

Farmacovigilantie

Actieve geneesmiddelenbewaking

In november 2018 heeft het FAGG voor het derde opeenvolgende jaar deelgenomen aan de **internationale sensibiliseringscampagne rond de melding van bijwerkingen**. Dit jaar riep de campagne op tot veiligere geneesmiddelen door bijwerkingen bij **kinderen** of tijdens de **zwangerschap** of **borstvoeding** te melden ([19.11.2018 - FAGG](#)).


Artsen, apothekers, tandartsen, verpleegkundigen en verloskundigen kunnen vermoedelijke bijwerkingen [online](#) aan het FAGG melden of via [de gele fiche](#).

Patiënten kunnen vermoedelijke bijwerkingen ook rechtstreeks aan het FAGG melden in [een meldingsfiche](#). Patiënten kunnen vragen in verband met de melding stellen in een e-mail naar patientinfo@fagg.be.

De meest recente informatie vindt u in de nieuwsrubriek op de [startpagina](#) van de FAGG-website.

Het FAGG heeft zijn website geüpdatet. U vindt er nu duidelijke informatie over de melding van problemen naar aanleiding van een [medicatiefout, misbruik](#) of een [kwaliteitsgebrek](#), met of zonder bijwerkingen. Deze meldingen zijn belangrijk. Ze zorgen ervoor dat de gezondheidsautoriteiten en farmaceutische bedrijven passende maatregelen kunnen nemen.

Naar aanleiding van de resultaten van een tevredenheidsenquête om haar communicatie beter af te stemmen op uw behoeften, heeft de afdeling Vigilantie van het FAGG beslist om naast de halfjaarlijkse nieuwsbrief VIG-news ook korte berichten te publiceren onder de naam Flash VIG-news. Deze berichten verschijnen vaker en bevatten daardoor meer actuele informatie. U vindt ze op de [website](#) van het FAGG maar kunt ze ook [via e-mail ontvangen](#).

VIG-news duidt zogenaamde no-switch-geneesmiddelen aan met het symbool . Er zijn verschillende redenen om een geneesmiddel op deze manier in te delen. Het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium van het BCFI geeft aan waarom een geneesmiddel een no-switch-geneesmiddel is.

Hebt u vragen of suggesties? Contacteer dan het FAGG via ADR@afmps.be.

Farmacovigilantie

Actieve geneesmiddelenbewaking

Selectie van recente berichten in het kader van de geneesmiddelenbewaking

Index/Inhoudsopgave

Cardiovasculair stelsel

- **Ramipril + amlodipine** (BE: CORAMLO®): nieuwe specialiteit
 - **Hydrochloorthiazide** (BE: in veel specialiteiten, in combinatie met andere geneesmiddelen, voor de behandeling van hypertensie, congestief hartfalen en symptomatisch oedeem): risico op niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom)
 - **Sartanen**: lopende Europese herbeoordeling als gevolg van potentieel kankerverwekkende onzuiverheden
 - **Acetazolamide** (BE: DIAMOX®): nieuwe contra-indicatie tijdens de zwangerschap in Frankrijk
 - **Sildenafil** (BE: BALCOGA®, REVATIO® en SILDENAFIL TEVA®): niet gebruiken om intra-uteriene groeiachterstand te behandelen
 - **Alirocumab** (BE: ▼PRALUENT®) en evolocumab (BE: ▼REPATHA®): spierpijn
-

Bloed en stolling

- **Alteplase** (BE: ACTILYSE®): belangrijke informatie over de uitbreiding van het gebruik bij adolescenten voor de behandeling van een acute ischemische beroerte
 - **Rivaroxaban** (BE: ▼XARELTO®▼): stijging van de mortaliteit door alle oorzaken en de incidentie van trombo-embolie en bloedingen bij patiënten na TAVR (transcatheter aortic valve replacement) in een vroegtijdig stopgezette klinische studie
 - **Pegfilgrastim** (BE: NEULASTA®▼), filgrastim (BE: ▼ACCOFIL®, NEUPOGEN®, NIVESTIM®, TEVAGRASTIM® en ZARZIO®) en lenograstim (BE: GRANOCYTE®): ontsteking van de grote vaten
-

Gastro-intestinaal stelsel

- **Telotristat ethyl** (BE: ▼XERMELO®): nieuwe specialiteit
- **Preparaten voor darmonderzoek**: risico's in verband met het gebruik

Ademhalingsstelsel

- **Zetpillen op basis van eucalyptusolie** (BE: KALIP'TUS MEDICAL®): nieuwe specialiteit
- **Fluticason + umeclidinium + vilanterol** (BE: TRELEGY ELLIPTA®): nieuwe specialiteit
- **Benralizumab** (BE: ▼FASENRA®): nieuwe specialiteit

Hormonaal stelsel

- **Insuline glargine + lixisenatide** (BE: ▼SULIQUA®▼): nieuwe specialiteit
- **Cyproteronacetaat** (BE: ANDROCUR®): risico op meningeoom
- **Glifozinen of SGLT2-remmers** (BE: canaglifozine: INVOKANA®, dapaglifozine: FORXIGA®, empaglifozine: ▼JARDIANCE®): risico op gangreen van Fournier
- **Insuline glargine + lixisenatide** (BE: ▼XULTOPHY®▼): nieuwe specialiteit
- **Ulipristalacetaat** (BE: ESMYA®▼): nieuwe contra-indicatie, vereisten voor levercontrole en beperkte indicatie
- **Etelcalcetide** (BE: ▼PARSABIV®): nieuwe specialiteit

Gynaeco-obstetrie

- **Hormonale anticonceptiemiddelen:** nieuwe informatie over het risico op suïcidale neiging

Pijn en koorts

- **Methadon** (BE: in magistrale bereiding en MEPHENON®): herhaling van het goede gebruik
- **Fentanyl** (BE: BREAKYL®, DUROGESIC®, FENTANYL-JANSSEN®, FENTANYL MATRIX EG®, FENTANYL MATRIX SANDOZ®, MATRIFEN®): herhaling van het goed gebruik

Osteo-articulaire aandoeningen

- **Lesinurad** (BE: ▼ZURAMPIC®): nieuwe specialiteit
- **Pleisters op basis van diclofenac** (BE: VOLTAREN PATCH 140mg®): hoe mogelijke verwarring voorkomen tussen Voltapatch Tissugel 1% (terugtrekking van de markt) en Voltaren Patch 140mg (nieuw op de markt)
- **Nabumetone** (BE: GAMBARAN®): geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)

Zenuwstelsel

- **Antipsychotica**: herinnering aan de maatregelen voor cardiometabole monitoring
- **Lamotrigine** Δ (BE: LAMBIPOL[®], LAMICTAL[®], LAMOTRIGINE EG[®] en LAMOTRIGINE SANDOZ[®]): hemofagocytair syndroom
- **Brivaracetam** (BE: \blacktriangledown BRIVIACT[®]): nieuwe specialiteit
- **Benzodiazepinen (en aanverwante stoffen) en opioïden (en aanverwante stoffen) en opioïden**: ernstige risico's bij gelijktijdig gebruik
- **Duloxetine**(BE: CYMBALTA[®], de generieken ervan en YENTREVE[®]): interstitiële longaandoening
- **Varenicline** (BE: CHAMPIX[®]): bewustzijnsverlies

Infecties

- **Ceftazidime + avibactam** (BE: \blacktriangledown ZAVICEFTA[®]): nieuwe specialiteit
- **Chinolonen en fluoroquinolonen**: beperking van de indicaties
- **Dolutegravir** (BE: \blacktriangledown TIVICAY[®], in combinatie met abacavir+lamivudine: \blacktriangledown TRIUMEQ[®] \blacktriangledown en in combinatie met rilpivirine: \blacktriangledown JULUCA[®]): beoordeling van de voorlopige gegevens van een observationeel onderzoek naar geboorten bij vrouwen die besmet zijn met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv)
- **Direct werkende antivirale middelen voor de behandeling van hepatitis C**: dysglycemia
- **Systemische en inhaalbare fluoroquinolonen**: risico op aorta-aneurysma en -dissectie
- **β -lactamantibiotica**: ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's – serious cutaneous adverse reactions)
- **Cefepime** (BE: MAXIPIME[®] en CEFEPIM FRESENIUS KABI[®]): herinnering aan de risico's op ernstige neurologische bijwerkingen bij het niet-respecteren van de aanbevolen dosering, in het bijzonder bij nierinsufficiëntie
- **Antiretrovirale geneesmiddelen geïndiceerd voor de behandeling van hiv**: auto-immunhepatitis
- **Systemische fluoroquinolonen**: hypoglycemie en psychiatrische bijwerkingen
- **Darunavir+cobicistat** (BE: darunavir: \blacktriangledown PREZISTA[®], darunavir+cobicistat: REZOLSTA[®], darunavir+cobicistat+emtricitabine+tenofovir: \blacktriangledown SYMTUZA[®]): verhoogd risico op falen van de behandeling en een verhoogd risico op transmissie van de hiv-infectie van moeder op kind door lage blootstellingswaarden voor darunavir en cobicistat tijdens het tweede en derde zwangerschapstrimester

Immunititeit

- **Dimethylfumaraat** (BE: SKILARENCE[®] \blacktriangledown): nieuwe specialiteit
- **Dimethylfumaraat** (BE: TECFIDERA[®]): idiopathische trombocytopenische purpura en trombocytopenie

- **Tacrolimus** (BE: ADOPORT®▼, ADVAGRAF®, PROGRAFT®): besmetting door virale hepatitis
- **Teriflunomide** (BE: AUBAGIO®▼): dyslipidemie
- **Alemtuzumab** (BE: LEMTRADA®▼): cytomegalovirusinfectie (CMV)
- **Daclizumab** (BE: ZYNBRITA®, niet langer beschikbaar in België, VHB ingetrokken in maart 2018): gevallen gemeld van immuungemedieerde encefalitis, waaronder anti-NMDA-receptorencefalitis, diverse maanden na stopzetting van de behandeling
- **Intraveneus toegediende normale humane immunoglobulinen**: lupusachtig syndroom en verwante termen
- **Brodalumab** (BE: ▼KYNTHEUM®): nieuwe specialiteit

