

Artsen, apothekers, tandartsen, verpleegkundigen en vroedkundigen kunnen vermoedelijke bijwerkingen van geneesmiddelen melden aan het FAGG via het online systeem www.gelefiche.be of via de [papieren gele fiche](#) beschikbaar [op de internetsite van het FAGG](#).

Ook patiënten kunnen rechtstreeks vermoedelijke bijwerkingen van geneesmiddelen aan het FAGG melden via een [meldingsfiche](#) op de internetsite van het FAGG. Vragen in verband met de melding door patiënten kunnen worden gericht aan patientinfo@fagg.be.

Om op de hoogte te blijven van recente informatie, kunt u de rubriek News van het FAGG, toegankelijk via [de startpagina van de internetsite van het FAGG](#), raadplegen.

De internetsite van het FAGG werd bijgewerkt en biedt meer duidelijkheid over het melden van problemen naar aanleiding van een [medicatiefout](#), [misbruik](#) of [kwaliteitsgebrek](#), met of zonder bijwerking. Dergelijke meldingen zijn belangrijk en stellen gezondheidsinstanties en farmaceutische bedrijven in staat om maatregelen te nemen en herhaling van deze problemen te voorkomen.

In de VIG-news staat het symbool "▲" rechts van de zogenaamde no switch-geneesmiddelen.

Voor al uw vragen en suggesties, kunt u het FAGG contacteren via ADR@fagg.be.

Farmacovigilantie

Actieve geneesmiddelenbewaking

Selectie van recente berichten in het kader van de geneesmiddelenbewaking

Cardiovasculair systeem

- **Selexipag** (BE: UPTRAVI®): aanbevelingen bij gelijktijdig gebruik met CYP2C8-remmers (bijvoorbeeld gemfibrozil) en aanbeveling tot dosisaanpassing wanneer een matige CYP2C8-remmer samen wordt toegediend of stopgezet

Bloed en stolling

- **Geneesmiddelen die factor VIII bevatten** (BE: ADVATE®, ▼ELOCTA®, FACTANE®, HELIXATE NEXGEN®, KOGENATE®, ▼KOVALTRY®, ▼NOVOEIGHT®, ▼NUWIQ®, OCTANATE RECOMBINATE®, REFACTO AF®, HAEMATE P®, WILATE®) en afronding van de arbitrageprocedure: risico van ontwikkeling van inhibitoren bij patiënten met hemofilie A
- **Eftrenonacog alfa** (BE: ▼ALPROLIX®): nieuwe specialiteit
- **Darbepoetin alfa** (BE: ARANESP®) en risico van *ernstige huidreacties*: Stevens-Johnson syndroom en *toxische epidermale necrolyse*
- **Enoxaparine natrium** (BE: CLEXANE®): update in de verwoording van de productsterkte, doseringsschema's bij DVT/longembolie en gebruik bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie

Ademhalingsstelsel

- **Noscapine tegen hoest** (BE: NOSCAFLEX® en generieken) en mogelijke tijdelijke *pijnklachten*

Hormonaal stelsel

- Injecteerbare geneesmiddelen op basis van **methylprednisolon** met lactose als hulpstof (BE: DEPO-MEDROL® en SOLU-MEDROL®): contra-indicatie bij patiënten die allergisch zijn voor koemelkeiwitten

Gynaeco-obstetrie

- **Follitropine delta** (BE: ▼REKOVELLE®): nieuwe specialiteit

Urogenitaal stelsel

- **Finasteride** (BE: PROSCAR® en generieken) en **dutasteride** (BE: AVODART® en generieken): risico van depressie
- **Finasteride** (BE: PROSCAR® en generieken) en ernstige spiergerelateerde bijwerkingen

Pijn en koorts

- **Naloxegol** (BE: ▼MOVENTIG®): nieuwe specialiteit
- **Tramadol** en geneesmiddelen tegen hoest en pijn met **codeïne**: beperkt gebruik bij kinderen en contra-indicaties bij vrouwen die borstvoeding geven

Zenuwstelsel

- **Valproaat** ⚠ en gebruik bij **bipolaire stoornissen in Frankrijk** (BE: DEPAKINE® en generieken): contra-indicatie tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen effectieve anticonceptie gebruiken
- **Baclofen** (BE: LIORESAL® en generieken): beperking van de maximale dosis tot 80 mg per dag in het kader van een "tijdelijke toelating" (RTU)
- **Gabapentine** ⚠ (BE: NEURONTIN® en generieken) en signaal van ademhalingsdepressie zonder gelijktijdig gebruik van opioïden
- **Clozapine** ⚠ (BE: LEPONEX® en generieken) en gastro-intestinale hypomotiliteit met mogelijk fatale afloop
- **Fampridine** (BE: ▼FAMPYRA®): nieuwe specialiteit

