukzin, hoofdpijn, geheugenverlies, convulsies of verslapping in armen en benen. Als een patiënt de diagnose meningioma krijgt, moet de behandeling met geneesmiddelen op basis van cyproteron definitief worden stopgezet ([20.02.2020 - FAGG](#)). Er is een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([03.04.2020 - DHPC](#)).

- **Hydrocortison** (in België: SOLU-CORTEF®): nieuwe formule van SOLU-CORTEF® Act-O-Vial zonder benzylalcohol (beschikbaar vanaf 01.05.2020)
Er is een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) rondgestuurd om de aandacht te vestigen op de verschillen tussen de oude en de nieuwe formule, aangezien deze twee formules gelijktijdig gedurende een korte tijd samen op de markt beschikbaar kunnen zijn ([03.2020 - DHPC](#)).
- **Metformine** (in België: GLUCOPHAGE®, METFORMAX® en generieken, en in verschillende combinaties, met glifozine of gliptine): er zijn sporen van een nitrosamineonzuiverheid gedetecteerd
In de geneesmiddelen met metformine van buiten de EU zijn zeer kleine hoeveelheden van NMDA aangetroffen. Het gaat om hoeveelheden kleiner dan in die aanwezig in andere bronnen waaraan mensen kunnen worden blootgesteld, zoals bepaalde voedingsmiddelen en water. Momenteel zijn er geen gegevens die erop wijzen dat ook geneesmiddelen met metformine van binnen de EU zijn betrokken. Het EMA en de bevoegde geneesmiddelenautoriteiten van de Europese lidstaten werken samen met bedrijven om de geneesmiddelen van binnen de EU te testen ([10.12.2019 - FAGG](#)).
- **Glifozinen of SGLT2-remmers** (in België: canaglifozine: INVOKANA®, dapaglifozine: FORXIGA® ▼, empaglifozine: JARDIANCE®, ertuglifozine: ▼STEGLATRO®): nieuwe informatie over diabetische ketoacidose bij chirurgische patiënten
Het PRAC analyseerde gegevens uit de EudraVigilance-databank en de wetenschappelijke literatuur, samen met gegevens over de bekende associatie tussen SGLT2-remmers en diabetische ketoacidose. Het PRAC concludeerde dat rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik" van deze geneesmiddelen moet worden bijgewerkt met de aanbeveling om ketonen te monitoren als de behandeling dient te worden onderbroken bij patiënten die worden opgenomen in het ziekenhuis voor grote chirurgische ingrepen of voor ernstige acute medische aandoeningen. Het meten van ketonenwaarden in het bloed (ketonemie) heeft de voorkeur boven meten in de urine (ketonurie). De behandeling met gliflozine kan opnieuw worden gestart wanneer de ketonenwaarden normaal zijn en de toestand van de patiënt is gestabiliseerd ([02-05.09.2019 - PRAC](#)).

Gynaeco-obstetrie

- **IZZYRING® en RINGAFEMA®: meldingen van breken van vaginale ringen**
Het breken van een vaginale ring is een gekende bijwerking, die wordt vermeld in de SKP en de bijsluiter van de verschillende vaginale oestroprogestagenen voor anticonceptie. Het FAGG ontving echter een groot aantal meldingen over het breken van de vaginale ringen IzzyRing® en Ringafema®, waarschijnlijk te wijten aan een kwaliteitsgebrek. Apothekers worden verzocht alle loten met vermoedelijke kwaliteitsproblemen terug te sturen naar de betrokken firma's. [Aanbevelingen voor gezondheidszorgbeoefenaars](#) zijn te vinden op de website van OPHACO ([20.02.2020 - BCFI](#)).
- **Estradiol: teelbalkanker**
Health Canada heeft een melding ontvangen over teelbalkanker bij een 38-jarige man-naar-vrouw-transgenderpatiënt onder oestrogeentherapie. De patiënt meldde zich aan bij de spoedafdeling met rug- en buikpijn, gewichtsverlies van zeven kg en scrotaal oedeem. De patiënt was al vijftien maanden bezig met een feminiserende hormoontherapie op basis van

estradiol en spironolacton. De patiënt gebruikte geen andere geneesmiddelen, had geen medische voorgeschiedenis en had geen familiegeschiedenis van teelbalkanker. De patiënt rookte vroeger, had nooit recreatieve drugs gebruikt en gebruikte zelden alcohol. De patiënt vertoonde ook iliofemorale diepveneuze trombose en hypertrofie van de lymfeklieren in de buik. Anticoagulatie met dalteparine werd opgestart, gevolgd door chemotherapie met bleomycine, etoposide en cisplatine. De hormoontherapie werd stopgezet. Na vier cycli van chemotherapie werd een orchidectomie van de rechterteelbal uitgevoerd. De daaropvolgende CT-scans (computertomografie) brachten een resterende retroperitoneale massa aan het licht. Omwille van de locatie van de massa en de risico's die aan de operatie zijn verbonden, werd een excisie niet aanbevolen. In plaats daarvan werd de massa elke drie maanden opgevolgd via PET-scans (positronemissietomografie) en CT-scans. Aan het einde van de chemotherapie hervatte de patiënt de hormoontherapie om de overgang van man naar vrouw voort te zetten. De patiënt werd gewezen op het risico van trombose door het gebruik van oestrogeen en het mogelijke verband met teelbalkanker. Rivaroxaban werd vervangen door dalteparine voor anticoagulatetherapie. In de twee jaar na de diagnose bleven de tumormarkers binnen de normale grenzen. Er zijn twee ernstige gelijkaardige gevallen vastgesteld in de wetenschappelijke literatuur bij transgenderpatiënten die de transitie ondergingen van man naar vrouw ([10.2019 - Health Canada](#)).

Urogenitaal stelsel

- **Desfesoterodine** (in België: TOVEDESO®): **nieuwe specialiteit**
Desfesoterodine is de primaire actieve metaboliet van fesoterodine (in België: TOVIAZ®). Dit anticholinergicum wordt al voorgesteld voor de behandeling van een overactieve blaas. Er bestaan geen specifieke klinische proeven met dit bestanddeel. De bijwerkingen en contra-indicaties zijn deze van anticholinergica. Er bestaat een additioneel risico van anticholinerge effecten bij combinaties met andere geneesmiddelen met dit type eigenschappen (vb. antidepressiva en antipsychotica). Voorzichtigheid is geboden bij ouderen, die nochtans de doelgroep zijn voor dit type behandeling. Desfesoterodine is een substraat van CYP3A4 ([05.12.2019 - BCFI](#)).

Pijn en koorts

- **Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) die worden gebruikt voor koorts of pijn (ibuprofen, ketoprofen): risico op verergering van infecties**
Naar aanleiding van meldingen van ernstige infectieuze complicaties met NSAID's die worden gebruikt bij koorts of pijn (ibuprofen, ketoprofen), werd in juni 2018 in Frankrijk een nationaal onderzoek uitgevoerd door twee regionale geneesmiddelenbewakingscentra. Dit bracht 337 gevallen van infectieuze complicaties met ibuprofen aan het licht en 49 gevallen met ketoprofen sinds 2000. Deze gevallen werden weerhouden na rekening te hebben gehouden met enkel de ernstigste gevallen bij kinderen of (vaak jonge) volwassenen zonder risicofactor of comorbiditeit. De analyse van deze gevallen en de analyse van de gegevens uit de wetenschappelijke literatuur suggereren dat deze infecties, en in het bijzonder streptokokken, kunnen verergeren door de inname van deze NSAID's. Nadat het signaal op Europees niveau was bevestigd, concludeerde het PRAC dat het noodzakelijk was om alle beschikbare gegevens over het risico van infectieuze complicaties en het gebruik van NSAID's (ibuprofen en ketoprofen) te analyseren ([13-16.05.2019-PRAC](#)). Na deze analyse concludeerde het PRAC in april 2020 dat het gebruik van ibuprofen of ketoprofen (oraal, rectaal en injecteerbaar) bij bepaalde infecties kan leiden tot het maskeren van symptomen zoals koorts of pijn, wat leidt tot een vertraging in de behandeling van de patiënt en een daaruit voortvloeiend risico op complicaties van de infectie. Het PRAC concludeerde ook dat dit risico werd waargenomen voor bacteriële infecties bij varicella en pneumonie. Om dit risico te beperken, heeft het PRAC aanbevolen om de SKP en de bijsluiter van alle geneesmiddelen die ibuprofen of ketoprofen bevatten, aan te passen met vermelding van het risico van maskering van de symptomen van een bacteriële infectie bij gebruik van NSAID's. De herziening moeten ook de volgende aanbevelingen bevatten.

