

Geneesmiddelenbewaking

Actieve geneesmiddelenbewaking

Deze editie van VIG-news biedt een selectie van berichten over geneesmiddelenbewaking uit allerlei bronnen, gepubliceerd tussen 1 januari 2023 en 30 juni 2023.

U vindt de meest recente informatie in de rubriek Nieuws op de [startpagina van de website van het FAGG](#). Op het ogenblik van de publicatie van de VIG-news kunnen bepaalde wijzigingen aan de samenvatting van de kenmerken van het product (SKP) en de bijsluiter die door de bevoegde autoriteiten worden gevraagd, in de validatiefase zitten. Zodra ze zijn goedgekeurd, zullen de nieuwe versies van de SKP en de bijsluiters beschikbaar zijn in de [online geneesmiddelenbank](#) van het FAGG.

Elk jaar delen geneesmiddelenautoriteiten over de hele wereld op hetzelfde moment een campagne op hun sociale mediakanalen met de hashtag **#MedSafetyWeek**. De campagne 2023 loopt gedurende één week van 6 tot 12 november en heeft als thema "Who can report?": hoe patiënten en gezondheidszorgbeoefenaars bijdragen aan geneesmiddelenbewaking. Aarzel dus niet om het campagnemateriaal te delen.

Het FAGG heeft een **rubriek [Vragen en antwoorden](#)** gepubliceerd over het melden van vermoedelijke bijwerkingen. Deze rubriek is bestemd voor het grote publiek. Heeft u een vraag die er niet bij staat? Stuur ze naar ADR@fagg.be.

Het FAGG heeft een applicatie ontwikkeld om te communiceren over de **beschikbaarheid van geneesmiddelen: [FarmaStatus](#)**. FarmaStatus geeft informatie over vergunde geneesmiddelen die in België op de markt zijn en over geneesmiddelen die tot voor kort op de markt waren. De applicatie specificeert of geneesmiddelen nieuw op de markt zijn, tijdelijk niet beschikbaar zijn of dat hun commercialisatie werd onderbroken of definitief stopgezet. Iedereen kan de beschikbaarheid van een geneesmiddel controleren en heeft de mogelijkheid zich te registreren om op de hoogte te blijven van de beschikbaarheid van een specifiek geneesmiddel.

Met al uw vragen en suggesties in verband met de VIG-news kunt u bij het FAGG terecht via ADR@fagg.be.

Geneesmiddelenbewaking

Actieve geneesmiddelenbewaking

Selectie van berichten inzake geneesmiddelenbewaking

Index/Inhoudsopgave

[Cardiovasculair stelsel](#)

[Bloed en stolling](#)

[Gastro-intestinaal stelsel](#)

[Ademhalingsstelsel](#)

[Hormonaal stelsel](#)

[Gynaeco-obstetrie](#)

[Urogenitaal systeem](#)

[Pijn en koorts](#)

[Osteo-articulaire aandoeningen](#)

[Zenuwstelsel](#)

[Infecties](#)

[Immuniteit](#)

[Antitumorale geneesmiddelen](#)

[Mineralen en vitamines](#)

[Dermatologie](#)

[Oftalmologie](#)

[Neus-keel-oren](#)

[Anesthesie](#)

[Diverse geneesmiddelen](#)

[Andere](#)