Infecties

- **Efavirenz** (BE: STOCRIN® en EFAVIRENZ MYLAN® en in de combinatie ATRIPLA®) en verlenging van het QT-interval

Immuniteit

- **Daclizumab** (BE: ZINBRYTA®): start arbitrageprocedure

Antitumorale geneesmiddelen

- **Alectinib** ⚠ (BE: ▼ALECENSA®): nieuwe specialiteit
- **Ramucirumab** ⚠ (BE: ▼CYRAMZA®): nieuwe specialiteit
- **Ibrutinib** ⚠ (BE: ▼IMBRUVICA®): risico van hepatitis B-reactivatie
- **Bendamustine** ⚠ (BE: LEVACT®): verhoogde mortaliteit waargenomen in recent klinisch onderzoek
- **Trifluridine – tipiracil** ⚠ (BE: ▼LONSURF®): nieuwe specialiteit
- **Brentuximab vedotin** ⚠ (BE: ▼ADCETRIS®): reactivatie van het cytomegalovirus

Ophtalmologie

- Intraoculaire injecties met samengesteld **triamcinolon**, **moxifloxacin** en **vancomycine (TMV)** en *hemorragische occlusieve retinale vasculitis*

Anesthesie

- Algemene anesthesie en sedativa: waarschuwingen voor jonge kinderen en zwangere vrouwen

Materiovigilantie

- Medische hulpmiddelen voor dermatologisch gebruik die paraffine bevatten

Farmacovigilantie

Actieve geneesmiddelenbewaking

Selectie van recente berichten in het kader van de geneesmiddelenbewaking

Cardiovasculair systeem

- **Selexipag** (in België: UPTRAVI®): contra-indicatie voor gelijktijdig gebruik met krachtige CYP2C8-remmers (bijvoorbeeld gemfibrozil) en aanbeveling tot dosisaanpassing wanneer een matige CYP2C8-remmer samen wordt toegediend of stopgezet
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) rondgestuurd ([01.06.2017 – DHPC](#)).

Bloed en stolling

- Geneesmiddelen die factor VIII bevatten (in België: ADVATE®, ▼ELOCTA®, FACTANE®, HELIXATE NEXGEN®, KOGENATE®, ▼KOVALTRY®, ▼NOVOEIGHT®, ▼NUWIQ®, OCTANATE RECOMBINATE®, REFAC TO AF®, HAEMATE P®, WILATE®) en afronding van de arbitrageprocedure: risico van *ontwikkeling van inhibitoren* bij patiënten met hemofilie A
Het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) heeft de herziening van geneesmiddelen die factor VIII bevatten, afgerond. Daarbij werd het risico op het ontwikkelen van inhibitoren geëvalueerd bij patiënten met hemofilie A die nooit eerder met deze geneesmiddelen werden behandeld. Factor VIII-geneesmiddelen vervangen de ontbrekende factor VIII bij patiënten met hemofilie A. Het lichaam kan echter inhibitoren ontwikkelen als reactie op deze geneesmiddelen, in het bijzonder bij patiënten die de behandeling voor de eerste keer krijgen. Deze inhibitoren kunnen het effect van deze geneesmiddelen blokkeren, zodat een bloeding ongecontroleerd verloopt. De herziening kwam er na de publicatie van het SIPPET-onderzoek, dat concludeerde dat inhibitoren zich vaker ontwikkelen bij patiënten die recombinante factor VIII-geneesmiddelen krijgen dan bij patiënten die worden behandeld met uit plasma afkomstige factor VIII-geneesmiddelen. Bovendien moet volgens het PRAC, gezien de verschillende kenmerken van de individuele producten binnen de twee klassen, de evaluatie van het risico om inhibitoren te ontwikkelen op productniveau gebeuren in plaats van op niveau van de klasse. Na analyse van de beschikbare gegevens heeft het PRAC besloten dat er geen duidelijk en samenhangend bewijs is voor een verschil in het ontstaan van inhibitoren tussen de twee klassen van geneesmiddelen die factor VIII bevatten. Het risico voor elk afzonderlijk product zal verder worden geëvalueerd van zodra meer bewijs beschikbaar is.
Het PRAC beveelt aan om de voorschrijfinformatie te herzien om het huidige bewijs weer te geven. De herziening moet, wanneer van toepassing, de ontwikkeling van inhibitoren als een zeer frequente bijwerking bij niet eerder behandelde patiënten, en als een zeldzame bijwerking bij eerder behandelde patiënten, vermelden. De bestaande waarschuwing voor de ontwikkeling van inhibitoren moet worden aangepast om aan te tonen dat de aanwezigheid van lage inhibitorgehalten minder risico vormt op ernstige bloedingen dan hoge gehalten. De aanbevelingen van het PRAC zullen worden doorgegeven aan het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) van het Europees Geneesmiddelenbureau (European Medicines Agency, EMA), voor een definitief advies ([16.06.2017 – FAGG](#)).
- **Eftrenonacog alfa** (in België: ▼ALPROLIX®): *nieuwe specialiteit*
Eftrenonacog alfa is een biosynthetische analoog van stollingsfactor IX met verlengde halfwaardetijd, voor de profylaxis en de behandeling van bloedingen bij hemofilie B ([15.06.2017 – BCFI](#)).
- **Darbepoetin alfa** (in België: ARANESP®) en risico van *ernstige huidreacties: Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse*