- Artsen moeten het verloop van de infectie opvolgen wanneer deze geneesmiddelen in een dergelijke context worden gebruikt.
- Patiënten moeten een arts raadplegen als de symptomen van koorts en/of pijn aanhouden of verergeren.
- De laagste werkzame dosis moet worden gebruikt gedurende de kortste periode die nodig is om deze symptomen te verlichten bij de patiënt ([14-17.04.2020 - PRAC](#) ; [20.05.2020 - ANSM](#)).
- **Pijnstillers en antipyretica: goed gebruik van deze geneesmiddelen**
Sommige pijnstillers worden zonder medisch advies gebruikt bij pijn en koorts. Het FAGG publiceerde een Flash VIG-news om de aandacht te vestigen op een aantal voorzorgsmaatregelen om zo het correcte gebruik van deze geneesmiddelen te verbeteren. Het FAGG heeft de VHB-houders ook herinnerd aan de recent herziene richtlijnen voor geneesmiddelen met paracetamol ([03.03.2020 - FAGG](#)).
- **Opioiden: misbruik van opioïde pijnstillers - voor een rationeel gebruik van opioïden**
Het FAGG publiceerde een Flash VIG-news over de preventie van misbruik en verslaving aan opioïden en herinnerde aan het belang van het rationeel gebruik van deze geneesmiddelen ([06.01.2020 - FAGG](#)).
- **Ibuprofen en vaste-dosiscombinaties: signaal van acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose (AGEP)**
In mei 2019 werd een signaal van acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose (AGEP) op Europees niveau bevestigd. Het PRAC analyseerde de beschikbare gegevens over dit risico in de EudraVigilance-databank en de wetenschappelijke literatuur. Verschillende goed gedocumenteerde gevallen brachten ibuprofen in verband met AGEP, waaronder gevallen met een dechallenge, rechallenge en positieve tests voor hypersensitiviteit. Het PRAC concludeerde daarom dat de SKP en de bijsluiter voor producten die ibuprofen bevatten, moeten worden bijgewerkt met vermelding van het risico van AGEP ([02-05.09.2019 - PRAC](#); [05.09.2019 - PRAC](#)).

Osteo-articulaire aandoeningen

- **Allopurinol (in België: ZYLORIC® en generieken): aseptische meningitis**
Het Japanse PMDA heeft verzocht om een herziening van de SKP van geneesmiddelen die allopurinol bevatten om aseptische meningitis te vermelden als mogelijke bijwerking ([25.02.2020 - PMDA](#)). Aseptische meningitis en aanverwante aandoeningen worden momenteel specifiek opgevolgd op Europees niveau in het periodieke geactualiseerde veiligheidsverslag (Periodic Safety Update Report, PSUR) voor geneesmiddelen die allopurinol bevatten.

Zenuwstelsel

- **Paroxetine (in België: SEROXAT® en generieken): microscopische colitis**
Na het bestuderen van het bewijsmateriaal dat beschikbaar is in de EudraVigilance-databank en de wetenschappelijke literatuur, heeft het PRAC aan de VHB-houders van geneesmiddelen die paroxetine bevatten, gevraagd om een geactualiseerde SKP en bijsluiter in te dienen met vermelding van microscopische colitis als bijwerking ([09-12.03.2020 - PRAC](#)).
- **Perampanel (in België: FYCOMPA®): hepatotoxiciteit en interactie met anticonceptie**
Naar aanleiding van de beoordeling van de PSUR eind 2019, beval het PRAC aan om de SKP en de bijsluiter van producten die perampanel bevatten, bij te werken, met vermelding van hepatotoxiciteit en Stevens-Johnson-syndroom (SJS) als bijwerkingen. Daarnaast moet ook de productinformatie worden aangepast met vermelding van de interactie met hormonale anticonceptie die progestageen bevatten ([24-27.02.2020 -CHMP](#)).
- **Valproaat (in België: ▼DEPAKINE® ▼): blootstelling van zwangere vrouwen**

In Frankrijk bleek uit de gegevens die tussen 2013 en 2019 werden verzameld in het kader van de opvolging van de blootstelling aan geneesmiddelen die valproaat of een derivaat bevatten, dat er een sterke daling was van de blootstelling aan valproaat bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd en tijdens de zwangerschap. Deze daling volgt op de uitvoering van maatregelen om deze blootstelling te beperken. Er worden wel nog altijd geboorten van kinderen waargenomen bij moeders die tijdens de zwangerschap aan valproaat zijn blootgesteld. Het Franse agentschap (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, ANSM) herinnert eraan dat dit geneesmiddel formeel tegenaangewezen is tijdens de zwangerschap voor de indicatie bipolaire stoornissen en alleen mag worden gebruikt bij zwangere vrouwen met epilepsie als er geen therapeutisch alternatief is, omwille van malformatieve en neurologische ontwikkelingsrisico's bij blootstelling in de baarmoeder. Het Franse ANSM handhaaft de risicobeperkende maatregelen die binnenkort zullen worden versterkt ([04.02.2020 - ANSM](#)). Ter herinnering: het FAGG heeft in 2018 een bevraging gehouden bij vrouwelijke patiënten die valproaat gebruiken om hun kennis over de risico's van het gebruik van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap te evalueren. Uit deze eerste bevraging bleek dat een deel van die patiënten in de vruchtbare leeftijd niet op de hoogte was van de risico's van de behandeling in het geval van een zwangerschap. Het FAGG heeft nieuwe maatregelen gepland om de blootstelling aan valproaat bij het ongeboren kind te beperken en om gebruiksters te sensibiliseren over de risico's van het geneesmiddel in geval van een zwangerschap. Om de vooruitgang te meten, zal in de loop van 2022 een nieuwe bevraging worden gehouden ([25.06.2019 - FAGG](#)).