Antitumorale geneesmiddelen

- **5-Fluorouracil** ▲ (BE : FLURACEDYL® et FLUOROURACIL ACCORD HEALTHCARE®) en **capecitabine** ▲ (BE: XELODA®, CAPECITABINE ACCORD®, CAPECITABINE EG®): aanbevelingen bij deficiëntie van dihydropyrimidinedehydrogenase (DPD)
- **Cladribine** ▲ (BE: MAVENCLAD®▼): nieuwe specialiteit
- **Midostaurine** ▲ (BE: ▼RYDAPT®): nieuwe specialiteit
- **Ipilimumab** ▲ (BE: YERVOY®▼): gastro-intestinale cytomegalovirusinfectie
- **Avelumab** ▲ (BE: ▼BAVENCIO®▼): nieuwe specialiteit
- **Ribociclib** ▲ (BE: ▼KISQALI®): nieuwe specialiteit
- **Radium-223-dichloride** ▲ (BE: XOFIGO®): nieuwe beperkingen voor het gebruik vanwege een verhoogd risico op fracturen en een tendens tot verhoogde mortaliteit
- **Pembrolizumab** ▲ (BE: KEYTRUDA®▼): beperking van indicatie voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij volwassenen die niet in aanmerking komen voor cisplatinebevattende chemotherapie
- **Atezolizumab** ▲ (BE: ▼TECENTRIQ®▼): beperking van indicatie voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij volwassen patiënten voor wie cisplatine ongeschikt is
- **Ceritinib** ▲ (BE: ▼ZYKADIA®): nieuwe aanbevolen startdosering van de behandeling

Dermatologie

- **Keratolytische oplossingen die salicylzuur en collodium bevatten** (BE: APORIL® en DUOFILM®): accidentele inname door kinderen

Oftalmologie

- **Fluorometholon** ▲ (BE: FLUACORT®, FML LIQUIFILM®, FLUCON®): systemische bijwerkingen met corticosteroiden

- **Dexamethason, intravitreaal implantaat** (BE: OZURDEX®): siliconepartikel waargenomen op het implantaat tijdens controle
- **Ocriplasmine** (BE: JETREA®): geen verdunning nodig voorafgaand aan de injectie van de nieuwe formulering Jetrea 0,375 mg/0,3 ml oplossing voor injectie
- **Autologe corneale epitheelcellen** (BE: ▼HOLOCLAR®): nieuwe specialiteit
- **Tropicamide** (BE: MONOFREE TROPICAMIDE®, MYDRIACYL® en TROPICOL®): misbruik van oogdruppels

Neus-keel-oren

- **Ibuprofen + pseudo-efedrine** (BE: SINUPHENE®): nieuwe specialiteit
- **Xylometazoline** (BE: NASA RHINATHIOL®, NASASINUTAB®, OTRIVINE®, RHINIVEX®, XYLOMARIS®, XYLOMETAZOLINE EG® en in combinatie met ipratropium (OTRIVINE DUO®): ernstige ventriculaire aritmie bij patiënten met een lang QT-syndroom

Anesthesie

- **Ketamine** (BE: KETALAR®): risico op ernstige uro-nefrologische, endocriene en hepatische aandoeningen bij langdurig gebruik en/of hoge doses
- **Propofol** (BE: DIPRIVAN®, PROPOFOL B.BRAUN® en PROPOLIPID®): herinnering aan het infusiesyndroom

Diverse geneesmiddelen

- **Nusinersen** (BE: ▼SPINRAZA®): nieuwe specialiteit
- **Hydroxyethylzetmeel oplossingen voor infusie**: nieuwe maatregelen om bestaande beperkingen als gevolg van een verhoogd risico op nierfalen en overlijden bij zeer ernstig zieke patiënten of patiënten met sepsis te benadrukken
- **Nusinersen** (BE: ▼SPINRAZA®): communicerende hydrocefalus niet gerelateerd aan meningitis of bloeding

Materiovigilantie

- Oogimplantaat Raindrop Near Vision Inlay van de fabrikant Revision Optics: corneale opacificatie

Farmacovigilantie

Actieve geneesmiddelenbewaking

Selectie van recente berichten in het kader van de geneesmiddelenbewaking

Cardiovasculair stelsel

- **Ramipril + amlodipine** (in België: CORAMLO®): nieuwe specialiteit
CORAMLO® is een nieuwe vaste combinatie voor de behandeling van hypertensie bij volwassenen als substitutietherapie bij patiënten van wie de bloeddruk met afzonderlijk genomen ramipril en amlodipine voldoende onder controle is gebracht. Dergelijke vaste combinaties kunnen de therapietrouw verbeteren, maar de mogelijkheden voor het aanpassen van de dosering zijn kleiner en er bestaat een risico op fouten door verwarring in de doseringen van de verschillende bestanddelen. De beschikbare doseringen zijn 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg en 10 mg/10 mg ([20.11.2018 – BCFI](#)).
- **Hydrochloorthiazide** (in België: in veel specialiteiten, in combinatie met andere geneesmiddelen, voor de behandeling van hypertensie, congestief hartfalen en symptomatisch oedeem): risico op niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom)
Het FAGG heeft hierover een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) verzonden ([17.10.2018 – DHPC](#)). Deze informatie is ook verschenen in een Flash VIG-news ([29.10.2018 – FAGG](#)) en kwam er na een onderzoek van een signaal op Europees niveau ([03-06.09.2018 – PRAC](#)).
- **Sartanen**: lopende Europese herbeoordeling als gevolg van potentieel kankerverwekkende onzuiverheden
Na de detectie van potentieel kankerverwekkende onzuiverheden, eerst in bepaalde loten valsartan en vervolgens in loten irbesartan, werd op Europees niveau begonnen aan een onderzoek naar de aanwezigheid van onzuiverheden in alle sartanen en de mogelijke effecten ervan bij patiënten. Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) zal blijven samenwerken met nationale geneesmiddelenautoriteiten, internationale partners en de Europese Dienst voor de kwaliteit van geneesmiddelen en de gezondheidszorg (EDQM) en zal updates verstrekken zodra aanvullende informatie beschikbaar komt. Uit een voorlopige risicobeoordeling van NDMA (N-nitrosodimethylamine) in valsartan bleek dat het risico op het ontwikkelen van kanker laag is. In België zijn de verdachte loten in juli 2018 uit de markt genomen ([17.10.2018 – FAGG](#)).
- **Acetazolamide** (in België: DIAMOX®): nieuwe contra-indicatie tijdens de zwangerschap in Frankrijk
In Frankrijk zijn de beschikbare gegevens over het risico van acetazolamide bij toediening aan zwangere vrouwen beoordeeld. Op grond van het bovenstaande heeft de werkgroep “Voortplanting, zwangerschap en borstvoeding” van het ANSM, ondanks de beperkte beschikbare gegevens, het signaal van misvormingen en van toxiciteit bij de foetus bij blootstelling aan acetazolamide tijdens de zwangerschap bevestigd. In Frankrijk is acetazolamide beschikbaar als externe crème voor de aanvullende lokale

behandeling van posttraumatisch of postoperatief oedeem. Het is ook beschikbaar in de vorm van tabletten en injectievloeistoffen (DIAMOX®), gebruikt bij de behandeling van glaucoom, bepaalde stofwisselingsstoornissen (alkalose), met name bij patiënten met ademhalingsproblemen of bergziekte.

Het ANSM heeft besloten om de contra-indicaties en de beschikbare informatie voor deze geneesmiddelen met betrekking tot de zwangerschap aan te passen.

De nieuwe contra-indicaties zijn:

- Een contra-indicatie van de crème voor uitwendig gebruik gedurende de hele zwangerschap
- Een contra-indicatie van de DIAMOX®-specialiteiten tijdens het eerste trimester van de zwangerschap omdat er op dat moment van de zwangerschap veiligere alternatieven voor het ongeboren kind beschikbaar zijn.
De specialiteiten mogen niet worden voorgeschreven in het tweede en derde trimester van de zwangerschap, behalve als dat absoluut noodzakelijk is. Ze worden gebruikt voor de dringende behandeling van glaucoom omwille van de ernstige gevolgen voor de moeder bij niet-behandeling (blindheid en onomkeerbare schade aan het netvlies) en het ontbreken van een veiliger alternatief tijdens deze periode. Patiënten mogen DIAMOX® tijdens het tweede en derde trimester enkel gebruiken als dat absoluut noodzakelijk is.
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten worden geïnformeerd over het risico en moeten tijdens de behandeling effectieve anticonceptiemiddelen gebruiken.
- Patiënten die tijdens de zwangerschap worden blootgesteld, moeten zorgvuldig worden gecontroleerd. In België is DIAMOX® aangewezen als adjuvans bij de behandeling van bepaalde vormen van glaucoom, bij de behandeling van oedeem als gevolg van hartfalen of het gebruik van geneesmiddelen (in uitzonderlijke omstandigheden, in combinatie met andere diuretica), en bij bepaalde vormen van epilepsie. Rubriek 4.6 "Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding" van de SKP die momenteel in België is goedgekeurd, vermeldt: "Er zijn weinig of geen gegevens over het gebruik van acetazolamide bij zwangere vrouwen. Dieronderzoeken hebben voortplantingstoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Acetazolamide wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap, in het bijzonder tijdens het eerste trimester" ([04.10.2018 – ANSM](#)).
- **Sildenafil** (in België: BALCOGA®, REVATIO® en SILDENAFIL TEVA®): niet gebruiken om intra-uteriene groeiachterstand te behandelen
Het FAGG heeft hierover een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) verzonden ([03.10.2018 – DHPC](#)).
- **Alirocumab** (in België: ▼ PRALUENT®) en evolocumab (in België: ▼ REPATHA®): spierpijn
Alirocumab en evolocumab zijn monoklonale antilichamen gericht tegen het eiwit PCSK9 dat betrokken is bij de regulering van de LDL-cholesterolreceptoren. In een periode van bijna twee jaar zijn 38 gevallen van spierpijn en 27 gevallen van andere spiersymptomen na gebruik van PCSK9-remmers gemeld bij het Nederlandse bijwerkingencentrum Lareb. Myalgie staat niet beschreven in de Europese SKP's/bijsluiters van PRALUENT® en REPATHA® maar wel in de SKP's van deze geneesmiddelen in de Verenigde Staten. Myalgie kan verschillende oorzaken hebben. Bovendien hebben de meeste gebruikers van PCSK9-remmers al myalgie ontwikkeld met een statine, aangezien statine-intolerantie een van de indicaties is voor PCSK9-

remmers. De mogelijkheid van "channelling bias" is aanwezig omdat PCSK9-remmers eerder zouden voorgeschreven worden aan patiënten met mogelijke reeds bestaande factoren die de ontwikkeling van spiersymptomen bevorderen. Spiersymptomen kunnen zo ten onrechte worden toegeschreven aan het gebruik van PCSK9-remmers. In 23 gevallen van myalgie is echter een positieve "dechallenge" gemeld, in 9 gevallen van myalgie is een positieve "rechallenge" gemeld en in andere gevallen van spiersymptomen zijn 10 positieve "dechallenges" gemeld. Als gevolg van deze door het Lareb ontvangen meldingen is meer aandacht voor myalgie en spiersymptomen in verband met PCSK9-remmers gerechtvaardigd ([05.07.2018 – Lareb](#)).