Na het in de handel brengen van het product, werden ernstige huidreacties zoals blaarvorming, ulceratie van de slijmvliezen en desquamatie gemeld bij patiënten behandeld met ARANESP®. Op 5 april 2017 waren er internationaal 11 gevallen van Stevens-Johnson syndroom en 4 gevallen van toxische epidermale necrolyse gerapporteerd. Geen enkel geval werd gemeld in Canada. Health Canada wenst de productinformatie bij te werken met toevoeging van informatie over deze bijwerkingen. Patiënten krijgen het advies hun gezondheidszorgbeoefenaar op de hoogte te brengen van elke bijwerking na gebruik van ARANESP®. Gezondheidszorgbeoefenaars moeten de behandeling met ARANESP® onmiddellijk staken wanneer een ernstige huidreactie optreedt of wanneer er een vermoeden is van aanwezigheid van Stevens-Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse. De behandeling met ARANESP® moet definitief worden stopgezet wanneer er sprake is van een bevestigd geval van Stevens-Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse ([05.05.2017 - Health Canada](#)). Op Europees niveau identificeerde Duitsland een signaal op basis van meldingen van ernstige huidreacties. Tijdens de zitting van februari 2017 heeft het PRAC de VHB-houders van de betrokken producten gevraagd om een cumulatieve studie van de gevallen en de literatuur uit te voeren, samen met een analyse van het onderliggende mechanisme ([06-09.02.2017 - PRAC](#)). Na de vergadering van juli 2017 en op basis van de gegevens verstrekt door de VHB-houders, adviseerde het PRAC hen om de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) en bijsluiters van de betrokken producten bij te werken met toevoeging van informatie omtrent over het risico van ernstige huidreacties ([20.07.2017 – PRAC](#)).

- **Enoxaparine natrium** (in België: CLEXANE®): update in de verwoording van de productsterkte, doseringsschema's bij DVT/longembolie en gebruik bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) rondgestuurd ([01.05.2017 – DHPC](#)).

Ademhalingsstelsel

- **Noscapine** tegen hoest (in België: NOSCAFLEX® en generieken) en mogelijke tijdelijke pijnklachten
Na ontvangst van meldingen door Lareb besloot het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) om de productinformatie van hoestmiddelen op basis van noscapine bij te werken met toevoeging van (boven-)buikpijn, pijn op de borst en hoofdpijn als zeldzame bijwerkingen. De pijn treedt binnen enkele uren na inname op en verdwijnt spontaan na enkele uren ([29.05.2017 – CBG](#)).

Hormonaal stelsel

- **Injecteerbare geneesmiddelen op basis van methylprednisolon met lactose als hulpstof** (in België: DEPO-MEDROL® en SOLU-MEDROL®): contra-indicatie bij patiënten die allergisch zijn voor koemelkeiwitten
Injecteerbare methylprednisolon wordt gebruikt om symptomen van ernstige allergische reacties en andere ontstekingsziekten te behandelen. Het PRAC heeft een herziening uitgevoerd van injecteerbare geneesmiddelen op basis van methylprednisolon met lactose als hulpstof. Daarbij werd aangetoond dat dergelijke injecties ook sporen van koemelkeiwitten kunnen bevatten. Daarom beveelt het PRAC aan om deze geneesmiddelen niet te gebruiken bij patiënten met bewezen of vermoedelijke koemelkeiwitallergie. Patiënten die worden behandeld met methylprednisolon voor een allergische reactie, moeten hun behandeling stoppen als hun symptomen verslechteren of als ze nieuwe symptomen ontwikkelen. Bovendien beveelt het PRAC aan dat farmaceutische bedrijven de koemelkeiwitten uit de bereiding verwijderen ([26.07.2017 – FAGG](#) en [01.08.2017 – EMA](#)).
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) rondgestuurd ([08.2017 - DHPC](#)).

Gynaeco-obstetrie

- **Follitropine delta** (in België: ▼REKOVELLE®): nieuwe specialiteit

Follitropine delta is een biosynthetisch follikelstimulerend hormoon (Follicle Stimulating Hormone, FSH) dat wordt geproduceerd in een humane cellijn met als indicatie ovariumstimulatie in het kader van in-vitrofertilisatie. De bijwerkingen en contra-indicaties van follitropine delta zijn deze van de gonadotropines in het algemeen ([15.05.2017 – BCFI](#)).