- **Cariprazine** (in België: ▼REAGILA®): **nieuwe specialiteit**
Cariprazine is een nieuw atypisch antipsychoticum, verwant aan aripiprazol, met als indicatie de behandeling van schizofrenie bij volwassenen ([18.02.2020 -BCFI](#)).
- **Clozapine** (in België: LEPONEX® en generieken): **risico op ernstige obstipatie met gastro-intestinale complicaties**
Obstipatie is een veelvoorkomende en gekende bijwerking van clozapine, maar er worden nog altijd ernstige en dodelijke gevallen gemeld. De FDA heeft een bestaande waarschuwing over het risico van obstipatie door clozapine versterkt. In zeldzame gevallen kan obstipatie leiden tot ernstige darmcomplicaties en ziekenhuisopname, of zelfs dodelijk zijn als de obstipatie niet vroegtijdig wordt gediagnosticeerd en behandeld. Bij de meeste patiënten beïnvloedt clozapine de werking van de darmen. Dit kan leiden tot gastro-intestinale problemen, variërend van obstipatie, wat veel voorkomt, tot ernstige maar weinig voorkomende darmproblemen, waaronder volledige obstructie van de darmen. De FDA heeft ook vastgesteld dat door het werkingsmechanisme van clozapine dit risico met clozapine groter is dan met andere geneesmiddelen tegen schizofrenie in die klasse. Het risico neemt toe bij hogere doses clozapine en wanneer andere geneesmiddelen die obstipatie veroorzaken door de patiënt worden ingenomen (vb. anticholinergica en opioïden). Een nieuwe waarschuwing en updates over dit risico zijn toegevoegd aan de productinformatie van alle clozapine bevattende geneesmiddelen. De FDA beveelt patiënten aan om contact op te nemen met een arts als er veranderingen worden waargenomen, zoals verminderde of veranderde stoelgang. Er moet onmiddellijk een arts worden geraadpleegd voor symptomen die in verband kunnen worden gebracht met ernstige darmproblemen, zoals misselijkheid en braken, een opgeblazen gevoel of zwelling van de maag, of buikpijn. Om obstipatie te voorkomen, is het raadzaam om meer fruit, groenten en vezelrijke granen te eten, veel water en andere vloeistoffen te drinken en voldoende te bewegen. Laxeermiddelen moeten met voorzichtigheid worden gebruikt na overleg met een zorgverlener die zal aangeven welk type laxeermiddel het meest is geschikt. De behandeling mag niet worden gestopt zonder eerst te overleggen met de arts, omdat het stopzetten van de behandeling kan leiden tot een terugkeer of verergering van de symptomen van schizofrenie ([28.01.2020 - FDA](#)).
- **Levodopa** (in België: STALEVO® en generieken): **dopamine dysregulatie syndroom**
In Japan zijn gevallen van het dopamine dysregulatie syndroom gemeld bij patiënten die met levodopa werden behandeld. Na evaluatie van de beschikbare gegevens en rekening houdend met de informatie in de Europese bijsluiter, concludeerde de bevoegde autoriteiten (Japanse Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) en PMDA) dat een herziening van de bijsluiter vereist was ([21.01.2020 - PMDA](#)).
- **Melatonine** (in België: MELATONIN PHARMA NORD®): **nieuwe specialiteit**

Een nieuwe specialiteit op basis van melatonine met normale afgifte, aangewezen voor de kortdurende behandeling van een jetlag bij volwassenen, is nu beschikbaar. Er bestond al een specialiteit op basis van melatonine met verlengde afgifte met enkel "slapeloosheid" als indicatie ([15.01.2020 - BCFI](#)).

- **Gabapentine** (in België: NEURONTIN® en generieken) en **pregabaline** (in België: LYRICA® en generieken): ernstige ademhalingsproblemen
De FDA heeft gewaarschuwd voor het risico van ernstige ademhalingsmoeilijkheden bij patiënten die gabapentine of pregabaline gebruiken en die risicofactoren hebben op ademhalingsproblemen. Het gaat bijvoorbeeld om het gebruik van opioïde pijnstillers en andere geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel (CZS) onderdrukken, en aandoeningen zoals chronische obstructieve longziekte (COPD) die de longfunctie verminderen. Ouderen lopen ook een groter risico. Uit de evaluatie van de FDA is gebleken dat deze geneesmiddelen vaker worden voorgeschreven voor medisch gebruik, en dat zowel het verkeerde gebruik als misbruik ervan is toegenomen. Ze worden vaak gecombineerd met geneesmiddelen die het CZS onderdrukken, wat het risico op ademhalingsdepressie verhoogt. CZS-depressiva omvatten opioïden, anxiolytica, antidepressiva en antihistaminica. Er zijn minder aanwijzingen dat er een risico van ernstige ademhalingsmoeilijkheden bestaat bij gezonde mensen die alleen gabapentine of pregabaline gebruiken. De FDA heeft daarom verzocht om nieuwe waarschuwingen over het risico van ademhalingsdepressie toe te voegen in de SKP en de bijsluiters van de desbetreffende geneesmiddelen. Er is de fabrikanten van deze geneesmiddelen ook gevraagd om klinische proeven uit te voeren om hun potentieel voor misbruik verder te evalueren, vooral in combinatie met opioïden, aangezien het verkeerde gebruik en misbruik van deze geneesmiddelen toeneemt en een gecombineerd gebruik het risico op ademhalingsdepressie kan verhogen. Tijdens deze evaluatie van het misbruikpotentieel zal bijzondere aandacht worden besteed aan de respiratoire depressieve effecten ([19.12.2019 - FDA](#)).
- **Lavandula angustifolia** (in België: LASEAXAN®): nieuwe specialiteit
LASEAXAN® is een geneesmiddel op basis van planten voor de behandeling van angstepisoden bij volwassenen ([10.12.2019 - BCFI](#)).
- **Bevraging van het FAGG bij Franstalige universiteitsstudenten over het gebruik van stimulerende geneesmiddelen**
Het FAGG heeft de resultaten van de bevraging over het gebruik van stimulerende geneesmiddelen bij Franstalige universiteitsstudenten gepubliceerd. Deze bevraging bevestigt dat een minderheid van de studenten (5 % van de respondenten) de stimulerende geneesmiddelen oneigenlijk gebruikt om de studieprestaties te verbeteren. Geen enkel geneesmiddel is veilig en doeltreffend in het verbeteren van intellectuele prestaties. Bovendien kan misbruik van deze geneesmiddelen leiden tot gezondheidsproblemen zoals hartproblemen, hoge bloeddruk, slapeloosheid, depressie, paniekaanvallen en verslaving. Geneesmiddelen die buiten het legale circuit worden verkregen, bijvoorbeeld via een illegale website, bevatten niet altijd de juiste werkzame stof, de juiste dosering of de juiste hulpstoffen en kunnen dus schadelijk zijn. De stimulerende geneesmiddelen die worden voorgeschreven voor de behandeling van ADHD (aandachtstekortstoornis met of zonder hyperactiviteit) zijn in de eerste plaats bedoeld voor kinderen en adolescenten, langetermijngegevens over het gebruik ervan door volwassenen zijn schaars. Bovendien wordt zelfs binnen dit therapeutische kader de noodzaak om de behandeling met stimulerende geneesmiddelen voort te zetten, regelmatig opnieuw beoordeeld door de arts. Het is ook aangeraden om het gebruik van dergelijke geneesmiddelen jaarlijks te onderbreken opdat de arts de symptomen en het functioneren van de patiënt opnieuw zou kunnen beoordelen. In geen geval mogen stimulerende geneesmiddelen dus zonder medisch toezicht worden gebruikt ([02.12.2019 - FAGG](#)).
- **Methylfenidaat** (in België: RILATINE® ▼, CONCERTA® ▼, ▼MEDIKINET® ▼, EQUAZYM® ▼ en generieken): informatie update in Japan
De SKP en de bijsluiters voor methylfenidaat zijn in Japan bijgewerkt met informatie over de voorwaarden voor het voorschrijven en afleveren van dit geneesmiddel ([29.10.2019 - PMDA](#)).

- **Lithium** (in België: CAMCOLIT®): signaal van medicamenteuze lichenoïde erupties
Na bevestiging van een signaal van medicamenteuze lichenoïde erupties, heeft het PRAC de VHB-houder TEOPHARMA gevraagd om de beschikbare gegevens over deze bijwerking te bezorgen. Na analyse van deze gegevens concludeerde het PRAC dat de beschikbare gegevens voldoende zijn om een oorzakelijk verband tussen lithium en het optreden van lichenoïde reacties vast te stellen ([30.09-03.10.2019 - PRAC](#)). De productinformatie van lithium bevattende geneesmiddelen, moet daarom worden bijgewerkt om dit risico op te nemen ([03.10.2019 - PRAC](#)).