Bloed en stolling

- **Alteplase** (in België: ACTILYSE®): belangrijke informatie over de uitbreiding van het gebruik bij adolescenten voor de behandeling van een acute ischemische beroerte
Het FAGG heeft hierover een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) verzonden. Deze DHPC beveelt gezondheidszorgbeoefenaars sterk aan zich te registreren en eventuele gegevens via de link naar het onafhankelijke SIST-register door te sturen: <http://www.sitsinternational.org> ([15.10.2018 – DHPC](#)). De reden hiervoor is de beperkte kennis over de veiligheid en werkzaamheid van een behandeling met ACTILYSE® bij adolescenten van 16 jaar of ouder met een acute ischemische beroerte.
- **Rivaroxaban** (in België: ▼XARELTO®▼): stijging van de mortaliteit door alle oorzaken en de incidentie van trombo-embolie en bloedingen bij patiënten na TAVR (transcatheter aortic valve replacement) in een vroegtijdig stopgezette klinische studie
Het FAGG heeft hierover een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) verzonden ([27.09.2018 – DHPC](#)).
- **Pegfilgrastim** (in België: NEULASTA®▼), **filgrastim** (in België: ▼ACCOFIL®, NEUPOGEN®, NIVESTIM®, TEVAGRASTIM® en ZARZIO®) en **lenograstim** (in België: GRANOCYTE®): ontsteking van de grote vaten
Op basis van Japanse gevallen van ontsteking van de grote vaten heeft het Japanse gezondheidsagentschap verzocht de bijsluiters voor geneesmiddelen die pegfilgrastim, filgrastim of lenograstim bevatten te updaten door deze nieuwe bijwerking toe te voegen ([05.06.2018 – PMDA](#)).

Gastro-intestinaal stelsel

- **Telotristat ethyl** (in België: ▼XERMELO®): nieuwe specialiteit
XERMELO® is een nieuw geneesmiddel voor de behandeling van diarree veroorzaakt door carcinoïdsyndroom bij volwassenen in combinatie met therapie met somatostatine-analogen (SSA), in geval van onvoldoende controle d.m.v. SSA-therapie. Het vermindert de secretie van serotonine, die een rol speelt bij de secretie, motiliteit en ontsteking van het maag-darmkanaal en die overmatig is bij patiënten met het carcinoïdsyndroom. De vaakst gemelde bijwerkingen in de onderzoeken waren buikpijn, misselijkheid, hoofdpijn, winderigheid, verminderde eetlust, perifeer oedeem, koorts, vermoeidheid en een toename van γ -GT. Het wordt aanbevolen om te controleren op een toename van de leverenzymen, constipatie of depressieve stoornissen. Het gebruik ervan wordt niet aanbevolen in gevallen van ernstige nier- of leverinsufficiëntie. Telotristat is een

enzyminducerend agens en kan de werkzaamheid verminderen van geneesmiddelen die substraten zijn voor CYP2B6 of CYP3A4 ([20.11.2018 – BCFI](#)).

- **Preparaten voor darmonderzoek: risico's in verband met het gebruik ervan**
Preparaten voor darmonderzoek zijn aangewezen voor radiologisch en endoscopisch onderzoek van de dikke darm. Sommige specialiteiten zijn ook aangewezen voor de voorbereiding van darmchirurgie.
Vanwege hun therapeutische indicatie, hun risicoprofiel en het misbruikpotentieel heeft het ANSM besloten dat oraal toegediende preparaten voor darmonderzoek voortaan onderworpen zijn aan doktersvoorschrift. In België zijn deze preparaten vrij verkrijgbaar.

Preparaten voor darmonderzoek kunnen worden ingedeeld volgens hun chemische samenstelling:

- macrogolen of polyethyleenglycol (PEG): osmotische laxeermiddelen (in België: COLOFORT®, ENDOFALK®, ENDOPEG®, KLEAN-PREP®, MOVIPREP®)
- fosfaten: osmotische laxeermiddelen (in België: CLEEN PHOSPHO-SODA®)
- sulfaten: osmotische laxeermiddelen (in België: EZICLEN®)
- antraceen op basis van senna (stimulerende laxeermiddelen, niet beschikbaar in België in preparaten voor darmonderzoek)

CLEEN PHOSPHO-SODA® is ook aangewezen als laxeermiddel, alleen bij ernstige constipatie.

Alle preparaten voor darmonderzoek kunnen ernstige bijwerkingen veroorzaken, zoals allergisch risico (inclusief anafylactische shock) en risico op hydro-elektrolytische aandoeningen. Daarnaast kunnen gefosfateerde en gesulfateerde preparaten leiden tot nieraandoeningen ([12.11.2018 – ANSM](#)).

Ademhalingsstelsel

- **Zetpillen op basis van eucalyptusolie** (in België: KALIP'TUS MEDICAL®): **nieuwe specialiteit**
De zetpillen KALIP'TUS MEDICAL® dienen om ademhalingsstoornissen bij kinderen vanaf 30 maanden kortstondig te verlichten. Eucalyptus is een van de terpeenderivaten waarvan de indicatie in 2011 is beperkt door het EMA. Ze zijn formeel gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 30 maanden. Terpeenderivaten hebben, ongeacht de wijze van toediening, geen bewezen werkzaamheid en kunnen ernstige bijwerkingen veroorzaken, waaronder neurologische aandoeningen zoals convulsies. Om deze reden zijn zetpillen met terpeenderivaten gecontra-indiceerd bij kinderen met een voorgeschiedenis van epilepsie of koortsaanvallen. De zetpillen met terpeenderivaten kunnen ook laesies in de anus of het rectum veroorzaken. In hoge doses kan eucalyptusolie ook spijsverteringsstoornissen en gastro-intestinale pijn, duizeligheid en ademhalingsmoeilijkheden veroorzaken. Het gebruik mag niet langer dan 3 dagen duren omwille van de accumulatie in vetweefsel, waardoor het risico op ongewenste effecten verhoogt ([09.10.2018 – BCFI](#)).
- **Fluticason + umeclidinium + vilanterol** (in België: ▼TRELEGY ELLIPTA®): **nieuwe specialiteit**

TRELEGY ELLIPTA® is een nieuwe vaste combinatie van een corticosteroïde, een langwerkend anticholinergicum (LAMA) en een langwerkend β 2-mimeticum (LABA). Volgens de SKP is deze combinatie aangewezen voor de onderhoudsbehandeling van matige tot ernstige COPD die niet voldoende onder controle wordt gebracht door de combinatie van een inhalatiecorticosteroïde (ICS) en een LABA. ICS'en brengen een verhoogd risico op longontsteking met zich mee ([21.08.2018 – BCFI](#)).

- **Benralizumab** (in België: ▼FASENRA®): **nieuwe specialiteit**
Benralizumab is aangewezen voor de onderhoudsbehandeling van ernstig persisterende eosinofiele astma bij volwassenen, in aanwezigheid van frequente exacerbaties ondanks de behandeling met hoge doses inhalatiecorticosteroïden en langwerkende β 2-mimetica via inhalatie. De voornaamste ongewenste effecten van benralizumab zijn, net als bij andere monoklonale antilichamen, hoofdpijn, koorts, faryngitis, reacties op de injectieplaats en zelden systemische overgevoelighedsreacties (urticaria, oedeem van Quincke, huiduitslag, anafylaxis), die soms pas dagen na de injectie optreden ([20.08.2018 – BCFI](#)).

Hormonaal stelsel

- **Insuline glargine + lixisenatide** (in België: ▼SULIQUA®▼): **nieuwe specialiteit**
SULIQUA® is een nieuwe associatie van een langwerkende insuline en een incretinomimeticum (GLP-1-analoog). De contra-indicaties, voorzorgsmaatregelen, bijwerkingen en interacties ten aanzien van SULIQUA® zijn die van de twee moleculen. De meest voorkomende bijwerking van deze combinatie is hypoglykemie. Allergische en injectieplaatsreacties, lipodystrofie, gewichtstoename en perifeer oedeem kunnen ook optreden. De incidentie van gastro-intestinale reacties is lager dan bij lixisenatide alleen, maar frequenter dan bij insuline glargine ([20.11.2018 – BCFI](#)).
- **Cyproteronacetaat** (in België: ANDROCUR®): **risico op meningeoom**
De eerste resultaten van een wetenschappelijk onderzoek uitgevoerd door de Franse ziekteverzekering en de afdeling neurochirurgie van het Lariboisière ziekenhuis hebben een verhoogd risico op meningeoom bij patiënten behandeld met een hoge dosis cyproteronacetaat (vanaf 6 maanden behandeling) aangetoond. Het ANSM heeft daarom aanbevelingen gepubliceerd voor gezondheidszorgbeoefenaars over het gebruik van cyproteronacetaat om het risico op meningeoom te beperken.