Urogenitaal stelsel



- **Finasteride** (in België: PROSCAR® en generieken) en **dutasteride** (in België: AVODART® en generieken) en risico van *depressie*
De 5-alfa-reductase-inhibitoren finasteride en dutasteride worden gebruikt bij benigne prostaathypertrofie. In lage dosis (1 mg/dag) wordt finasteride soms ook off-label en in magistrale bereiding gebruikt bij alopecia androgenetica. Depressieve stoornissen zijn al opgenomen als bijwerking in de SKP en de bijsluiters van specialiteiten op basis van finasteride en dutasteride; de frequentie ervan is onbekend. Recente gegevens vullen de kennis over dit risico aan. Het PRAC analyseerde onlangs de gegevens over finasteride in een dosering van 1 mg en het risico van depressie. Op basis van meldingen van depressie waarvoor een oorzakelijk verband als mogelijk werd geacht, besliste het PRAC dat depressie ook een mogelijke bijwerking is van finasteride bij gebruik in het kader van alopecie. De frequentie ervan is onbekend ([07.2017 – BCFI](#)). Over dit onderwerp werd ook een Flash VIG-news gepubliceerd op de website van het FAGG ([24.11.2017 – FAGG](#)).
- **Finasteride** (in België: PROSCAR® en generieken) en **ernstige spiergerelateerde bijwerkingen**
Health Canada heeft een veiligheidsbeoordeling uitgevoerd met betrekking tot het risico van ernstige spiergerelateerde bijwerkingen na gebruik van finasteride (5 mg/dag en 1 mg/dag). Daaruit is gebleken dat het risico van ernstige spiergerelateerde bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van finasteride niet kan worden uitgesloten. Health Canada beveelt aan dat fabrikanten de Canadese bijsluiters van geneesmiddelen die finasteride bevatten bijwerken om het risico kenbaar te maken ([07.2017 - Health Canada](#)).
In België worden deze bijwerkingen voorlopig niet vermeld in de SKP's en bijsluiters van PROSCAR® of generieken.

Pijn en koorts

- **Naloxegol** (in België: ▼MOVENTIG®): **nieuwe specialiteit**
Naloxegol, een gepegyleerd derivaat van naloxon, is een antagonist van de perifere opioïdreceptoren, vooral ter hoogte van de gastro-intestinale mucosae. Naloxegol heeft als indicatie de behandeling van obstipatie door opioïden bij onvoldoende antwoord op de klassieke laxativa, net als subcutaan toegediend methylnaltrexon ([15.05.2017 – BCFI](#)).
- **Tramadol** en geneesmiddelen tegen hoest en pijn met **codeïne**: **bepert gebruik bij kinderen en contra-indicaties bij vrouwen die borstvoeding geven**
De FDA (Food and Drug Administration, Verenigde Staten van Amerika) heeft een update van de contra-indicaties en waarschuwingen in verband met het gebruik van tramadol in de pediatrie gepubliceerd. De FDA scherpt ook de aanbeveling aan tegen het gebruik van deze geneesmiddelen door moeders die borstvoeding geven omwille van het risico van ernstige bijwerkingen bij zuigelingen (overmatige slaperigheid, moeilijkheden bij het eten of ernstige ademhalingsproblemen die mogelijk fataal zijn) ([20.04.2017 – FDA](#)).
Op Europees niveau concludeerde het PRAC in 2013 dat diverse risicobeperkende maatregelen nodig waren om ervoor te zorgen dat codeïne enkel zou worden toegediend aan kinderen voor wie de voordelen opwegen tegen de risico's in het kader van pijnbestrijding. Het PRAC formuleerde ook een aantal aanbevelingen, waaronder de contra-indicatie bij alle pediatrie patiënten (0-18 jaar) die een tonsillectomie en/of adenotomie moeten ondergaan omwille van het obstructief slaapapneusyndroom, voor patiënten van alle leeftijden waarvan is bekend dat zij ultrasnelle CYP2D6-metaboliseerders zijn (tot ongeveer 10 % van de blanke patiënten zijn ultrasnelle CYP2D6-metaboliseerders, maar de prevalentie verschilt afhankelijk van de raciale en etnische groep) omwille van een verhoogd risico van ernstige en levensbedreigende bijwerkingen, en ook voor vrouwen die borstvoeding geven. Codeïne is nu enkel nog

aangewezen voor patiënten ouder dan 12 jaar in het kader van de behandeling van acute, matige pijn die niet kan worden verlicht door andere analgetica zoals paracetamol of ibuprofen (alleen) ([28.06.2013 - PRAC](#)). Aangezien de redenen voor deze beperkingen ook van toepassing kunnen zijn op het gebruik van codeïne voor hoest en verkoudheid bij kinderen, en gezien een tweede herziening op Europees niveau, raadde het PRAC in 2015 beperkingen aan voor het gebruik van codeïne voor de behandeling van hoest en verkoudheid; deze komen grotendeels overeen met de eerdere aanbevelingen over het gebruik van codeïne bij pijnverlichting ([03.06.2015 – FAGG](#)).