Infecties

- **Aciclovir** voor oraal en injecteerbaar gebruik (in België: ZOVIRAX® en generieken) en **valaciclovir** (in België: ZELITREX® en generieken): tubulo-interstitiële nefritis
Het Japanse PMDA heeft verzocht om een update van de SKP van geneesmiddelen die aciclovir voor oraal en injecteerbaar gebruik en valaciclovir bevatten om tubulo-interstitiële nefritis te vermelden als mogelijke bijwerking ([31.03.2020 - PMDA](#)).
- **Flucloxacilline** (in België: FLOXAPEN® en STAPHYCID®): slokdarmklachten
Het Nederlandse geneesmiddelenbewakingscentrum Lareb heeft tweeëntwintig meldingen ontvangen van slokdarmklachten bij gebruik van flucloxacilline. De klachten wisselden van een pijnlijk of brandend gevoel in de slokdarm tot een slokdarmontsteking. Na analyse van de gegevens kwam Lareb tot de conclusie dat het flucoxacilline zelf is en niet de hulpstoffen die de klachten veroorzaken. Sommige patiënten moesten een maagbeschermer nemen om hun symptomen te verlichten. Deze informatie zal ter bespreking naar het Europese netwerk worden gestuurd ([27.03.2020 - Lareb](#)).
- **Zidovudine** (in België: RETROVIR®): nieuwe presentatie om doseerfouten bij pasgeborenen te voorkomen
Het FAGG publiceerde een Flash VIG-news waarin werd aangekondigd dat RETROVIR® 100 mg/10 ml drank, 200 ml fles met een doseerspuit van 1 ml in de handel is gebracht voor pasgeborenen. Deze nieuwe presentatie vergemakkelijkt een nauwkeurige dosering en moet het risico op overdosering verkleinen ([10.03.2020 - FAGG](#)).
- **Brivudine** (in België: ZERPEX® ▼ en ZONAVIR® ▼): mogelijk dodelijke interactie met fluoropyrimidines
Na de periodieke beoordeling van de veiligheidsgegevens van geneesmiddelen met brivudine zijn verschillende maatregelen genomen om de aandacht te vestigen op het risico van overlijden als gevolg van een geneesmiddeleninteractie tussen brivudine en fluoropyrimidines (vb. 5-fluorouracil [5-FU], capecitabine, tegafur en flucytosine). Dit komt omdat brivudine dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), een enzym dat pyrimide afgeleide geneesmiddelen metaboliseert, irreversibel remt. Als gevolg van de enzymremming neemt het fluoropyrimidinegehalte toe, wat de toxiciteit van fluoropyrimidines verhoogt. Patiënten moeten minstens vier weken na het einde van een behandeling met brivudine wachten voor een behandeling met fluoropyrimidine op te starten. In veel gevallen waarin deze wachtperiode van vier weken niet werd gerespecteerd, heeft dit geleid tot sterfgevallen. De SKP, de bijsluiters en de tekst op de buitenverpakking moeten worden aangepast om meer nadruk te leggen op de noodzaak om het interval van vier weken te respecteren tussen een behandeling met brivudine en fluoropyrimidine. Een patiëntenwaarschuwingskaart (Patient Alert Card, CAP) met essentiële informatie voor patiënten en gezondheidszorgbeoefenaars zal in de verpakking worden ingesloten. Daarnaast zal er een checklist voor voorschrijvers worden voorzien om voorschrijvers te helpen nagaan of de patiënt in aanmerking komt voor een behandeling met brivudine ([03.2020 - CMDh](#); [18.05.2020 - DHPC](#)).
- **Doravirine** (in België: ▼PIFELTRO®) en **doravirine + lamivudine + tenofoviridisoproxil** (in België: ▼DELSTRIGO®): nieuwe specialiteit
Doravirine is een nieuw antiretroviraal middel van de klasse van de non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (NNRTI's), aangewezen in combinatie met andere antiretrovirale middelen voor de behandeling van HIV-1. De meest voorkomende bijwerkingen (1-10 %) zijn slaapstoornissen, depressie, hoofdpijn, duizeligheid, sufheid, gastro-intestinale

stoornissen, huiduitslag en vermoeidheid. Net als bij andere antiretrovirale middelen is een immuunreactiveringssyndroom mogelijk. Doravirine is een substraat van CYP3A4. Gelijktijdig gebruik met andere potente CYP3A4-inductoren is tegenaangewezen (vb. sint-janskruid, carbamazepine en fenytoïne). Voor de combinatie Delstrigo® zien we dezelfde bijwerkingen, contra-indicaties en interacties als van lamivudine en tenofovir disoproxil. De combinatie wordt afgeraden bij matige nierinsufficiëntie ([02.03.2020 - BCFI](#)).

- **Isavuconazol** (in België: ▼CRESEMBA®): **nieuwe specialiteit**

Isavuconazol is een antimycoticum aangewezen voor de behandeling van invasieve aspergillose en van mucormycose bij patiënten voor wie amfotericine B niet is geschikt. De meest frequente bijwerkingen (1-10 %) in de klinische proeven zijn verhoogde leverfunctietests, gastro-intestinale stoornissen, dyspneu, reacties ter hoogte van de injectieplaats, hoofdpijn, hypokaliëmie en huiduitslag. De toediening aan patiënten met familiaal kort-QT-syndroom is tegenaangewezen. Isavuconazol is een substraat van CYP3A4, een inhibitor van CYP3A4 en van Pg-p en een inductor van CYP2B6. Farmacokinetische interacties zijn daarom mogelijk en leiden tot contra-indicaties en voorzorgsmaatregelen bij gebruik ([17.01.2020 - BCFI](#)).

- **Letermovir** (in België: ▼PREVYMIS®): **nieuwe specialiteit**

Letermovir is een antiviraal middel aangewezen voor de profylaxe van cytomegalovirus (CMV)-reactivatie bij ontvangers van een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie. Het veiligheidsprofiel verschilt van dat van andere behandelingen voor CMV. Het kan daarom een alternatief zijn in geval van contra-indicatie of intolerantie. De meest voorkomende bijwerkingen (1-10 %) zijn gastro-intestinale stoornissen, koorts en huiduitslag. In de klinische proeven traden cardiale bijwerkingen, hoofdzakelijk ritmestoornissen, frequenter op met letermovir. De toediening van letermovir in geval van leverinsufficiëntie in combinatie met matige tot ernstige nierinsufficiëntie is niet aanbevolen. De mogelijke interacties van letermovir zijn talrijk en de mechanismen ervan zijn complex. Letermovir is onder meer een inductor van P-gp, van CYP2C9 en van CYP2C19, en een inhibitor van verschillende CYP's, waaronder CYP3A4 ([17.01.2020 - BCFI](#)).

- **Anidulafungine** (in België: ECALTA®): **de oplossing voor infusie mag niet meer in de vriezer worden bewaard**

Er is een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC) rondgestuurd om te informeren over de nieuwe bewaarcondities voor de gereconstitueerde ECALTA®-oplossing ([01.2020 - DHPC](#)).