Zodra de definitieve resultaten van het onderzoek door de Franse ziekteverzekering zijn gepubliceerd, zal het ANSM deze aanbevelingen op Europees niveau bekendmaken en een gezamenlijke beoordeling instellen ([08.10.2018 – ANSM](#)).
- **Glifozinen of SGLT2-remmers** (in België: canaglifozine: INVOKANA®, dapaglifozine: FORXIGA®, empaglifozine: ▼JARDIANCE®): **risico op gangreen van Fournier**
De Amerikaanse FDA heeft een waarschuwing gepubliceerd over zeldzame maar ernstige gevallen van infectie van de geslachtsorganen en het gebied rond de geslachtsorganen na het gebruik van glifozinen, een geneesmiddel voor de behandeling van type 2-diabetes. Deze zeldzame en ernstige infectie, necrotiserende fasciitis van het perineum, wordt ook wel gangreen van Fournier genoemd. De FDA dringt aan om deze bijwerking op te nemen in de bijsluiters van deze geneesmiddelen ([29.08.2018 – FDA](#)). Na deze publicatie werd een signaal geopend bij het PRAC van het EMA. Op basis van de beoordeling van de beschikbare gegevens (gegevens van de FDA, literatuur, gevallen geregistreerd in EudraVigilance en de geneesmiddelenbewakingsdatabank van het EMA) heeft ook het PRAC besloten dat er een verband is tussen gangreen van Fournier en het

gebruik van glifozinen. Daarom heeft het PRAC gevraagd om de SKP's en de bijsluiters voor deze geneesmiddelen bij te werken en het risico op gangreen van Fournier te vermelden ([01-04.10.2018 – PRAC](#)).

- **Insuline degludec + liraglutide** (in België: ▼XULTOPHY®▼): **nieuwe specialiteit**
XULTOPHY® is een combinatie van een insuline en een incretinomimeticum (GLP-1-analoog). Insuline degludec is een nieuw langwerkend insuline-analoog. De contra-indicaties, voorzorgsmaatregelen, bijwerkingen en interacties ten aanzien van XULTOPHY® zijn deze van de twee moleculen. De meerwaarde van een dergelijke vaste combinatie is volgens het BCFI ([21.08.2018 – BCFI](#)) niet duidelijk.
- **Ulipristalacetaat** (in België: ESMYA®▼): **nieuwe contra-indicatie, vereisten voor levercontrole en beperkte indicatie**
Het FAGG heeft hierover een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) verzonden ([06.08.2018 – DHPC](#)).
- **Etelcalcetide** (in België: ▼PARSABIV®): **nieuwe specialiteit**
PARSABIV® is een calcimimeticum, zoals cinacalcet, aangewezen voor de behandeling van secundaire hyperparathyreoïdie bij dialysepatiënten. In tegenstelling tot cinacalcet wordt het intraveneus toegediend na een hemodialysesessie (3 keer per week). De belangrijkste bijwerkingen van etelcalcetide zijn dezelfde als die van cinacalcet, namelijk hypocalcemie, spierkrampen, misselijkheid, braken en diarree. Verlenging van het QT-interval en verergering van hartfalen kunnen optreden, secundair aan hypocalcemie. Etelcalcetide en cinacalcet mogen niet worden gebruikt als de plasmacalciumconcentraties onder de normale waarden liggen. In tegenstelling tot cinacalcet is etelcalcetide niet betrokken bij interacties tussen geneesmiddelen ([09.07.2018 – BCFI](#)).

Gynaeco-obstetrie

- **Hormonale anticonceptiemiddelen:** **nieuwe informatie over het risico van suïcidale neiging**
Het PRAC is van mening dat de beschikbare gegevens niet toelaten om een verhoogd risico op zelfmoordgedachten en –gedrag, verbonden aan het gebruik van hormonale anticonceptiemiddelen, vast te stellen. Depressieve stemming en depressie zijn echter potentiële bijwerkingen die geassocieerd kunnen worden met het gebruik van hormonale anticonceptiemiddelen. Depressie is ernstig en kan soms leiden tot zelfmoordgedachten. Het PRAC vindt het belangrijk om de mogelijke ernst van depressies te vermelden in SKP's en bijsluiters van hormonale anticonceptiemiddelen. Deze documenten moeten worden aangevuld met speciale waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen voor het gebruik met betrekking tot stemmingswisselingen, waaronder het feit dat depressie ernstig kan zijn en een bekende risicofactor voor zelfmoordgedrag en zelfmoord is. Vrouwen moeten de raad krijgen om contact op te nemen met hun arts als ze stemmingswisselingen en depressieve symptomen ervaren, ook kort na het begin van de behandeling ([01-04.10.2018 – PRAC](#)).

Pijn en koorts

- **Methadon** (in België: in meesterlijke bereiding en MEPHENON®): herhaling van het goed gebruik
Health Canada is op de hoogte gebracht van een artikel¹ over twee Canadese sterfgevallen van kinderen die een hoog niveau van methadon in hun bloed hadden omdat ze borstvoeding kregen van moeders die een behandeling met methadon kregen omwille van hun opioïdenafhankelijkheid. Health Canada heeft de beschikbare informatie onderzocht en uit dat onderzoek is gebleken dat er mogelijk een verband is tussen methadongebruik en ernstige gezondheidsrisico's (waaronder de dood) bij kinderen die via moedermelk aan methadon worden blootgesteld. Dit veiligheidsonderzoek omvatte ook 13 internationale gevallen van methadontoxiciteit bij kinderen die via moedermelk werden blootgesteld, waaronder 10 gevallen met de dood als gevolg. In 12 van deze gevallen werd methadon in verband gebracht met ernstige gezondheidsrisico's (waaronder de dood) bij kinderen die via moedermelk worden blootgesteld. Genetische factoren kunnen verklaren waarom sommige kinderen gevoeliger zijn voor de effecten van methadon dan andere. Deze genetische factoren worden vooralsnog niet goed begrepen. Genetische tests in 2 van deze sterfgevallen hebben uitgewezen dat de kinderen mogelijk bijzonder gevoelig waren voor de effecten van methadon. Health Canada dringt erop aan om in de bijsluiters van geneesmiddelen die methadon bevatten, de ernstige gezondheidsrisico's, waaronder de dood, voor kinderen die via moedermelk aan methadon worden blootgesteld, specifiek te vermelden ([03.08.2018 – Health Canada](#)).
- **Fentanyl** (in België: BREAKYL®, DUROGESIC®, FENTANYL-JANSSEN®, FENTANYL MATRIX EG®, FENTANYL MATRIX SANDOZ®, MATRIFEN®): herhaling van het goede gebruik
Het FAGG heeft een Flash VIG-news gepubliceerd waarin het herinnert aan het goede gebruik van geneesmiddelen op basis van fentanyl om het risico van misbruik, afhankelijkheid of accidentele intoxicatie tot een minimum te beperken ([19.06.2018 – FAGG](#)).

Osteoarticulaire aandoeningen

- **Lesinurad** (in België: ▼ ZURAMPIC®): nieuwe specialiteit
ZURAMPIC® is een uricosuricum dat gebruikt wordt in combinatie met een xanthine-oxidaseremmer wanneer het niet doeltreffend genoeg is om jichtaanvallen te voorkomen. Lesinurad is gecontra-indiceerd bij ernstige nierinsufficiëntie. Cardiovasculaire risico's zijn niet uitgesloten en daarom is het ook in het geval van instabiele en recente cardiovasculaire events gecontra-indiceerd. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met antecedenten van cardiovasculaire events. De belangrijkste bijwerkingen zijn een reversibele verhoging van serumcreatinine, nefrolithiasis, acute nierinsufficiëntie, hoofdpijn, griepachtige verschijnselen en gastro-esofageale reflux. Lesinurad is betrokken bij vele interacties tussen geneesmiddelen, het is een substraat van CYP2C9 en een inductor van CYP3A4. De doeltreffendheid ervan wordt verminderd door acetylsalicylzuur (indien ≥ 325 mg/d) en het verhindert de tubulaire secretie van vele geneesmiddelen (bv. methotrexaat), waardoor hun toxiciteit kan toenemen ([20.11.2018 – BCFI](#)).

- **Pleisters op basis van diclofenac** (in België: VOLTAREN PATCH 140mg®): hoe mogelijke verwarring voorkomen tussen Voltapatch Tissugel 1% (terugtrekking van de markt) en Voltaren Patch 140mg (nieuw op de markt)
Het FAGG heeft hierover een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) verzonden ([01.10.2018 – DHPC](#)).
- **Nabumetone** (in België: GAMBARAN®): geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)
Na analyse van de beschikbare gegevens in de EudraVigilance-databank (i.e. goed gedocumenteerde spontane gevallen, voorgekomen nadat het middel op de markt is gebracht) met betrekking tot het risico op DRESS met nabumetone, heeft het PRAC besloten dat de SKP en de bijsluiter van geneesmiddelen die nabumetone bevatten, moeten worden gewijzigd. De waarschuwing voor ernstige huidreacties moet voortaan ook DRESS omvatten en ernstige huidreacties (SCAR) moeten in de lijst van “zeer zeldzame bijwerkingen” worden opgenomen ([11-14.06.2018 – PRAC](#)).

Zenuwstelsel

- **Antipsychotica: herinnering aan de maatregelen voor cardiometabole monitoring**
In Frankrijk heeft een onderzoek aangetoond dat de biologische monitoring van met antipsychotica behandelde patiënten onvoldoende is. Behandeling met antipsychotica kan gewichtstoename en stofwisselingsstoornissen zoals diabetes en/of dyslipidemie veroorzaken. De implementatie en aanpassing van de behandeling vereisen dan ook een nauwe samenwerking tussen de psychiater en de huisarts om een optimale patiëntenzorg te garanderen. Het ANSM heeft een herinnering aan de aanbevelingen voor cardiometabole monitoring uit 2010 gepubliceerd ([29.10.2018 – ANSM](#)).
- **Lamotrigine** □ (in België: LAMBIPOL®, LAMICTAL®, LAMOTRIGINE EG® en LAMOTRIGINE SANDOZ®): hemofagocytair syndroom
Op basis van Japanse en andere gevallen heeft het Japanse gezondheidsagentschap besloten om het hemofagocytair syndroom toe te voegen aan de lijst van bijwerkingen ([23.10.2018 – PMDA](#)). Het hemofagocytair syndroom manifesteert zich door verschillende biologische en klinische verschijnselen, waaronder veranderde algemene toestand, koortsige toestand, lever-, multiviscerale of neurologische schade (bv. convulsies, netvliesbloedingen, ataxie, veranderd bewustzijn of coma). Ook huidbeschadiging komt vaak voor.
- **Brivaracetam** (in België: ▼ BRIVIACT®): nieuwe specialiteit
Brivaracetam is een nieuw anti-epilepticum, aangewezen als aanvullende behandeling van partiële aanvallen met of zonder veralgemening bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 4 jaar. Het is raadzaam om te controleren op zelfmoordgedachten of -gedrag, aangezien dit risico is aangetoond in een meta-analyse over onder andere brivaracetam. In onderzoeken naar brivaracetam alleen kwamen, in vergelijking met volwassenen, zelfmoordgedachten vaker voor bij adolescenten. Gedragsstoornissen kwamen vaker voor bij kinderen. Kinderen kunnen psychomotorische hyperactiviteit vertonen. De meest gemelde bijwerkingen zijn slaperigheid en duizeligheid, gevolgd door vermoeidheid, misselijkheid en braken. Brivaracetam is een substraat voor CYP2C9, maar het risico van interacties tussen geneesmiddelen lijkt beperkt en

betreft voornamelijk het gelijktijdige gebruik van rifampicine, carbamazepine, fenobarbital of fenytoïne ([09.10.2018 – BCFI](#)).