Zenuwstelsel

- **Valproaat**  en gebruik bij bipolaire stoornissen (in België: DEPAKINE® en generieken): **contra-indicatie in Frankrijk tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen effectieve anticonceptie gebruiken**
Het PRAC werd ervan op de hoogte gebracht dat Frankrijk een contra-indicatie zal invoeren voor het gebruik van valproaat bij bipolaire stoornissen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen effectieve anticonceptie gebruiken (in België wordt valproaat ook gebruikt voor bipolaire stoornissen hoewel deze indicatie niet in de SKP van alle producten wordt vermeld). De meest recente aanbeveling van het PRAC is dat valproaat niet mag gebruikt worden tijdens de zwangerschap of bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen effectieve anticonceptie gebruiken, behalve wanneer er geen alternatief bestaat ([26.07.2017 – FAGG](#)). Op 26 september 2017 hebben patiënten, zorgverleners, artsen, apothekers en universiteiten hun ervaring gedeeld tijdens de eerste openbare hoorzitting van het EMA. De samenvatting van de openbare hoorzitting is beschikbaar op de website van het EMA ([26.09.2017 – EMA](#)). Het PRAC zal de ervaringen en suggesties van de sprekers overwegen en rekening houden met hun bijdragen tijdens de evaluatie van de veiligheid van valproaat. Bovendien zal het PRAC opvolgingsbijeenkomsten houden en aanbevelingen formuleren in de komende maanden. Het FAGG neemt actief deel aan de besprekingen binnen het PRAC en wacht op het resultaat van de beoordeling en de formulering van de aanbevelingen ([10.10.2017 – FAGG](#)).
- **Baclofen** (in België: LIORESAL® en generieken): **beperking van de maximale dosis tot 80 mg per dag in het kader van een tijdelijke toelating (Recommandation temporaire d'utilisation, RTU) in Frankrijk**
Een epidemiologisch onderzoek uitgevoerd door het Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts), in samenwerking met de Franse bevoegde geneesmiddelenautoriteit (Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé, ANSM) en het Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), heeft aangetoond dat, over de periode 2009-2015, er een dosisafhankelijke toename van het risico van ziekenhuisopname en overlijden bestaat na het gebruik van baclofen in vergelijking met de geneesmiddelen vergund voor de behandeling van alcoholverslaving.
In afwachting van de afronding van de beoordeling van de VHB-aanvraag, ingediend door het laboratorium Ethypharm, werd het protocol van de tijdelijke toelating herzien en werd de dosering beperkt tot maximum 80 mg/dag. Het ANSM vraagt dat patiënten die worden behandeld met doses hoger dan 80 mg/dag, door hun arts worden gezien om een geleidelijke dosisverlaging te starten (verlaging met 10 of 15 mg om de 2 dagen) om zo de kans op ontweningsverschijnselen te vermijden en te komen tot een nauwere opvolging tot stabilisering van de dosering. Het ANSM herhaalt de oproep tot waakzaamheid bij het voorschrijven van baclofen aan patiënten met psychiatrische stoornissen omwille van het risico van verergering van de onderliggende psychiatrische ziekte en/of een mogelijk suïcidaal risico. Bij epileptische patiënten of patiënten met een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen en voor wie het risico van verlaging van de convulsiedrempel mogelijk is door het voorschrijven van baclofen, moet de behandeling zeer geleidelijk worden gestart en is een strikte opvolging aan de orde tijdens de volledige duur van de behandeling ([25.07.2017 – ANSM](#); [07.09.2017 - BCFI](#)).
- **Gabapentine**  (in België: NEURONTIN® en generieken) en signaal van **ademhalingsdepressie zonder gelijktijdig gebruik van opioïden**
Na analyse van de beschikbare gegevens in EudraVigilance, in de literatuur en van de gegevens verstrekt door de VHB-houder, beveelt het PRAC aan om de SKP en de bijsluiter van producten

op basis van gabapentine bij te werken met toevoeging van een nieuwe waarschuwing over ademhalingsdepressie, in het bijzonder bij risicopatiënten, en om ademhalingsdepressie te vermelden als zeldzame bijwerking ([06-09.06.2017 - PRAC](#), [22.06.2017 – PRAC](#)).