- **Dolutegravir + lamivudine** (in België: ▼DOVATO®): **nieuwe specialiteit**

De combinatie van dolutegravir + lamivudine is aangewezen voor de behandeling van HIV-1-infectie bij volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar die minstens 40 kg wegen, zonder gedocumenteerde of klinisch vermoede resistentie tegen de klasse van integrase-inhibitoren of lamivudine. De bijwerkingen zijn deze van de twee bestanddelen. Het gaat voornamelijk om hoofdpijn, spijsverteringsstoornissen en slapeeloesheid (zie ook dolutegravir en lamivudine). Net als bij andere antiretrovirale middelen is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige infectie met het hepatitis B- of C-virus. DOVATO® is niet aanbevolen bij matige nierinsufficiëntie. Dolutegravir is een substraat van CYP3A4 en van P-gp. Het is aanbevolen om de volgende geneesmiddelen 6 uur vóór of 2 uur na de inname van DOVATO® toe te dienen: antacida, ijzer-, calcium-, magnesium- of multivitaminen-supplementen. Bij het opstarten en stoppen van DOVATO® moet de dosis van metformine doorgaans worden aangepast. Het is niet aanbevolen om dit middel te gebruiken tijdens het eerste trimester van de zwangerschap ([05.12.2019 - BCFI](#)).

- **Antibiotica: Belgische antibioticagids 2019 van BAPCOC**

Om de strijd tegen antimicrobiële resistentie (AMR) te versterken, is de Antibioticagids 2019 van de Belgische commissie voor de coördinatie van het antibioticabeleid (BAPCOC) gepubliceerd op de [website van het BCFI](#). De aanpak van AMR is volgens de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) één van de grootste uitdagingen voor onze samenleving. Bacteriën of resistentiegenen kunnen van mens op dier worden overgedragen en vice versa. Daarom moeten de maatregelen ter preventie en bestrijding van AMR zowel zijn gericht op de menselijke als op de veterinaire sector, en zelfs op het niveau van het milieu ([22.11.2019 - FAGG](#)).

- **Vaccins tegen rotavirus (in België: ROTARIX® en ROTATEQ®): hetzelfde vaccin voor het hele vaccinatieschema**
Hetzelfde rotavirusvaccin moet worden gebruikt voor het hele vaccinatieschema. Het vaccinatieschema is voor de twee vaccins verschillend (voor Rotarix® in totaal 2 doses met een interval van minstens 4 weken. Voor Rotateq® in totaal 3 doses met intervallen van minstens 4 weken). Bovendien ontbreken gegevens over immunititeit, bescherming of veiligheid wanneer een schema niet met hetzelfde vaccin is afgewerkt ([30.04.2020 - BCFI](#)).
- **Ustekinumab (in België: STELARA®): nieuwe indicatie**
STELARA® heeft goedkeuring gekregen voor een nieuwe indicatie: de behandeling van matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa bij volwassen patiënten die onvoldoende of niet meer reageren op ofwel conventionele therapie ofwel een biologisch geneesmiddel of deze behandelingen niet verdragen of er medische contra-indicaties voor hebben ([09.04.2020 - BCFI](#)).
- **Tildrakizumab (in België: ▼ILUMETRI®): nieuwe specialiteit**
Tildrakizumab is een nieuw monoklonaal antilichaam tegen interleukine 23 (IL-23). ILUMETRI® is aangewezen voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen. De meest voorkomende bijwerkingen (1-10 %) zijn infecties van de bovenste luchtwegen en intestinale infecties, gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, rugpijn en pijn op de injectieplaats. Tildrakizumab is tegenaangewezen bij actieve en ernstige infecties. Een risico op kanker is niet uitgesloten (0,2 % versus 0 % met placebo). Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een doeltreffende anticonceptie nemen tot zeventien weken na stopzetting van de behandeling ([24.03.2020 - BCFI](#)).
- **Etanercept (in België: ▼BENEPALI® ▼ ENBREL® ▼, ▼ERELZI® ▼): hoofdpijn**
Het Nederlands bijwerkingencentrum Lareb heeft 39 meldingen ontvangen van hoofdpijn bij gebruik van etanercept. Hoofdpijn wordt beschreven in de Europese SKP van ENBREL®, maar alleen bij kinderen met juveniele idiopathische artritis. In 16 van de 39 meldingen die Lareb ontving, deed zich hoofdpijn voor tijdens de toediening van etanercept. In dertien meldingen ontstond de hoofdpijn vlak na toediening. In acht meldingen kwam de hoofdpijn na opvolgende toedieningen steeds terug (positieve rechallenge). Bij de meeste patiënten verdween de hoofdpijn na enkele dagen. In één geval hield de hoofdpijn aan en werd erger na iedere toediening. Deze informatie wordt ter bespreking naar het Europese netwerk gestuurd ([20-02-2020 - Lareb](#)).
- **Mycofenolaat (in België: CELLCEPT® ▼, MYFORTIC® ▼ en generieken): in Frankrijk blijft het gebruik ervan tijdens de zwangerschap behouden, ondanks de contra-indicatie**
Omwille van het verhoogde risico op geboortefwijkingen bij blootstelling tijdens de zwangerschap, is dit immunosuppressivum tegenaangewezen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen effectieve anticonceptiemethode gebruiken. Uit een epidemiologisch onderzoek uitgevoerd in Frankrijk blijkt dat het gebruik van mycofenolaat bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd tussen 2010 en 2017 gestaag is toegenomen (+ 44 % over deze periode) en dat het aantal zwangerschappen met blootstelling aan dit product, aanhoudt (ongeveer 50 per jaar). In dit verband herinnerde het Franse ANSM eraan dat de voorwaarden en aanbevelingen voor het gebruik van mycofenolaat strikt moeten worden nageleefd ([10.02.2020 - ANSM](#)). In België zijn de aanvullende risicobeperkende maatregelen, zoals in Frankrijk, in 2018 bijgewerkt. Deze bestaan uit een [informatiegids voor gezondheidszorgbeoefenaars](#) en een [informatiegids voor patiënten](#). Voor een behandeling met mycofenolaat op te starten of verder te zetten, moeten mannen en vrouwen worden geïnformeerd over het verhoogde risico van spontane abortus en congenitale misvormingen bij blootstelling aan mycofenolaat. Er moet voor worden gezorgd dat de persoon die mycofenolaat gebruikt, zowel het risico op schadelijke effecten voor de foetus, en de noodzaak van effectieve anticonceptie en de noodzaak om onmiddellijk contact op te nemen met de arts bij een mogelijke zwangerschap begrijpt. De informatiegids voor patiënten en de bijsluiter ondersteunen deze informatie.

- **Golimumab** (in België: SIMPONI®): verergering van symptomen van dermatomyositis
Na analyse van de gegevens die beschikbaar zijn in de EudraVigilance-databank, in de wetenschappelijke literatuur en in de cumulatieve beoordeling ingediend door de VHB-houder van SIMPONI®, concludeerde het PRAC dat de SKP en de bijsluiter van dit geneesmiddel moeten worden bijgewerkt om het risico van verergering van de symptomen van dermatomyositis op te nemen bij de mogelijke bijwerkingen. In de bijsluiter moet ook worden vermeld dat dermatomyositis een huiduitslag is die gepaard gaat met spierzwakte ([13-16.01.2020 - PRAC](#)).
- **Bilastine** (in België: BELLOZAL® en ILEXEL®): shock en anafylaxie
Het Japanse PMDA heeft verzocht om een update van de SKP van geneesmiddelen die bilastine bevatten om shock en anafylaxie te vermelden als mogelijke bijwerking ([03.12.2019 – PMDA](#)). In België meldt de SKP van geneesmiddelen met bilastine overgevoeligheidsreacties (zoals anafylaxie, angio-oedeem, dyspneu, huiduitslag, plaatselijk oedeem/plaatselijke zwelling en erytheem), maar vermeldt geen shock als bijwerking.
- **Teriflunomide** (in België: AUBAGIO®): psoriasis
Het PRAC heeft de gegevens geëvalueerd die afkomstig zijn uit de EudraVigilance-databank, de wetenschappelijke literatuur en de cumulatieve herziening geleverd door de VHB-houder van AUBAGIO®. Het PRAC concludeerde dat een oorzakelijk verband tussen teriflunomide en psoriasis kon worden vastgesteld en dat de SKP en de bijsluiter van AUBAGIO® moeten worden bijgewerkt. De SKP vermeldt nu dat er bij het gebruik van teriflunomide melding is gemaakt van een nieuwe opflakking van psoriasis (met name pustulaire psoriasis) en een verergering van al bestaande psoriasis. Beëindiging van de behandeling en toepassing van een versnelde eliminatieprocedure kunnen worden overwogen, rekening houdend met de ziekte en de medische voorgeschiedenis van de patiënt ([02-05.09.2019 - PRAC](#)).