- **Benzodiazepinen (en aanverwante stoffen) en opioïden: ernstige risico's bij gelijktijdige gebruik**
Het FAGG heeft een Flash VIG-news gepubliceerd die de risico's op ernstige bijwerkingen vermeldt (sedatie, ademhalingsdepressie, coma en zelfs de dood) bij gelijktijdig gebruik van benzodiazepinen (en aanverwante stoffen) en opioïden ([06.09.2018 – FAGG](#), [01.2019 – BCFI](#)).
- **Duloxetine (in België: CYMBALTA®, de generieken ervan en YENTREVE®): interstitiële longziekte**
Na analyse van de beschikbare gegevens in de EudraVigilance-databank en de literatuur over een verband tussen duloxetine en interstitiële longziekte, heeft het PRAC besloten dat de vergunninghouders van duloxetinehoudende geneesmiddelen hun SKP en bijsluiter moeten wijzigen om diffuse interstitiële longziekte en eosinofiele pneumonie als bijwerkingen op te nemen met een frequentie "zelden" ([03-06.09.2018 – PRAC](#)).
- **Varenicline (in België: CHAMPIX®): bewustzijnsverlies**
Na analyse van de beschikbare gegevens in de EudraVigilance-databank en de literatuur over het risico van bewustzijnsverlies, heeft het PRAC geconcludeerd dat de SKP en de bijsluiter van CHAMPIX® moeten worden bijgewerkt om informatie over de mogelijkheid van kortstondig bewustzijnsverlies op te nemen in de sectie "beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen". Ook kortstondig bewustzijnsverlies moet worden toegevoegd aan de lijst van bijwerkingen met een frequentie "onbekend" ([11-14.06.2018 – PRAC](#)).

Infecties

- **Ceftazidime + avibactam (in België: ▼ZAVICEFTA®): nieuwe specialiteit**
ZAVICEFTA® is een vaste combinatie van ceftazidim (een derde generatie cefalosporine) en avibactam (een nieuwe β -lactamase-remmer) voor intraveneus gebruik. Die is aangewezen voor de behandeling van gecompliceerde intra-abdominale infecties, gecompliceerde urineweginfecties en nosocomiale pneumonie bij volwassenen en voor infecties als gevolg van Gram-negatieve organismen bij patiënten voor wie de behandelopties beperkt zijn. De belangrijkste bijwerkingen zijn die van ceftazidim, zoals spijsverteringsstoornissen en angst. Voorzichtigheid is geboden met betrekking tot het risico van overgevoeligheidsreacties, diarree veroorzaakt door *Clostridium difficile*, nierinsufficiëntie, hemolytische anemie en convulsies in geval van nierinsufficiëntie. Het risico op geneesmiddeleninteracties is laag. Het BCFI adviseert om het gebruik van deze combinatie te beperken om de ontwikkeling van resistentie te beperken. Deze combinatie zou nuttig kunnen zijn bij patiënten met een cefalosporine-resistente infectie om het gebruik van carbapenems te beperken ([10.12.2018 – BCFI](#)).
- **Chinolonen en fluoroquinolonen: beperking van indicaties**
Het PRAC heeft aanbevolen om het gebruik van chinolonen en fluoroquinolonen (via de mond, injectie of inhalatie) te beperken na een herziening van invaliderende en mogelijk langdurige bijwerkingen veroorzaakt door deze geneesmiddelen. Het PRAC heeft in deze herziening rekening gehouden met de standpunten van patiënten, gezondheidszorgverstrekkers en academici, die zijn voorgesteld op de openbare

hoorzitting over fluorochinolonen en chinolonen die in juni 2018 door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) is georganiseerd. Patiënten die worden behandeld met fluorochinolonen of chinolonen krijgen heel zelden langdurige bijwerkingen met ongeschiktheid als gevolg, vooral ter hoogte van de spieren, pezen en beenderen en het zenuwstelsel ([09.11.2018 –FAGG](#)).

De aanbevelingen van het PRAC, goedgekeurd door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) en door de Europese Commissie, zijn terug te vinden in de rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication).

De door de Europese Commissie goedgekeurde indicatiebeperkingen staan los van de [door het RIZIV in mei 2018 ingevoerde wijzigingen in de voorwaarden voor vergoeding van \(fluoro\)chinolonen](#) en komen niet in de plaats van die beperkingen, maar vormen er een aanvulling op.

- **Dolutegravir** (in België: ▼TIVICAY®, in combinatie met abacavir + lamivudine: ▼TRIUMEQ®▼ en in combinatie met rilpivirine: ▼JULUCA®): beoordeling van de voorlopige gegevens van een observationeel onderzoek naar geboorten bij vrouwen die besmet zijn met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv)
Het PRAC heeft de voorlopige gegevens van een observationeel onderzoek, het in Botswana uitgevoerde Tsepamo-onderzoek, over de uitkomst van zwangerschappen van met hiv geïnfecteerde vrouwen geanalyseerd samen met de aanvullende gegevens van de houder van een handelsvergunning voor dolutegravir-bevattende producten (ViiV Healthcare) over de veiligheid van het gebruik van dolutegravir tijdens de zwangerschap (klinische onderzoeken, ervaringen na het in de handel brengen en literatuur). Het PRAC heeft zijn begin 2018 gepubliceerd voorlopig advies bevestigd. In dat advies stelt het PRAC dat vrouwen in de vruchtbare leeftijd bij gebruik van dolutegravir effectieve anticonceptiemiddelen moeten gebruiken. Bovendien moeten vrouwen voorafgaand aan de behandeling een zwangerschapstest ondergaan en mag het geneesmiddel niet gebruikt worden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap, tenzij er geen alternatief is. Het PRAC heeft ook updates van de aanbevelingen voor gebruik tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap goedgekeurd. ViiV Healthcare moet een wijziging indienen om de SKP en de bijsluiter bij te werken ([01-04.10.2018 – PRAC](#)).
- **Direct werkende antivirale middelen** voor de behandeling van hepatitis C: dysglycemie
Na beoordeling van de beschikbare gegevens in de literatuur, in de geneesmiddelenbewakingsdatabank EudraVigilance en van de antwoorden van de houders van een handelsvergunning voor de betrokken geneesmiddelen, heeft het PRAC besloten dat de SKP's en de bijsluiters van direct werkende antivirale middelen voor de behandeling van hepatitis C moeten worden bijgewerkt met een speciale waarschuwing en voorzorgsmaatregel voor gebruik bij diabetische patiënten, met name gedurende de eerste drie maanden van de behandeling. Het is ook aan te bevelen dat de huisarts die de diabeteszorg van de patiënt garandeert, op de hoogte wordt gebracht als een direct werkende antivirale therapie wordt gestart ([01-04.10.2018 – PRAC](#)).
- **Systemische en inhaleerbare fluorochinolonen: risico op aorta-aneurysma en -dissectie**
Het FAGG heeft hierover een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) verzonden ([09.2018 –DHPC](#) en [03-06.09.2018 – PRAC](#)).

- β-lactamantibiotica:** ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's – serious cutaneous adverse reactions)

SCAR's zijn ernstige maar zeldzame geneesmiddelenreacties, waaronder het Stevens-Johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) en het syndroom van geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS). Health Canada heeft het risico van SCAR's in verband met de toediening van bèta-lactamantibiotica onderzocht, gebaseerd op informatie van een fabrikant die wijst op het potentiële risico van SCAR's in associatie met amoxicilline - clavulaanzuur. Aangezien het risico op SCAR's is opgenomen in de productinformatie voor bepaalde bèta-lactamantibiotica, heeft Health Canada besloten alle bèta-lactamantibiotica te herzien en zich te concentreren op de producten waarvan de productinformatie het risico op SCAR's niet vermeldt. Uit het onderzoek door Health Canada van de beschikbare informatie is gebleken dat er een verband bestaat tussen het gebruik van bèta-lactamantibiotica en het risico op SCAR's. Health Canada zal samenwerken met de fabrikanten om de veiligheidsinformatie over bèta-lactamantibiotica, die het risico op SCAR's niet vermeldt, bij te werken om gezondheidszorgbeoefenaars en patiënten te informeren over dit potentiële risico ([10.09.2018 – Health Canada](#)).
- Cefepime** (in België: MAXIPIME® en CEFEPIM FRESENIUS KABI®): herinnering aan de risico's op ernstige neurologische bijwerkingen bij het niet respecteren van de aanbevolen dosering, in het bijzonder bij nierinsufficiëntie

Het FAGG heeft hierover een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) verzonden ([07.2018 – DHPC](#)).
- Antiretrovirale geneesmiddelen** geïndiceerd voor de behandeling van hiv: auto-immuunhepatitis

Na analyse van de gegevens uit de EudraVigilance, de geneesmiddelenbewakingsdatabank van het EMA en de literatuur en de antwoorden van de betrokken houders van een handelsvergunning, heeft het PRAC geconcludeerd dat in de SKP's voor antiretrovirale geneesmiddelen aangewezen voor hiv-behandeling auto-immuunhepatitis moet worden toegevoegd in de beschrijving van het immuunherstelsyndroom in de secties "Speciale waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen voor gebruik" en "Bijwerkingen" ([09-12.07.2018 – PRAC](#)).
- Systemische fluorochinolonen:** hypoglycemie en psychiatrische bijwerkingen

De Amerikaanse gezondheidsdienst FDA heeft besloten de veiligheidsinformatie over het risico op hypoglycemie en psychiatrische aandoeningen bij het gebruik van fluorochinolonen te versterken. Volgens de FDA moeten gezondheidszorgbeoefenaars zich bewust zijn van het potentiële risico op hypoglycemie, die soms leidt tot coma, wat vaker voorkomt bij ouderen en diabetici die orale hypoglycemische middelen of insuline gebruiken. Gezondheidszorgbeoefenaars moeten patiënten informeren over de symptomen van hypoglycemie, zorgvuldig hun bloedglucosespiegel controleren en met hen bespreken hoe ze zichzelf kunnen behandelen als ze symptomen van hypoglycemie ervaren. De FDA beveelt ook aan patiënten te informeren over het risico op psychiatrische bijwerkingen die kunnen optreden na een enkele dosis. De behandeling met een fluorochinolon moet onmiddellijk worden stopgezet als een patiënt bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel meldt, waaronder psychiatrische bijwerkingen of bloedglucosestoornissen. Als dat mogelijk is, moet de patiënt een ander antibioticum dan een fluorochinolon gebruiken ([10.07.2018 – FDA](#)).