Geneesmiddelenbewaking

Actieve geneesmiddelenbewaking

Selectie van berichten inzake geneesmiddelenbewaking

Cardiovasculair stelsel

- ACE-inhibitoren (angiotensineconversie-enzym-inhibitoren) en sartanen (angiotensine II-receptorantagonisten): risico bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd [De Japanse gezondheidsautoriteit \(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA\)](#) heeft meegedeeld dat de bijsluiters van geneesmiddelen op basis van angiotensineconversie-enzym-inhibitoren en angiotensine II-receptorblokkers, zijn bijgewerkt om een waarschuwing op te nemen over de schadelijke effecten van deze geneesmiddelen op de foetus en pasgeboren baby wanneer ze worden toegediend aan een zwangere vrouw. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd mogen dit geneesmiddel alleen krijgen als de therapeutische voordelen groter worden ingeschat dan de mogelijke risico's. Zowel bij de start als tijdens de behandeling moet worden nagegaan of de patiënte niet zwanger is. Als een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de toediening van dit geneesmiddel worden gestaakt. In België vermelden de SKP's van deze producten al dat het gebruik van ACE-inhibitoren niet wordt aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4), en dat het gebruik van ACE-inhibitoren is tegenaangewezen in het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).
- **Finerenon** (in België: ▼Kerendia): [nieuwe specialiteit](#)
▼Kerendia heeft als indicatie behandeling van stadium 3 en 4 van chronische nierschade met albuminurie, geassocieerd met type 2 diabetes bij volwassenen ([Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie, BCFI](#)). Het is een niet-steroïde mineralocorticoïde receptoragonist. Finerenon behoort tot dezelfde klasse geneesmiddelen als spironolacton en eplerenon (die ook steroïde mineralocorticoïde antagonist zijn), en heeft daarom een frequent risico op hyperkaliëmie ($\geq 10\%$) (evenals met een risico op interacties met andere kaliumsparende geneesmiddelen), dat moet worden opgevolgd. De andere meest voorkomende bijwerkingen zijn hyponatriëmie, hypotensie (licht tot matig), pruritus en verminderde glomerulaire filtratiesnelheid. De exacte rol van finerenon in de behandeling van chronisch nierfalen bij diabetespatiënten moet nog worden bepaald, vooral in vergelijking met gliflozines, maar de eerste resultaten zijn bemoedigend ([BCFI](#)).
- **Statines: myasthenia gravis en oculaire myasthenie**
Gebaseerd op beschikbare gegevens uit de wetenschappelijke literatuur en EudraVigilance heeft het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking ([Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC](#)) besloten dat een update van de SKP en bijsluiters voor geneesmiddelen op basis van een statine noodzakelijk was. Myasthenia gravis en oculaire myasthenie worden nu vermeld als neurologische en oculaire bijwerkingen in rubriek 4.8 van de SKP. Er zal ook een waarschuwing worden toegevoegd aan rubriek 4.4, die erop wijst dat enkele gevallen zijn gemeld waarbij statines myasthenia gravis of oculaire myasthenie "de novo" induceerden dan wel bestaande myasthenia gravis of oculaire myasthenie verergerden. Het gebruik moet worden stopgezet in geval van verergering van de symptomen. Er zijn recidieven gemeld wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend. Het gaat om alle geneesmiddelen die atorvastatine, pravastatine, lovastatine, fluvastatine, simvastatine, rosuvastatine en pitavastatine bevatten, alleen of in combinatie.
- **Diltiazem** (in België: Progor, Tildiem, Diltiazem EG): [nieuwe bijwerkingen en interactie](#)
Gebaseerd op het periodieke overzicht van de veiligheidsgegevens in verband met diltiazem, [heeft het PRAC](#)

[aanbevolen](#) de SKP en de bijsluiter van de geneesmiddelen die diltiazem bevatten, om de volgende redenen bij te werken.

Gezien de beschikbare gegevens uit de wetenschappelijke literatuur en spontane meldingen van gevallen, waaronder in sommige gevallen een nauwe tijdsrelatie en een positief effect na stopzetting en/of herstart van het geneesmiddel, is het PRAC van mening dat een oorzakelijk verband tussen diltiazem en het **lupusachtig syndroom** op zijn minst een redelijke mogelijkheid is.

Gezien de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur en rekening houdend met een mogelijk werkingsmechanisme, besloot het PRAC dat er een oorzakelijk verband mogelijk was tussen diltiazem en **de interactie met lomitapide** (niet gecommmercialiseerd in België).

Gezien de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur, spontane

meldingen en een plausibel mechanisme, is het PRAC van mening dat een oorzakelijk verband tussen diltiazem en **secundair nierfalen** als gevolg van verminderde renale perfusie bij patiënten met verminderde linkerventrikelfunctie, ernstige bradycardie of ernstige hypotensie op zijn minst een redelijke mogelijkheid is.

Op basis van beschikbare gegevens uit de wetenschappelijke literatuur en spontane meldingen, en rekening houdend met een plausibel werkingsmechanisme, acht het PRAC het risico van **acute nierschade** secundair aan hypotensie bij een overdosis diltiazem mogelijk.