Antitumorale geneesmiddelen

- **Abirateron** (in België: ZYTIGA®): hypoglykemie
Na analyse van de gegevens die beschikbaar zijn in de EudraVigilance-databank, in de wetenschappelijke literatuur en in de cumulatieve beoordeling ingediend door de VHB-houder van ZYTIGA (Janssen-Cilag) besloot het PRAC dat de SKP en de bijsluiter van dit geneesmiddel moeten worden bijgewerkt met vermelding van het risico van hypoglykemie als mogelijke bijwerking. Er zijn inderdaad gevallen van hypoglykemie gemeld bij het toedienen van ZYTIGA® aan patiënten met al bestaande diabetes die pioglitazon of repaglinide ontvingen; daarom moet de bloedglucosespiegel regelmatig worden gemeten bij patiënten met diabetes ([13-16.01.2020 - PRAC](#)).
- **Binimetinib** (in België: MEKTOVI®) en **encorafenib** (in België: BRAFTOVI®): nieuwe specialiteiten
MEKTOVI® en BRAFTOVI® zijn proteïne-kinase-inhibitoren aangewezen voor de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbaar of gemetastaseerd melanoom met een BRAF V600 mutatie, die in onderlinge combinatie worden genomen. De meest frequente bijwerkingen van de twee bestanddelen samen zijn vermoeidheid, haarverlies, gastro-intestinale stoornissen, artralgie, spierpijn, hoofdpijn, huidreacties (waaronder hand-voetsyndroom), loslating van het retinale pigmentepitheel, linkerventrikeldisfunctie, bloedingen, arteriële hypertensie, veneuze trombo-embolieën, interstitiële pneumonie, leverstoornissen en nieuwe primaire maligniteiten. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie ([12.11.2019 - BCFI](#)).
- **Busulfan** (in België: BUSILVEX® en MYLERAN®): nieuwe interactie
Bij de beoordeling van periodieke veiligheidsgegevens hebben verschillende wetenschappelijke artikelen over de farmacokinetiek van busulfan een mogelijke interactie tussen busulfan en deferasirox vastgesteld. Daarnaast zijn drie gevallen geïdentificeerd in de wetenschappelijke literatuur, waaronder twee met een positieve dechallenge. De huidige SKP van busulfan bevat geen informatie over de mogelijke interactie, maar de SKP van deferasirox bevat wel een waarschuwing over de interactie. In de wetenschappelijke literatuur is ondersteunend bewijs gevonden voor de interactie tussen ijzerchelaatvormers

en veranderingen in de farmacokinetiek van busulfan, wat leidt tot een afname van de klaring van busulfan. Het PRAC is van mening dat deze gegevens een update van de productinformatie rechtvaardigen, zodat voorschrijvers worden gewaarschuwd voor deze interactie. Rubriek 4.5 van de BUSILVEX® SPC zal daarom worden bijgewerkt ([03.2020 - CMDh](#)).

- **Durvalumab** (in België : ▼ **IMFINZI®**) : myasthenia gravis
Na evaluatie van een farmacovigilantiesignaal op basis van enkele gemelde gevallen (case reports), concludeerde het PRAC dat de gegevens uit de EudraVigilance-databank en wetenschappelijke literatuur voldoende zijn om een oorzakelijk verband vast te stellen tussen durvalumab en myasthenia gravis. Aangezien dit al beschreven werd voor andere PD-1/PD-L1-remmers, wat op een klasse-effect wijst, besloot het PRAC dat rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8 van de SKP van Imfinzi moesten worden bijgewerkt met toevoeging van myasthenia gravis onder de immuungemedieerde neurologische bijwerkingen. De bijsluiter is zo bijgewerkt ([30.09-03.10.19 - PRAC](#))
- **Idelalisib** (in België: **ZYDELIG®**): geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Bij de beoordeling van de periodieke veiligheidsgegevens van idelalisib zijn gevallen van geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) gemeld bij gebruik van idelalisib. Na beoordeling van al het verzamelde bewijs concludeerde het PRAC dat de SKP en de bijsluiter van dit geneesmiddel moeten worden bijgewerkt met vermelding van dit risico onder de mogelijke bijwerkingen. Er wordt een waarschuwing over dit risico toegevoegd aan de andere ernstige huidreacties die al zijn vermeld in rubriek 4.4 (Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse). Als deze reacties worden vermoed, moet idelalisib onmiddellijk worden stopgezet en moet de patiënt dienovereenkomstig worden behandeld. Rubriek 4.8 wordt ook aangepast met vermelding van DRESS onder de bijwerkingen gemeld na het in de handel brengen ([14-17.04.2020 - PRAC](#)).
- **Ifosfamide** in oplossing (geen specialiteit in België): hoger risico op encefalopathie met de vorm in oplossing
Het PRAC is gestart met een herziening van bepaalde geneesmiddelen die ifosfamide bevatten om te onderzoeken of er een hoger risico op encefalopathie is met ifosfamide als kant-en-klare oplossing of concentraat voor oplossing dan met de poedervorm. Het risico op encefalopathie is al gekend en wordt vermeld in de SKP en de bijsluiter van deze geneesmiddelen. Op verzoek van het Franse ANSM werd een onderzoek uitgevoerd inzake geneesmiddelenbewaking, dat suggereerde dat de incidentie van encefalopathie drie tot vier keer hoger was met de kant-en-klare oplossing dan met het poeder. Het EMA zal nu de beschikbare gegevens beoordelen en aanbevelen of de VHB's van deze producten moeten worden gehandhaafd, aangepast, geschorst of ingetrokken ([24.03.2020 - FAGG](#)).
- **5-fluorouracil** ⚠ (in België: **FLURACEDYL®** en **FLUOROURACIL ACCORD HEALTHCARE®**) en **capecitabine** ⚠ (in België: **XELODA®** en generieken): aanbevelingen bij deficiëntie van dihydropyrimidinedehydrogenase (DPD)
Na de Europese arbitrageprocedure die in februari 2019 was gestart en na een grondige analyse van alle beschikbare gegevens, heeft het PRAC nieuwe test- en behandelingsaanbevelingen uitgebracht voor fluorouracil, capecitabine, tegafur en flucytosine. Het testen van patiënten op DPD-deficiëntie wordt aanbevolen voor de behandeling met een fluorouracilinjectie of -infuus, capecitabine en tegafur wordt gestart. Dit kan gebeuren door het meten van het uracilgehalte in het bloed, of door te controleren op de aanwezigheid van bepaalde mutaties in het gen voor DPD die gaan gepaard met een verhoogd risico op ernstige bijwerkingen. Patiënten met een gekende volledige DPD-deficiëntie mogen geen fluorouracilinjectie of -infuus, capecitabine of tegafur krijgen, omdat een volledig gebrek aan actief DPD voor hen een hoger risico oplevert op ernstige en mogelijk levensbedreigende bijwerkingen. Voor patiënten met een gedeeltelijke DPD-deficiëntie moet een verlaagde startdosis van deze geneesmiddelen worden overwogen. Omdat de effectiviteit van een verlaagde dosis niet is vastgesteld, kunnen de daaropvolgende doses worden verhoogd als er geen ernstige bijwerkingen zijn. Regelmatige controle van het fluorouracilgehalte in het bloed van patiënten die fluorouracil krijgen door middel van een continu infuus kunnen het resultaat van de behandeling verbeteren. Het is niet nodig om patiënten voorafgaand te testen die worden behandeld met topische

fluorouracil (aangebracht op de huid voor de behandeling van verschillende huidaandoeningen).