- **Darunavir+cobicistat** (in België: darunavir: ▼PREZISTA®, darunavir+cobicistat: REZOLSTA®, darunavir+cobicistat+emtricitabine+tenofovir: ▼SYMTUZA®): verhoogd risico op falen van de behandeling en een verhoogd risico op transmissie van de hiv-infectie van moeder op kind door lage blootstellingswaarden voor darunavir en cobicistat tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap
Het FAGG heeft hierover een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) verzonden ([21.06.2018 – DHPC](#)).

Immuniteit

- **Dimethylfumaraat** (in België: SKILARENCE®▼): nieuwe specialiteit
SKILARENCE® is een nieuwe specialiteit voor matige tot ernstige plaque psoriasis die een systemische behandeling vereist. Dimethylfumaraat bestaat al onder een andere specialiteitsnaam voor de behandeling van multiple sclerose. De meest gemelde bijwerkingen zijn warmteopwellingen en spijsverteringsstoornissen bij het begin van de behandeling en lymfopenie. Ernstige bijwerkingen zijn zeldzaam en zijn die van immunomodulatoren: risico op infectie, kankers, progressieve multifocale leuko-encefalopathie, Fanconi-syndroom. Dimethylfumaraat is niet onderzocht bij patiënten met ernstige lever- of nierinsufficiëntie en is in deze gevallen gecontra-indiceerd, net als tijdens de zwangerschap, wanneer de patiënt borstvoeding geeft en bij patiënten met ernstige gastro-intestinale stoornissen. Het is raadzaam om het bloedbeeld en de lever- en nierfunctie tijdens de behandeling te controleren. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van andere psoriasisbehandelingen, nefrotoxische stoffen, alcohol of geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge (als de patiënt diarree heeft na inname van dimethylfumaraat) ([20.11.2018 – BCFI](#)).
- **Dimethylfumaraat** geïndiceerd voor de behandeling van multiple sclerose (in België: TECFIDERA®): idiopathische trombocytopenische purpura en trombocytopenie
Na analyse van de beschikbare gegevens in de EudraVigilance-databank en de literatuur over een verband tussen trombocytopenie en dimethylfumaraat, heeft het PRAC bevestigd dat de SKP en de bijsluiter van TECFIDERA® moeten worden bijgewerkt door er trombocytopenie in op te nemen als bijwerking met een frequentie "soms". Bovendien heeft het PRAC erkend dat de waarschijnlijkheid van een causaal verband tussen idiopathische trombocytopenische purpura en dimethylfumaraat tot op vandaag onvoldoende duidelijk is om in dit stadium wijzigingen in de SKP en de bijsluiter te rechtvaardigen. De houder van een handelsvergunning moet deze voorvallen echter blijven volgen in het kader van de routine geneesmiddelenbewaking ([03-06.09.2018 – PRAC](#)).
- **Tacrolimus** (in België: ADOPORT®▼, ADVAGRAF®, PROGRAFT®): besmetting door virale hepatitis
Na analyse van de beschikbare gegevens in de EudraVigilance-databank en in de literatuur en de cumulatieve beoordeling door Astellas (houder van de handelsvergunning van het originele geneesmiddel) heeft het PRAC besloten dat de SKP's van systemische formuleringen van tacrolimus moeten worden gewijzigd door er speciale waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen in op te nemen met betrekking tot het verhoogd risico op infecties door virale hepatitis (bv. reactivering van hepatitis B en C en "de novo"-infectie, en van hepatitis E, die chronisch kunnen worden) bij patiënten met tacrolimus. De preventie en de behandeling moeten in overeenstemming zijn met

de passende klinische richtlijnen. Een aanpassing van de bijsluiter werd niet nodig geacht gezien de reeds aanwezige waarschuwing over infecties ([29-31.10.2018 – PRAC](#)).

- **Teriflunomide** (in België: AUBAGIO®▼): dyslipidemie
Na analyse van de beschikbare gegevens in de EudraVigilance-database, de literatuur, de klinische onderzoeken en het cumulatieve onderzoek van Sanofi, heeft het PRAC besloten dat de SKP en de bijsluiter van AUBAGIO® moeten worden bijgewerkt door er dyslipidemie in op te nemen als bijwerking met een frequentie "onbekend" ([01-04.10.2018 – PRAC](#)).
- **Alemtuzumab** (in België: LEMTRADA®▼): cytomegalovirusinfectie (CMV)
Na analyse van de beschikbare gegevens in de EudraVigilance-databank, de literatuur, de klinische onderzoeken en het door Sanofi uitgevoerde cumulatieve onderzoek, heeft het PRAC ermee ingestemd dat de SKP en de bijsluiter van LEMTRADA® moeten worden bijgewerkt door er cytomegalovirusinfectie in op te nemen als bijwerking met een frequentie "soms". De SKP moet ook vermelden dat de meeste gevallen van CMV-infectie, inclusief CMV-reactiveringen, zich binnen twee maanden na toediening van alemtuzumab hebben voorgedaan. Voordat met de behandeling wordt begonnen, kan een evaluatie van de serologische immuunstatus worden overwogen overeenkomstig de lokale richtlijnen ([03-06.09.2018 – PRAC](#)).
- **Daclizumab** (in België: ZYNBRITA®, niet langer beschikbaar in België: VHB ingetrokken in maart 2018): gevallen gemeld van immuungemedieerde encefalitis, waaronder anti-NMDA-receptor encefalitis, diverse maanden na stopzetting van de behandeling
Het FAGG heeft hierover een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) verzonden ([08.2018 – DHPC](#)).
- **Intraveneus toegediende normale humane immunoglobulinen: lupusachtig syndroom en verwante termen**
Na analyse van de beschikbare gegevens, met inbegrip van de standpunten van de werkgroep voor bloedproducten van het CHMP over het signaal van het lupusachtig syndroom en verwante termen (cutane lupus erythematosus), heeft het PRAC ermee ingestemd dat de SKP van intraveneus toegediende normale humane immunoglobulinen moet worden bijgewerkt door er cutane lupus erythematosus in op te nemen als bijwerking met een frequentie "onbekend" ([09-12.07.2018 – PRAC](#)).
- **Brodalumab** (in België: ▼KYNTHEUM®): nieuwe specialiteit
Brodalumab is een monoklonaal antilichaam tegen de interleukine-17A-receptor, aangewezen voor de behandeling van matige tot ernstige vormen van plaque psoriasis (psoriasis vulgaris). De belangrijkste bijwerkingen zijn dezelfde als die van ustekinumab: artralgie, myalgie, hoofdpijn, vermoeidheid, orofaryngeale pijn, misselijkheid, diarree, verhoogde gevoeligheid voor infecties en reacties op de injectieplaats. Een actieve ziekte van Crohn, actieve infectie of een gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins zijn contra-indicaties, terwijl voor ustekinumab de ziekte van Crohn de belangrijkste indicatie is. Tijdens de studies zijn gevallen van zelfmoordgedachten of -gedrag gemeld, maar er is geen causaal verband vastgesteld. Er zijn bijkomende risicobeperkende activiteiten van kracht voor dit geneesmiddel ([09.07.2018 – BCFI](#)).