- **Clozapine**  (in België: LEPONEX® en generieken) en *gastro-intestinale hypomotiliteit met mogelijk fatale afloop*
De anticholinerge eigenschappen van clozapine werden geassocieerd met stoornissen van de darmperistaltiek van variabele intensiteit, gaande van constipatie tot darmobstructie, fecale impactie en paralytische ileus. Er zijn zeldzame fatale gevallen beschreven. In januari 2011 wees Health Canada gezondheidszorgbeoefenaars op het risico van levensbedreigende gastro-intestinale hypomotiliteit na gebruik van clozapine. Sinds deze mededeling kreeg Health Canada nog bijkomende meldingen van sterfgevallen te wijten aan intestinale obstructie na het gebruik van clozapine. Daarom wijst Health Canada gezondheidszorgbeoefenaars nogmaals op het risico van gastro-intestinale hypomotiliteit met mogelijk fatale afloop, vermoedelijk gelinkt aan het gebruik van clozapine. Bijzondere aandacht is aangewezen bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die constipatie kunnen veroorzaken (vooral geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen zoals bepaalde antipsychotica, antidepressiva en antiparkinsonmiddelen) en bij patiënten met een voorgeschiedenis van colonlijden of onderbuikchirurgie, aangezien deze de situatie kunnen verergeren. Het is essentieel om constipatie te herkennen en actief te behandelen ([01.06.2017 – Health Canada](#)). Deze informatie is al opgenomen in de Belgische SKP's van producten op basis van clozapine.
- **Fampridine** (in België: ▼FAMPYRA®): *nieuwe specialiteit*
Fampridine is een pyridinederivaat dat de kaliumkanalen ter hoogte van de zenuwcellen inhibeert, met een verbetering van de zenuwgeleiding tot gevolg. Fampridine heeft als indicatie de verbetering van het loopvermogen bij patiënten met multiple sclerose met onder andere spasticiteit ter hoogte van de benen. Fampridine werd vroeger soms gebruikt in magistrale bereidingen, maar er werden convulsies vastgesteld bij het gebruik van deze vormen met onmiddellijke afgifte. FAMPYRA® is een vorm van fampridine met verlengde afgifte, met geringer risico van epilepsie ([15.05.2017 – BCFI](#)).

Infecties

- **Efavirenz** (in België: STOCRIN®, EFAVIRENZ MYLAN® en in de combinatie ATRIPLA®) en *verlenging van het QT-interval*
Bij patiënten behandeld met efavirenz werd een verlenging van het QT-interval waargenomen. Gezondheidszorgbeoefenaars moeten alternatieve behandelingen voor efavirenz overwegen bij patiënten die gelijktijdig een geneesmiddel krijgen met een gekend risico van torsades de pointes en bij patiënten met een verhoogd risico voor torsades de pointes. De Canadese monografie van geneesmiddelen op basis van efavirenz werd bijgewerkt om deze aanbevelingen op te nemen ([06.2017 - Health Canada](#)).
In Europa is de procedure om deze informatie in de SKP en de bijsluiter van de betrokken geneesmiddelen op te nemen, aan de gang.

Immunitet

- **Daclizumab** (in België: ZINBRYTA®): *start arbitrageprocedure*
Na het overlijden door acuut leverfalen van een patiënt die tijdens een lopende observationele studie met ZINBRYTA® werd behandeld en na vier gevallen van ernstig leverletsel, startte het PRAC in juni 2017 een herziening van dit geneesmiddel dat wordt gebruikt om volwassenen te behandelen met recidiverende vormen van multiple sclerose. Het risico van leverschade bij ZINBRYTA® was al in juli 2016 gekend toen de VHB van het geneesmiddel werd verleend. Diverse maatregelen werden genomen om dit risico te beperken, zoals het verstrekken van educatief materiaal voor gezondheidszorgbeoefenaars en patiënten over hoe leverschade te voorkomen of te beperken.

Het PRAC gaat nu alle beschikbare gegevens opnieuw evalueren en bepalen of er gevolgen zijn voor het gebruik van dit product en of er nieuwe maatregelen nodig zijn om dit risico te beperken ([16.06.2017 – FAGG](#)). Tijdens de zitting van juli 2017 besliste het PRAC om het gebruik van ZINBRYTA® voorlopig te beperken tot patiënten met multiple sclerose in een zeer actieve recidiverende vorm zonder respons op bepaalde andere behandelingen, en tot patiënten met een snel evoluerende recidiverende vorm die niet met andere geneesmiddelen kunnen worden behandeld. Patiënten met leverschade mogen dit geneesmiddel niet krijgen. Deze aanbeveling is een voorlopige maatregel ter bescherming van de volksgezondheid terwijl de herziening op Europees niveau van Zinbryta nog loopt. Artsen moeten de leverfunctie van patiënten die het geneesmiddel nemen, blijven opvolgen, met bijzondere aandacht voor symptomen van leverschade. Patiënten moeten snel contact opnemen met hun arts als ze symptomen van leverproblemen vertonen zoals onverklaarbare misselijkheid, braken, buikpijn, vermoeidheid, verlies van eetlust, vergeling van de huid en de ogen, en donkere urine ([26.07.2017 – FAGG](#)).