Bovendien kan de behandeling van ernstige schimmelinfecties met flucytosine (een ander geneesmiddel verwant met fluorouracil) niet worden uitgesteld, zodat het niet nodig is om patiënten te testen op DPD-deficiëntie voor ze met de behandeling beginnen ([24.03.2020 - FAGG](#)).




- **Immuuncheckpointremmers: atezolizumab** (in België: ▼TECENTRIQ® ▼), **cemiplimab** (niet op de markt in België), **durvalumab** (in België: ▼IMFINZI®): tuberculose
Na de beoordeling van een farmacovigilantiesignaal op basis van enkele meldingen, concludeerde het PRAC dat de incidentie van tuberculose en de reactivering van latente tuberculose waargenomen in klinische proeven en postmarketing gegevens met deze immuuncheckpointremmers, zich binnen (of onder) het wereldwijd geschatte epidemiologische bereik van tuberculose bevond. De huidige bewijslast ondersteunt geen oorzakelijk verband tussen tuberculose en de respectievelijke immuuncheckpointremmers. Gezien de slechte prognose voor reactivering van Mycobacterium tuberculosis, concludeerde het PRAC wel dat het nodig was om in rubriek 4.4 van de SKP te benadrukken dat infectieuze en ziektegerelateerde etiologieën moeten worden uitgesloten bij patiënten die tekenen en symptomen vertonen die wijzen op immuungerelateerde pneumonitis. De SKP en de bijsluiter van de betrokken geneesmiddelen moeten worden aangepast met vermelding van deze aanbeveling ([9-12.03.2020 - PRAC](#)).
- **Nivolumab** (in België: OPDIVO®): hemofagocytair lymfocytose
Na de beoordeling van een farmacovigilantiesignaal op basis van nieuwe gegevens uit de wetenschappelijke literatuur en de Eudravigilance-databank, concludeerde het PRAC dat de SKP en de bijsluiter van OPDIVO® moeten worden bijgewerkt om te informeren over het risico op hemofagocytair lymfocytose, waargenomen met nivolumab als monotherapie en in combinatie met ipilimumab ([9-12.03.2020 - PRAC](#); [10-13.02.2020 - PRAC](#)).
- **Liposomaal irinotecan** (in België: ONIVYDE®): risico op een medicatiefout door verandering in de uitdrukking van de sterkte en de dosisberekening
De uitdrukking van de sterkte van ONIVYDE® is gewijzigd, waardoor er een risico op een medicatiefout ontstaat. De sterkte van Onivyde wordt nu uitgedrukt als irinotecan waterrijke base (4,3 mg/ml) en niet meer als irinotecanhydrochloridetrihydraat (5 mg/ml). Als gevolg daarvan wordt de aanbevolen startdosis nu berekend op basis van 70 mg/m² waterrijke base. De hoeveelheid werkzaam bestanddeel in de injectieflacon is ongewijzigd. Er is een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([28.10.2019 – DHPC](#)).
- **Ibrutinib** (in België: IMBRUVICA®): ischemische beroerte
Het PRAC heeft het beschikbare bewijsmateriaal onderzocht over een signaal van ischemische beroerte met ibrutinib. Het PRAC analyseerde ook de door de VHB-houder verstrekte gegevens, waaronder het aantal suggestieve gevallen, de ernst van het probleem en de plausibiliteit van het onderliggende mechanisme. Het PRAC concludeerde dat de SKP en de bijsluiter van IMBRUVICA® moeten worden bijgewerkt met vermelding van cerebrovasculair accident, voorbijgaande ischemische aanval en ischemische beroerte als mogelijke bijwerkingen. Rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik" van de SKP moet vermelden dat gevallen van cerebrovasculair accident, voorbijgaande ischemische aanval en ischemische beroerte inclusief dodelijke afloop zijn gemeld bij het gebruik van ibrutinib, met en zonder gelijktijdige atriale fibrillatie en/of hypertensie. Latentie tussen het begin van de behandeling met ibrutinib en het begin van ischemische aandoeningen van het CZS bedroeg in de meeste gevallen enkele maanden (meer dan 1 maand in 78 %, meer dan 6 maanden in 44 % van de gevallen), hetgeen de noodzaak van regelmatige monitoring van patiënten benadrukt ([02-05.09.2019 - PRAC](#)).

Dermatologie

- **Corticosteroiden: inbeslagname van illegale huidbleekmiddelen in Brussel**

Er zijn meer dan 1.800 illegale geneesmiddelen in beslag genomen in winkels in Brussel. Het overgrote deel hiervan betreft huidbleekproducten die corticosteroiden bevatten en vooral populair zijn bij de Afrikaanse gemeenschap. Deze geneesmiddelen kunnen ernstige bijwerkingen veroorzaken zoals infecties, littekenvorming of bijnierinsufficiëntie ([24.02.2020 - FAGG](#)).

Oftalmologie

- **Aciclovir** voor oftalmologisch gebruik (in België: ACICLOVIR AGEPHA®): nieuwe specialiteit
Antivirale middelen in de vorm van zalf of oftalmologische gel zijn volgens de SKP aangewezen in geval van acute opstoot van Herpes simplex-keratitis. Voor zona ophtalmica is gespecialiseerd advies vereist. Een antiviraal middel moet dan systemisch worden toegediend. Een lokale behandeling volstaat niet. Langdurig gebruik van oftalmologische antivirale middelen kan oppervlakkige keratitis veroorzaken ([07.04.2020 - BCFI](#)).
- **Ranibizumab**  (in België: LUCENTIS® ): nieuwe indicaties
LUCENTIS® heeft twee nieuwe indicaties. De specialiteit kan nu ook worden gebruikt voor de behandeling van "proliferatieve diabetische retinopathie" en van "prematuren-retinopathie met zone I (stadium 1+, 2+, 3 of 3+), zone II (stadium 3+) of AP-ROP (agressieve posterieure vorm van prematuren-retinopathie) ziekte" (zie SKP) ([10.04.2020 - BCFI](#)).
- **Ranibizumab** (in België: LUCENTIS® ): zuigerstang op voorgevulde spuit 10ml/ml te stroef
Er is een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([06.11.2019 – DHPC](#)).