Antitumorale geneesmiddelen

- **5-Fluorouracil** □ (in België: FLURACEDYL® en FLUOROURACIL ACCORD HEALTHCARE®) en **capecitabine** □ (in België: XELODA®, CAPECITABINE ACCORD, CAPECITABINE EG): aanbevelingen bij deficiëntie van dihydropyrimidinedehydrogenase (DPD)
In december 2018 hebben het Franse Nationaal Kankerinstituut (INCa) en de Franse Hoge Gezondheidsautoriteit (HAS) aanbevelingen gepubliceerd voor het opsporen van dihydropyrimidinedehydrogenase (DPD)-deficiëntie bij chemotherapie met fluoropyrimidines. Om deze deficiëntie in de praktijk op te sporen, bevelen INCa en HAS een bepaling van de hoeveelheid plasma-uracil aan. Het Franse gezondheidsagentschap ANSM nodigt momenteel gezondheidszorgbeoefenaars uit om deze nationale aanbevelingen van INCa en HAS toe te passen ([18.12.2018 – ANSM](#) en [december 2018 – INCa](#)). De aandacht van de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gevestigd op het feit dat deze testen beschikbaar zijn in België, gevalideerd zijn in laboratoria en terugbetaald worden door het RIZIV. Het gebruik van deze testen vóór de start van de behandeling kan helpen de fluoropyrimidinetoxiciteit te verminderen.
- **Cladribine** □ (in België: MAVENCLAD®▼): nieuwe specialiteit
MAVENCLAD®-tabletten zijn aangewezen voor zeer actieve vormen van relapsing multiple sclerose (cladribine was al beschikbaar voor parenterale toediening als antitumoraal geneesmiddel). Contra-indicaties zijn bepaalde infecties (hiv, tuberculose, hepatitis), immuundepressie, actieve maligniteit, matige tot ernstige nierinsufficiëntie, zwangerschap en borstvoeding. Het is raadzaam om het lymfocytegehalte, het optreden van infecties en van maligne aandoeningen op te volgen, en te starten met een doeltreffende anticonceptie tot minstens 6 maanden na de laatste inname, bij zowel mannen als vrouwen. De meest frequent gemelde bijwerkingen zijn labiale herpes, zona, lymfopenie, huiduitslag, alopecia. Omwille van het risico van complexvorming met andere geneesmiddelen wordt een minimum van 3 uur tussen de inname van cladribine en van een ander geneesmiddel aanbevolen ([20.11.2018 – BCFI](#)).
- **Midostaurine** □ (in België: ▼ RYDAPT®): nieuwe specialiteit
Midostaurine is een nieuwe tyrosinekinaseremmer met inhibitie van onder andere FLT3- en KIT-kinase. Het is aangewezen voor de behandeling van recent gediagnosticeerde acute myeloïde leukemie bij volwassenen met een FLT3-mutatie, in associatie met standaardchemotherapie voor de inductie- en consolidatiefasen, en nadien als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling als een complete respons is bereikt. Midostaurine is ook aangewezen in monotherapie bij de behandeling van agressieve systemische mastocytose, systemische mastocytose met geassocieerde hematologische neoplasie en mestcelleukemie. De belangrijkste bijwerkingen zijn die van antitumorale middelen. De studies vermelden vooral febriële neutropenie, gastro-intestinale stoornissen en mucositis. Andere vermelde bijwerkingen zijn exfoliërende dermatitis, hoofdpijn, petechiën, interstitiële of inflammatoire pneumopathie, veranderingen in biologische tests (verhoging van de glycemie, stijging van totale bilirubine, lipasen, ASAT en ALAT). Voorzichtigheid is geboden in geval van risicofactoren voor QT-verlenging, congestief hartfalen of verminderde ejectiefractie ([09.10.2018 – BCFI](#)).
- **Ipilimumab** □ (in België: YERVOY®▼): gastro-intestinale cytomegalovirusinfectie
Na beoordeling van de beschikbare gegevens in EudraVigilance en de literatuur, heeft het PRAC geconcludeerd dat de SKP van YERVOY® moest worden bijgewerkt door er

bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik aan toe te voegen. Hij vermeldt voortaan dat er gevallen zijn gerapporteerd van cytomegalovirusinfectie/reactivering van het cytomegalovirus bij patiënten met corticosteroïden refractaire immuungerelateerde colitis na het in de handel brengen van het geneesmiddel. In geval van diarree of colitis moet een controle van de ontlasting worden uitgevoerd om infectieuze of andere oorzaken uit te sluiten. De SKP van YERVOY® vermeldt ook dat de ervaring in klinische onderzoeken met de behandeling van corticosteroïden refractaire diarree of colitis beperkt is. Een ander immunosuppressief middel in aanvulling op de behandeling met corticosteroïden moet worden overwogen in geval van corticosteroïden refractaire immuungerelateerde colitis, als andere oorzaken zijn uitgesloten (met inbegrip van cytomegalovirusinfectie/reactivering van het cytomegalovirus, onderzocht met virale PCR op een biopsie en andere virale, bacteriële en parasitaire etiologieën). In klinische onderzoeken werd een enkele dosis infliximab 5 mg/kg toegevoegd, tenzij dit gecontra-indiceerd was. Infliximab mag niet worden gebruikt bij vermoeden van gastro-intestinale perforatie of sepsis (zie de SKP van infliximab) ([03-06.09.2018 – PRAC](#)).

- **Avelumab** (in België: ▼ **BAVENCIO®** ▼): **nieuwe specialiteit**
Avelumab is een humaan monoklonaal antilichaam voor de behandeling van gemetastaseerd merkelcelcarcinoom (zeldzaam huidcarcinoom) bij volwassenen. De belangrijkste bijwerkingen zijn vermoeidheid, gewrichtspijn, verlies van eetlust, gewichtsverlies, gastro-intestinale stoornissen, huiduitslag, hematologische stoornissen, dyspnoe, hoest, hoofdpijn, duizeligheid, koorts, perifeer oedeem en infuusreacties. Het optreden van immunologische reacties (pneumopathie, colitis, hepatitis, nefritis, pancreatitis, endocrinopathie, neuropathie) heeft geleid tot het implementeren van risicobeperkende maatregelen ([21.08.2018 – BCFI](#)).
- **Ribociclib** (in België: ▼ **KISQALI®**): **nieuwe specialiteit**
Ribociclib is een nieuwe proteïne-kinase-inhibitor voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde hormoonreceptorpositieve, humane epidermale-groefactorreceptor 2-negatieve (HER2-negatieve) borstkanker bij postmenopauzale vrouwen. Het wordt gebruikt in associatie met een aromatase-inhibitor. Ribociclib is gecontra-indiceerd bij risico van verlenging van het QT-interval of gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die dit risico doen toenemen. De voornaamste bijwerkingen zijn beenmergdepressie, hoofdpijn, rugpijn, vermoeidheid, misselijkheid, braken, diarree, obstipatie, alopecia, huiduitslag, leverfunctiestoornissen en hypofosfatemie. Ribociclib is een substraat en inhibitor van CYP3A4 en een inhibitor van P-gp ([21.08.2018 – BCFI](#)).
- **Radium-223-dichloride** (in België: **XOFIGO®**): **nieuwe beperkingen voor het gebruik vanwege een verhoogd risico op fracturen en een tendens tot verhoogde mortaliteit**
Het FAGG heeft hierover een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) verzonden ([31.07.2018 – DHPC](#) en [18.07.2018 – FAGG](#)).
- **Pembrolizumab** (in België: **KEYTRUDA®** ▼): **beperking van indicatie voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij volwassenen die niet in aanmerking komen voor cisplatinebevattende chemotherapie**
Het FAGG heeft hierover een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) verzonden ([09.07.2018 – DHPC](#)).

- **Atezolizumab** (in België: ▼TECENTRIQ®▼): beperking van indicatie voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij volwassen patiënten voor wie cisplatine ongeschikt is
Het FAGG heeft hierover een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) verzonden ([09.07.2018 – DHPC](#)).
- **Ceritinib** (in België: ▼ ZYKADIA®): nieuwe aanbevolen startdosering
De aanbevolen dosering bij de start van de behandeling is aangepast van eenmaal 750 mg per dag op een nuchtere maag naar eenmaal 450 mg per dag, in te nemen met voedsel.

Deze dosisverandering is gebaseerd op de resultaten van een onderzoek naar de optimale dosis voor gastro-intestinale tolerantie (ASCEND-8-onderzoek). Het algemene veiligheidsprofiel van ZYKADIA® bij de aanbevolen dosis van 450 mg met voedsel kwam overeen met dat van ZYKADIA® bij een dosis van 750 mg op een nuchtere maag, met uitzondering van een reductie in gastro-intestinale bijwerkingen, terwijl een vergelijkbare steady-state blootstelling werd bekomen. De werkzaamheid was vergelijkbaar bij beide doseringen.

Novartis, de vergunninghouder van ZYKADIA®, heeft in overleg met het Franse gezondheidsagentschap ANSM de gezondheidszorgbeoefenaars op de hoogte gebracht van deze wijziging om het risico op medicatiefouten te voorkomen, in afwachting van een update van de bijsluiters in de verpakkingen van ZYKADIA® ([04.07.2018 – ANSM](#)).

In België staat de nieuwe startdosering van ZYKADIA® in de SKP en de bijsluiters die gepubliceerd zijn op de website van het FAGG, maar het is niet uitgesloten dat sommige verpakkingen een bijsluiters bevatten die dateert van vóór de aanbeveling.

Dermatologie

- **Keratolytische oplossingen die salicylzuur en collodium bevatten (in België: APORIL® en DUOFILM®): accidentele inname door kinderen**
Het FAGG heeft een Flash VIG-news gepubliceerd om te waarschuwen voor het risico op accidentele inname en om eraan te herinneren dat medische hulp dringend is bij inname van dergelijke producten ([28.11.2018 – FAGG](#)).

Oftalmologie

- **Fluorometholon** (in België: FLUACORT®, FML LIQUIFILM®, FLUCON®): systemische bijwerkingen met corticosteroïden
Systemische bijwerkingen met corticosteroïden kunnen optreden na intensieve of langdurige oogheelkundige behandeling bij vatbare patiënten, waaronder kinderen en patiënten behandeld met CYP3A4-remmers (bv. ritonavir en cobicistat). Health Canada heeft daarom gevraagd om in de Canadese bijsluiters van oogdruppels met fluorometholon te vermelden dat de combinatie met een CYP3A4-remmer (inclusief ritonavir en cobicistat) moet worden vermeden, tenzij het voordeel hiervan groter is dan het risico. In dat geval moeten patiënten gecontroleerd worden op systemische bijwerkingen ([09.2018 – Health Canada](#)).

- **Dexamethason, intravitreaal implantaat** ▲ (in België: OZURDEX®▼): siliconepartikel waargenomen op het implantaat tijdens controle
Het FAGG heeft hierover een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) verzonden ([28.09.2018 – DHPC](#)).
- **Ocriplasmine** □ (in België: JETREA®▼): geen verdunning nodig voorafgaand aan de injectie van de nieuwe formulering Jetrea 0,375 mg/0,3 ml oplossing voor injectie
Het FAGG heeft hierover een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) verzonden ([22.08.2018 – DHPC](#)).
- **Autologe corneale epitheelcellen** ▲ (in België: ▼HOLOCLAR®▼): nieuwe specialiteit
▼Holoclar® is een weesgeneesmiddel op basis van ex vivo geëxpandeerde autologe corneale epitheelcellen die stamcellen bevatten. Het is aangewezen voor de behandeling van matig ernstige tot ernstige limbale stamceldeficiëntie (verantwoordelijk voor de regeneratie van het cornea-epitheel) ten gevolge van chemische of thermische verbranding van het oog. Het gebruik ervan is voorbehouden aan hospitaalmilieus ([09.07.2018 – BCFI](#)).
- **Tropicamide** □ (in België: MONOFREE TROPICAMIDE®, MYDRIACYL® en TROPICOL®): misbruik van oogdruppels
Misbruik van oogdruppels op basis van tropicamide is een recent en groeiend probleem. Het gebeurt vooral onder drugsgebruikers, meer bepaald heroïneverslaafden. Misbruik van tropicamide langs intraveneuze weg leidt tot ernstige gezondheidsproblemen. Wanneer een voorschrift voor tropicamide wordt gevraagd, is het aan te raden om zich er van te verzekeren dat het niet gaat om misbruik en, bij aflevering, de echtheid van het voorschrift te controleren ([09.07.2018 – BCFI](#)).