Bijgevolg zullen de SKP (rubrieken 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9) en de bijsluiter (rubrieken 2, 3 en 4) voor producten die diltiazem bevatten, worden gewijzigd om deze nieuwe gegevens weer te geven.

Bloed en stolling

- **Crizanlizumab** (niet gecommmercialiseerd in BE: ▼Adakveo): intrekking wegens gebrek aan **therapeutische werkzaamheid**. Er werd een [DHPC](#) verspreid.

Gastro-intestinaal stelsel

- **Mesalazine** (in België: Asamovon, Claversal, Colitofalk, Mesalazine Teva, Mezavant, Pentasa): ernstige cutane bijwerkingen en overgevoeligheidssyndroom van het geneesmiddel. Het PMDA heeft een [herziening](#) van de bijsluiters van geneesmiddelen die mesalazine bevatten, gepubliceerd. Voortaan moet worden vermeld dat toxische epidermale necrolyse (TEN) en Stevens-Johnson syndroom (SJS) kunnen optreden tijdens de behandeling met mesalazine. Ook moet worden vermeld dat geneesmiddelovergevoeligheidssyndroom (of DRESS-syndroom, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) mogelijk een bijwerking is. De primaire symptomen van het DRESS-syndroom zijn huidruptie en pyrexie, gevolgd door ernstige symptomen van vertraagde overgevoeligheid, leverfalen, gezwollen lymfeklieren, verhoogde witte

bloedcellen, eosinofilie en het verschijnen van atypische lymfocyten. De symptomen gaan vaak gepaard met virale reactivering, zoals in het geval van herpesvirus type 6 (HHV-6). De symptomen kunnen ook optreden nadat de toediening van mesalazine is gestopt. In België waarschuwen de SKP's en bijsluiters van geneesmiddelen die mesalazine bevatten voor het risico op TEN, SSJ en DRESS. Deze bijwerkingen [komen ook voor bij andere geneesmiddelen](#), waaronder sulfasalazine (in dezelfde therapeutische klasse als mesalazine).

- **Protonpompinhibitoren** (in België: talrijke specialiteiten): analyse van het risico op [verhoogde globale sterfte](#). [Het BCFI heeft een nieuwe publicatie geanalyseerd](#) die, op basis van twee observationele studies, geen verband heeft aangetoond tussen het gebruik van protonpompremmers (PPI's) en

verhoogde globale sterfte. Na deze analyse benadrukt het BCFI het belang van het corrigeren van bepaalde vormen van bias. In feite werden deze geruststellende resultaten verkregen na een correctie voor een specifieke vorm van bias (de "protopathische bias"), waarmee geen rekening werd gehouden in eerdere observationele studies die wel een verhoogde globale sterfte door PPI's vonden. De nieuwe publicatie bevestigt wel een verband tussen het gebruik van PPI's en renale sterfte.

PPI's hebben een plaats in verschillende indicaties. Het is belangrijk om na te gaan of er een ernstige onderliggende aandoening (ter hoogte van de maag of een ander orgaan) aanwezig is. Langdurig gebruik moet worden vermeden.

- **Mebeverine** (in België: Duspatalin): hoofdpijn en duizeligheid
In België is mebeverine aangewezen bij volwassenen en adolescenten vanaf twaalf jaar voor de symptomatische behandeling van buikpijn en buikkrampen, darmproblemen en ongemak in de darmen te wijten aan het prikkelbaredarmsyndroom. In een

[rapport](#) stelt het Nederlandse bijwerkingencentrum (Lareb) dat het tot 1 maart 2023, 30 meldingen van hoofdpijn en 23 meldingen van duizeligheid bij het gebruik van mebeverine had ontvangen. Andere informatiebronnen beschrijven deze bijwerkingen ook. In Nederland zullen in de loop van 2023 de SKP en bijsluiters van geneesmiddelen worden bijgewerkt om deze bijwerkingen op te nemen.

- **Domperidon** (in België: Motilium en generieke geneesmiddelen) en metoclopramide (BE: Primperan): signaal van risico van cerebrovasculair accident (CVA)
Het [BCFI](#) analyseerde een recente Franse observationele studie die een verband suggereert tussen de recente inname van de antidopaminerge anti-emetica domperidon, metoclopramide of metopimazine (in België niet beschikbaar) en hospitalisatie voor een eerste cerebrovasculair accident (CVA). De observationele studie-opzet laat niet toe te besluiten of er een oorzakelijk verband is. Het BCFI herinnert aan het belang van het zorgvuldig afwegen van de indicaties voor deze geneesmiddelen, zeker bij kwetsbare patiënten.