Neus-keel-oren

- **Pseudo-efedrine** (in België: VASOCEDINE PSEUDOEPHEDRINE®, en in verschillende combinaties, met een antihistaminicum of met paracetamol of met ibuprofen): ischemische opticusneuropathie
Op basis van postmarketing gegevens en wetenschappelijke literatuurgegevens heeft het PRAC aanbevolen om de SKP en de bijsluiter van geneesmiddelen met pseudo-efedrine bij te werken met vermelding van ischemische opticusneuropathie als mogelijke bijwerking. De behandeling met geneesmiddelen die pseudo-efedrine bevatten, moet worden gestaakt als er sprake is van een plotseling verlies van het gezichtsvermogen of van verminderd scherpzien, zoals scotoom. Het PRAC hield er rekening mee dat ischemie kan worden verklaard door het biologische bloedvatvernauwende werkingsmechanisme van pseudo-efedrine en dat er al andere ischemische bijwerkingen zijn vermeld voor pseudo-efedrine ([02.2020 - CMDh](#); [02.2020 - CMDh](#)).
- **Orale vasoconstrictoren: betere voorlichting van patiënten en apothekers over de risico's van vasoconstrictoren**
De aanhoudende gevallen van zeldzame maar ernstige bijwerkingen, in het bijzonder myocardinfarct en ischemische of hemorragische beroerte, en ook aanzienlijk verkeerd gebruik van vasoconstrictoren, hebben ertoe geleid dat het Franse ANSM een hulppkaart voor de verstrekking van het geneesmiddel heeft ontwikkeld voor apothekers en een informatiedocument voor patiënten. Deze documenten zijn een aanvulling op de bijsluiter in de verpakking en aan de SKP. Na alle belanghebbenden te hebben geraadpleegd, heeft het ANSM deze documenten opgesteld om meer informatie te verstrekken over het goed gebruik en de risico's van bijwerkingen van deze veelgebruikte geneesmiddelen, en meer in het bijzonder deze in tabletvorm en op basis van pseudo-efedrine die zonder medisch voorschrift verkrijgbaar zijn ([30.01.2020 - ANSM](#)).
- **Folcodine** (in België: PHOLCO-MEREPRINE MONO®): acute gegeneraliseerde exanthemeuze pustulose (AGEP)

Het PRAC analyseerde cumulatieve gegevens van acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) gerapporteerd met folcodine. Het PRAC concludeerde dat de SKP en de bijsluiter van geneesmiddelen die folcodine bevatten, moeten worden bijgewerkt met vermelding dat ernstige cutane bijwerkingen, waaronder AGEP, die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, werden gemeld bij patiënten die werden behandeld met folcodine, waarschijnlijk in de eerste week van de behandeling. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en nauwlettend worden opgevolgd op het vlak van huidreacties. Als zich tekenen en symptomen voordoen die op deze reacties wijzen, moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet ([01.2020 - CMDh](#)).

Anesthesie

- **Esketamine** (in België: VESIERRA®): **nieuwe specialiteit**
VESIERRA® is een nieuw anestheticum voor de algemene anesthesie, en als aanvulling van lokale of regionale anesthesie. Het is een isomeer van ketamine, met een vergelijkbaar veiligheidsprofiel ([10.12.2019 - BCFI](#)).

Diagnostica

- **Contrastmiddelen: risico's op onmiddellijke overgevoeligheidsreacties**
Het Franse ANSM heeft een herinnering gepubliceerd over de te nemen voorzorgsmaatregelen om het risico op onmiddellijke overgevoeligheidsreacties te beperken. Het ANSM herinnert er met name aan dat medisch toezicht is vereist bij patiënten die contrastmiddel krijgen toegediend, zowel tijdens als na de toediening (30 minuten), en dat alle middelen die nodig zijn voor spoedreanimatie onmiddellijk beschikbaar moeten zijn in geval van ernstige allergische reacties. Voor elke patiënt die een onmiddellijke overgevoeligheidsreactie heeft ondergaan na de injectie van een contrastmiddel, is de bepaling van het mechanisme van deze reactie, al dan niet allergisch, belangrijk om de veiligheid van daaropvolgende radiologische procedures te garanderen. Wanneer het gaat om een allergisch mechanisme, is het contrastmiddel levenslang tegenaangewezen ([ANSM - 18.03.2020](#)).

Diverse geneesmiddelen

- **Naltrexon + bupropion** (in België: ▼MYSIMBA® ▼): **nieuwe specialiteit**
MYSIMBA® is een vaste combinatie van naltrexon + bupropion, met als indicatie gewichtsbeheersing bij volwassenen met obesitas of volwassenen met overgewicht (BMI \geq 27kg/m²) met minstens één extra cardiovasculaire risicofactor, als aanvulling op aanpassingen van de levensstijl. Deze combinatie is tegenaangewezen bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie, voorgeschiedenis van convulsies, bipolaire stoornis of eetstoornis, tumor van het centrale zenuwstelsel, ontwenning van alcohol of benzodiazepine, gelijktijdige behandeling met naltrexon, bupropion of MAO-inhibitoren, chronische opioïdeninname, of ernstige leverinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij suïcidaal risico of andere neuropsychiatrische symptomen, verhoogde bloeddruk of hart- en vaatziekten, of matige nierinsufficiëntie ([18.02.2020 - BCFI](#)).
- **Patisiran** (in België: ▼ONPATTRO® ▼): **nieuwe specialiteit**
Patisiran is aangewezen voor de behandeling van erfelijke transthyretine-gemedieerde amyloïdose bij volwassen patiënten met polyneuropathie in stadium 1 of stadium 2. De meest frequente bijwerkingen zijn infusiegerelateerde reacties en perifeer oedeem ([10.12.2019 - BCFI](#)).
- **Mecasermine** (in België: ▼INCRELEX® ▼): **risico op goedaardige en kwaadaardige neoplasie**
Er is een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([29.11.2019 - DHPC](#)).

VIG-news

Voor al uw vragen en suggesties: ADR@fagg-afmps.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 voor 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.

ACS: Acuut Coronair Syndroom
ADHD: Attention Deficit Hyperactivity Disorder
ADR: Adverse Drug Reaction
AGEP: Acute Gegeneraliseerde Exanthemateuze Pustulose
AMR: Antimicrobiële resistentie
ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (bevoegde geneesmiddelenautoriteit van Frankrijk)
APB: Algemene Pharmaceutische Bond
AP-ROP: Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity
ASA: Acetylsalicylic acid
BAPCOC: Belgische commissie voor de coördinatie van het antibioticabeleid
BCFI: Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie, vzw
BE: gecommmercialiseerd in België
BMI: Body mass index
CAP: Patient Alert Cap
CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use
CMDh: Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures - Human
CMV: Cytomegalovirus
COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease
COVID-19: Corona Virus Disease 2019
CT: Computertomografie
CYP: Cytochroom P450
CZS: Centraal zenuwstelsel
DHPC: Direct Healthcare Professional Communication (rechtstreekse mededeling aan gezondheidszorgbeoefenaars)
DPD: Dihydropyrimidinedehydrogenase
DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EMA: European Medicines Agency (Europees Geneesmiddelenbureau)
EU: Europese unie
FAGG: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
FDA: Food and Drug Administration van de Verenigde Staten van Amerika
HIV: Human immunodeficiency virus
IL: interleukine
Lareb: Nederlands bijwerkingencentrum
MAO: Monoamine-oxidase
MHLW: Ministry of Health, Labor and Welfare (ministerie van Gezondheid, Arbeid en Welzijn in Japan)
NDMA: N-nitrosodimethylamine
NNRTI: Non-nucleoside reverse-transcriptase-inhibitor
NSAID's: Non steroidal anti-inflammatory drugs
OPHACO: Office des Pharmacies Coopératives de Belgique (Vereniging der Coöperatieve Apotheken van België)
PD-1: programmed cell death protein 1
PD-L1: programmed cell death ligand 1
PET: positronemissietomografie
P-gp: P-glycoproteïne
PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (bevoegde autoriteit voor geneesmiddelen in Japan)
PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking)
PSUR: Periodic Safety Update Reports
SGLT: Sodium-Glucose Transport proteins
SJS: Stevens-Johnson-Syndroom
SKP: Samenvatting van de Kenmerken van het Product
VHB: Vergunning voor het in de handel brengen

.be

Verantwoordelijke uitgever: Xavier De Cuyper, administrateur-generaal van het FAGG
www.fagg.be - Copyright©2020-FAGG