In België werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars rondgestuurd (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) ([10.07.2017 – DHPC](#)).

Antitumorale geneesmiddelen

- **Alectinib** ⚠ (in België: ▼ALECENSA®): nieuwe specialiteit
Alectinib is een Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-tyrosinekinaseremmer en heeft als indicatie de behandeling van gevorderde, ALK-positieve niet-kleincellige longkanker. Alectinib is enkel vergund voor gebruik bij patiënten die eerder zijn behandeld met crizotinib ([07.2017 – BCFI](#)).
- **Ramucirumab** ⚠ (in België: ▼CYRAMZA®): nieuwe specialiteit
Ramucirumab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen de Vascular Endothelial Growth Factor receptor (VEGF-receptor) en heeft als indicatie de behandeling van bepaalde gevallen van gevorderde maagkanker, colorectale kanker en niet-kleincellige longkanker, na falen van chemotherapie (o.a. een platinumderivaat) ([07.2017 – BCFI](#)).
- **Ibrutinib** ⚠ (in België: ▼IMBRUVICA®): risico van hepatitis B-activatie: testen op hepatitis B-virus voordat een behandeling met ▼IMBRUVICA® wordt gestart
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) rondgestuurd ([17.07.2017 – DHPC](#)).
- **Bendamustine** ⚠ (in België: LEVACT®): verhoogde mortaliteit waargenomen in recent klinisch onderzoek met bendamustine
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) rondgestuurd ([07.2017 – DHPC](#)).
- **Trifluridine – tipiracil** ⚠ (in België: ▼LONSURF®): nieuwe specialiteit
Trifluridine is een nucleoside-analoog van thymidine en heeft antivirale en antineoplastische eigenschappen; tipiracil is een inhibitor van het metabolisme van trifluridine en verhoogt zo de plasmaconcentratie van trifluridine. De associatie trifluridine + tipiracil heeft als indicatie de behandeling van gemetastaseerde colorectale kanker bij patiënten die eerder werden behandeld met andere chemotherapieën ([06.2017 – BCFI](#)).
- **Brentuximab vedotin** ⚠ (in België: ▼ADCETRIS®): reactivatie van het cytomegalovirus (CMV)
Na analyse van het beschikbare bewijs in EudraVigilance, in klinische proeven en in de literatuur, en rekening houdend met het feit dat de associatie tussen brentuximab vedotine en infecties al is gekend, raadde het PRAC aan om een waarschuwing voor CMV (reactivatie) op te nemen in de SKP en de bijsluiters van het betrokken geneesmiddel; dit om ervoor te zorgen dat patiënten tijdens een behandeling met brentuximab vedotine zorgvuldig worden opgevolgd voor het ontstaan van deze ernstige en opportunistische infectie.
CMV-infectie of reactivatie moet ook worden toegevoegd als bijwerking met een frequentie "soms" ([02.05.2017 – PRAC](#)).

Ophthalmologie

- **Intraoculaire injecties met samengesteld triamcinolon, moxifloxacin en vancomycine (TMV) en hemorragische occlusieve retinale vasculitis**
Vancomycine wordt soms intraoculair gebruikt bij cataractoperaties om postoperatieve endoftalmitis te voorkomen. De FDA herinnert eraan dat deze indicatie niet is goedgekeurd. Het gebruik van intraoculair vancomycine werd recent geassocieerd met gevallen van hemorragische occlusieve retinale vasculitis (Hemorrhagic Occlusive Retinal Vasculitis, HORV). Symptomen van HORV omvatten plotse visusdaling, intraoculaire ontsteking, intraretinale bloeding (bloeding in de retina), retinale vasculitis (ontsteking van de retinale bloedvaten), vasculaire occlusie en retinale ischemie (gebrek aan bloedtoevoer naar de retina). Deze symptomen kunnen laattijdig optreden (tot 3 weken na gebruik). Wanneer vancomycine in beide ogen wordt toegediend, kan HORV legale blindheid veroorzaken.
Hoewel er geen gevallen van HORV werden gerapporteerd in een retrospectieve analyse van medische dossiers van 922 patiënten (1541 ogen) die cataractoperaties ondergingen met intravitreale injecties van samengestelde TMV-formuleringen tussen november 2013 en december 2015, is de FDA van oordeel dat de intraoculaire toediening van vancomycine, ook wanneer deze stof één van de werkzame bestanddelen van een samengesteld geneesmiddel is, kan worden geassocieerd met hemorragische occlusieve retinale vasculitis. ([10.03.2017 – FDA](#)).