Neus-keel-oren

- **Ibuprofen + pseudo-efedrine** (in België: SINUPHENE®): nieuwe specialiteit
SINUPHENE® is volgens de SKP aangewezen voor de symptomatische behandeling van acute rinosinusitis gepaard met hoofdpijn en/of koorts, bij volwassenen en adolescenten vanaf 15 jaar. Ibuprofen en pseudo-efedrine kunnen zelfs in therapeutische dosissen leiden tot de bekende bijwerkingen van NSAID's (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) en de vasoconstrictoren: gastro-intestinale bloedingen, cardiovasculaire risico's (myocardinfarct en beroerte) en nierinsufficiëntie met ibuprofen, en hypertensie, aritmie, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis, convulsies, psychose en hallucinaties met pseudo-efedrine. Zoals met elke vaste associatie is het niet mogelijk om de dosering van de bestanddelen apart aan te passen, wat voor problemen zorgt door de individuele verschillen in tolerantie. Ook is de patiënt er zich mogelijk niet van bewust dat deze associatie een NSAID bevat, en neemt hij of zij bijkomend nog een NSAID in, met risico op overdosering. De talrijke contra-indicaties en medicamenteuze interacties zijn die van de twee bestanddelen ([10.12.2018 – BCFI](#)).

- **Xylometazoline** (in België: NASA RHINATHIOL®, NASASINUTAB®, OTRIVINE®, RHINIVEX®, XYLOMARIS®, XYLOMETAZOLINE EG® en in combinatie met ipratropium OTRIVINE DUO®): ernstige ventriculaire aritmie bij patiënten met een lang QT-syndroom
Na beoordeling van de beschikbare gegevens in EudraVigilance en de literatuur, heeft het PRAC besloten dat de SKP en de bijsluiter voor geneesmiddelen met xylometazoline moeten worden bijgewerkt door speciale waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen bij patiënten met een lang QT-syndroom die een verhoogd risico hebben op ernstige ventriculaire aritmie toe te voegen, rekening houdend met de bestaande tekst ([29-31.10.2018 – PRAC](#)).

Anesthesie

- **Ketamine** (in België: KETALAR®): risico op ernstige uro-nefrologische, endocriene en hepatische aandoeningen bij langdurig gebruik en/of hoge doses
Bij langdurig en/of herhaald gebruik van ketamine (inclusief "off label"-gebruik) en in gevallen van misbruik of verkeerd gebruik zijn de volgende effecten gemeld:

- Uro-nefrologische aandoeningen zoals hematurie, acute nierinsufficiëntie, niet-infectieuze cystitis, interstitiële cystitis (blaaspijn syndroom) en nierstoornissen als gevolg van een hoge obstructie (hydronefrose).
- Endocriene aandoeningen zoals een stijging van het cortisol- of prolactinegehalte in het bloed. Monitoring van de labowaarden kan noodzakelijk zijn.
- Leveraandoeningen, met name cholestatische cholangitis, die ernstig kunnen zijn. In sommige gevallen hebben deze aandoeningen geleid tot levertransplantaties.

Stopzetting van de behandeling moet worden overwogen in geval van een verstoring van de leverfunctie ([07.11.2018 – ANSM](#)).

- **Propofol** (in België: DIPRIVAN®, PROPOFOL B.BRAUN® en PROPOLIPID®): herinnering aan het infusiesyndroom
Twee gevallen van het propofol-infusiesyndroom, beide met fatale afloop, zijn gemeld aan het Franse gezondheidsagentschap ANSM. De gevallen hebben zich voorgedaan in een ziekenhuis tijdens reanimatie in een tijdspanne van een maand. Het propofol-infusiesyndroom is een zeldzaam en gekend effect bij gebruik van propofol voor sedatie op afdelingen voor intensieve zorg. Het kort na elkaar optreden van deze twee gevallen met dodelijke afloop brengt het ANSM er echter toe om, in samenwerking met de Franse vereniging voor anesthesie en reanimatie (SFAR: Société de Réanimation de Langue Française), de Franse vereniging voor reanimatie (SRLF: Société de Réanimation de Langue Française) en de Franstalige groep voor reanimatie en pediatrie (GFRUP: Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques), anesthesist-reanimatieartsen en intensivist-reanimatieartsen bewust te maken van dit syndroom, de risicofactoren en de aanpak ervan. Deze informatie is gepubliceerd op de website van het ANSM ([26.09.2018 – ANSM](#)).

Diverse geneesmiddelen

- **Nusinersen** (in België: ▼SPINRAZA®): nieuwe specialiteit
SPINRAZA® is een weesgeneesmiddel aangewezen voor de behandeling van '5q-spinale spieratrofie', een neuromusculaire, aangeboren en vaak fatale genetische aandoening. Tot op heden was de behandeling ervan gericht op het bestrijden van symptomen en het ondersteunen van vitale functies (bv. ademhalingsondersteuning) ([09.09.2018 - BCFI](#)).
- **Hydroxyethylzetmeel oplossingen voor infusie:** nieuwe maatregelen om bestaande beperkingen als gevolg van een verhoogd risico op nierfalen en overlijden bij zeer ernstig zieke patiënten of patiënten met sepsis te benadrukken
Het FAGG heeft hierover een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) verzonden ([03.08.2018 – DHPC](#)).
- **Nusinersen** (in België: ▼SPINRAZA®): communicerende hydrocefalus niet gerelateerd aan meningitis of bloeding
Het FAGG heeft hierover een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication) verzonden ([07.2018 – DHPC](#)).

Materiovigilantie

- **Oogimplantaat Raindrop Near Vision Inlay van de fabrikant Revision Optics: corneale opacificatie**
Het FAGG werd geïnformeerd over een zeer hoge incidentie van corneale opacificatie ("corneal haze") gelinkt aan het gebruik van het hulpmiddel Raindrop Near Vision Inlay van de fabrikant Revision Optics. Dit hulpmiddel is mogelijk ook op de markt gebracht door de fabrikanten RVO 2.0 en Optics Medical. Het implantaat is bedoeld voor patiënten met ouderdomsverziendheid (presbyopie).

De bevoegde Amerikaanse overheid, Food and Drug Administration (FDA), heeft een veiligheidsbericht gepubliceerd dat adviseert om het hulpmiddel niet langer te implanteren en beveelt aan om patiënten met het implantaat regelmatig op te volgen. De fabrikant van dit product heeft zijn activiteiten gestaakt. Het product is ten minste in de volgende Europese landen op de markt gebracht: Frankrijk, Ierland, Nederland, de Tsjechië, het Verenigd Koninkrijk en Slowakije. Het FAGG heeft geen enkele bevestigde informatie dat het hulpmiddel ook in België is verdeeld, maar gezien het vrije verkeer van medische hulpmiddelen in Europa is het mogelijk dat het product toch is verkocht en geïmplantéerd in België.

Artsen moeten incidenten met medische hulpmiddelen melden aan het FAGG. Incidenten melden kan op <https://www.fagg.be/nl/gezondheidszorgbeoefenaar>.

VIG-news

Voor al uw vragen en suggesties:

adversedrugreactions@fagg-afmps.be. Wil u deze nieuwsbrief niet meer ontvangen? Laat het weten in een e-mail naar dit adres.

Over VIG-news

Vig-news is een halfjaarlijkse elektronische nieuwsbrief, bestemd voor gezondheidszorgbeoefenaars, ontwikkeld door de afdeling Vigilantie van het FAGG. VIG-news bevat een selectie van recente mededelingen over geneesmiddelenbewaking afkomstig van diverse bronnen.

Over het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG):

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

.be

ADR: Adverse Drug Reaction
AGEP: Acute Gegeneraliseerde Exantheemateuze Pustulose
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
CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use (comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik)
CMV: Cytomegalovirus
COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CYP: Cytochroom P450
DHPC: Direct Healthcare Professional Communication (rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars)
DPD: Dihydropyrimidinedehydrogenase
DRESS: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EDQM: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare: Europese Dienst voor de kwaliteit van geneesmiddelen en de gezondheidszorg
EMA: European Medicines Agency, Europees Geneesmiddelenbureau
FAGG: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
FDA: Food and Drug Administration van de Verenigde Staten
GFRUP: Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques (Franstalige groep voor reanimatie en pediatrische noodgevallen)
HAS: Haute Autorité de Santé (Franse Hoge Gezondheidsautoriteit)
HER2: Humane Epidermale Groeifactorreceptor 2
hiv: Humaan Immunodeficiëntievirus
ICS: Inhalatiecorticoïde
INCa: Institut national du cancer (Franse Nationaal Kankerinstituut)
LABA: Langwerkend β 2-mimeticum
LAMA: Langwerkend anticholinergicum
Lareb: Nederlands bijwerkingencentrum
NDMA: N-nitrosodimethylamine
NSAIDs: Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs
PEG: polyethyleenglycol
P-gp: P Glycoproteïne
PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
RIZIV: Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering
SCAR: Serious Cutaneous Adverse Reaction
SFAR: Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (Franse vereniging voor anesthesie en reanimatie)
SIST: Safe Implementation of treatments in stroke
SJS: Stevens-Johnsonsyndroom
SKP: Samenvatting van de Kenmerken van het Product
SRLF: Société de Réanimation de Langue Française (Franse vereniging voor reanimatie)
SSA: Somatostatine analogen
TEN: Toxische epidermale necrolyse
VHB: Vergunning voor het in de Handel Brengen

▼ : 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).

Verantwoordelijke uitgever: Xavier De Cuyper, Administrateur-generaal van het FAGG
www.fagg.be - Copyright©2019-FAGG