Anesthesie

- **Algemene anesthesie en sedativa: waarschuwingen voor jonge kinderen en zwangere vrouwen**
Sinds de publicatie van de eerste studie over dit onderwerp in 1999, heeft de FDA de mogelijke bijwerkingen van algemene anesthesie en sedativa op de hersenontwikkeling bij kinderen onderzocht. Terwijl recente studies bij de mens suggereren dat een eenmalige en relatief korte blootstelling aan algemene anesthesie bij baby's of jonge kinderen waarschijnlijk geen nadelige effecten heeft op het gedrag of het leervermogen, kan herhaald of langdurig gebruik van algemene anesthesie en sedativa tijdens operaties of ingrepen bij kinderen jonger dan 3 jaar of bij zwangere vrouwen tijdens het derde trimester de hersenontwikkeling van kinderen beïnvloeden.
Hoewel bijkomend onderzoek nodig is, werden de Amerikaanse SKP's en bijsluiters van de betrokken producten gewijzigd om het publiek beter te informeren over dit mogelijke risico. Deze wijzigingen omvatten een nieuwe waarschuwing die aangeeft dat blootstelling aan deze geneesmiddelen gedurende langere periodes of tijdens verschillende operaties of ingrepen de hersenontwikkeling negatief kan beïnvloeden bij kinderen jonger dan 3 jaar. Er werd ook informatie toegevoegd in de rubrieken inzake zwangerschap en pediatrisch gebruik over studies bij jonge dieren en drachtige dieren waarin werd aangetoond dat blootstelling aan algemene anesthesie en sedativa gedurende meer dan drie uur kan leiden tot algemeen verlies van zenuwcellen in de hersenen die in volle ontwikkeling zijn. Studies bij jonge dieren suggereren overigens dat deze veranderingen een negatieve invloed hebben op lange termijn op het gedrag of leervermogen van het dier. De FDA adviseert wel dat, wanneer medisch noodzakelijk, ingrepen tijdens het derde trimester van de zwangerschap die algemene verdoving vereisen, niet moeten worden uitgesteld of vermeden, omdat dit een negatieve invloed kan hebben op de moeder en het kind. Daarnaast moeten ook operaties of ingrepen bij kinderen jonger dan 3 jaar niet worden uitgesteld of vermeden wanneer deze medisch noodzakelijk zijn. Uitstel van eventuele electieve chirurgie bij jonge kinderen moet worden overwogen, wanneer dit medisch verantwoord is. De FDA zal het gebruik van deze geneesmiddelen bij kinderen en zwangere vrouwen blijven opvolgen en zal het publiek informeren als er bijkomende informatie beschikbaar is. Er wordt aanbevolen dat gezondheidszorgbeoefenaars rekening houden met de baten-risicoverhouding van een geschikte verdoving bij jonge kinderen en zwangere vrouwen, in het bijzonder voor ingrepen die langer dan 3 uur kunnen duren of als er meerdere ingrepen noodzakelijk zijn bij kinderen jonger dan 3 jaar ([14.12.2016](#), [27.04.2017 – FDA](#)).

Materiovigilantie

- **Medische hulpmiddelen voor dermatologisch gebruik die paraffine bevatten**

Volgend op de melding van fatale incidenten in het Verenigd Koninkrijk vragen de Europese bevoegde autoriteiten aan de fabrikanten van medische hulpmiddelen voor dermatologisch gebruik die paraffine bevatten, om de waarschuwingen op de verpakkingen en ook de gebruikershandleiding te herzien in functie van de essentiële eisen uit het koninklijk besluit van 18 maart 1999.

Meer specifiek wordt aan de fabrikanten gevraagd om voor alle medische hulpmiddelen voor dermatologisch gebruik die parafine bevatten de volgende waarschuwing toe te voegen: "Dit product kan worden geabsorbeerd door verbanden, kleren en beddengoed waarna deze stoffen gemakkelijk vuur kunnen vatten. Iedereen die medische hulpmiddelen voor dermatologisch gebruik die paraffine bevatten, gebruikt of aanbrengt moet uit de buurt van vuur blijven tot de huid en/of kleren en beddengoed die in contact zijn gekomen met het product adequaat zijn gereinigd."

VIG-news

Voor al uw vragen en suggesties:

ADR@fagg.be Indien u deze nieuwsbrief niet meer wenst te ontvangen, volstaat het om een mail te sturen naar dit adres.

Over de VIG-news

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

Over het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (FAGG)

Het FAGG is sinds 1 januari 2007 de bevoegde overheid in België voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten.

De rol van het FAGG is het verzekeren van de kwaliteit, de veiligheid en de doeltreffendheid van geneesmiddelen en gezondheidsproducten op de markt en in klinische ontwikkeling. Het FAGG waakt er in het belang van de Volksgezondheid over dat de bevolking kan beschikken over de geneesmiddelen en de gezondheidsproducten die zij nodig heeft.

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

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

Uw geneesmiddelen en gezondheidsproducten, onze zorg

Verantwoordelijke uitgever: Xavier De Cuyper, Administrateur-generaal van het FAGG
www.fagg.be - Copyright©2017-FAGG