Ademhalingsstelsel

- **Tezepelumab** (in België: ▼Tezspire): een nieuwe specialiteit
▼Tezspire is aangewezen voor aanvullende onderhoudsbehandeling bij volwassen en adolescentie patiënten van twaalf jaar en ouder met ernstige astma dat onvoldoende onder controle is, ondanks hooggedoseerde inhalatiecorticosteroiden in combinatie met een ander geneesmiddel. (samenvatting van de SKP). De meest voorkomende bijwerkingen zijn faryngitis, huiduitslag, artralgie en reacties op de injectieplaats. In de

observationele studies kwamen ernstige cardiale voorvallen (waaronder CVA en hartdecompensatie) vaker voor in de groep patiënten die werden behandeld met tezepelumab in vergelijking met de placebogroep. Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor symptomen die kunnen wijzen op een hartprobleem. Het is nog niet bekend of er net zoals bij interleukineremmers, een verhoogd risico is op kanker ([03.2023 - BCFI](#)).

Hormonaal stelsel

- **Dulaglutide** (in België: Trulicity): uitbreiding van de indicatie
In de [Folia van mei 2023](#) meldt het BCFI dat dulaglutide (Trulicity), gebruikt bij type 2 diabetes bij volwassenen, een uitbreiding van de indicatie heeft gekregen voor gebruik bij kinderen vanaf tien jaar (als monotherapie of in

combinatie met andere behandelingen). Deze uitbreiding van de indicatie is gebaseerd op een kleine studie bij kinderen tussen 10 en 18 jaar, bij wie het gebruik van dulaglutide gedurende 26 weken het HbA1c verlaagde in vergelijking met placebo. In tegenstelling tot wat is aangetoond bij

volwassenen, toonde deze studie geen effect op het gewicht van adolescenten. Het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar met dat van volwassenen. Het BCFI is van mening dat de mogelijke uitbreiding van het therapeutische aanbod voor deze populatie interessant is, maar wijst ook op het ontbreken van gegevens over de werkzaamheid en veiligheid op de langere termijn bij deze populatie, net als gegevens over de preventie van micro- en macrovasculaire complicaties.

- **Desmopressine:** MINURIN 0,1mg/ml neusspray-oplossing (geïmporteerd Spaans product): waarschuwingen voor het potentiële risico van aritmie en voortplantingstoxiciteit door blootstelling aan de hulpstof chloorbutanol. [Er werd een DHPC](#) verspreid.
- **Schildklierhormonen: hypothyreoïdie en rationeel gebruik van schildklierhormonen**
Het [BCFI](#) heeft de literatuurstudie gepubliceerd die is uitgevoerd voor de consensusbijeenkomst van het Rijksinstituut voor ziekte- en arbeidsongeschiktheidsverzekering (RIZIV) over "Aanpak van hypothyreoïdie en rationeel gebruik van schildklierhormonen", die in november 2022 werd gehouden. De [volledige](#) studie is beschikbaar (in het Engels) [inclusief de samenvatting](#) (in het Frans).
- **Semaglutide** (in België: Ozempic): herinnering aan de indicatie en nieuwe bijwerkingen
In de [Folia van april 2023](#) meldt het BCFI dat in maart 2022 semaglutide voor injectie een vergunning heeft gekregen van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) voor de behandeling van obesitas. Semaglutide injectie zou binnenkort in België beschikbaar zijn onder de specialiteitsnaam Wegovy. De dosis is hoger dan die gebruikt bij type 2 diabetes.
Aangezien deze specialiteit nog niet beschikbaar is, is er tot op vandaag off-label gebruik van de specialiteit op basis van semaglutide vergund voor de behandeling van type 2 diabetes (Ozempic) waargenomen, waarbij

Ozempic ook werd gebruikt bij niet-diabetici voor gewichtsverlies. Er is nog weinig geweten over de veiligheid op lange termijn van GLP-1-analogen bij hogere doses dan bij de behandeling van diabetes en bij meer diverse populaties. Daarom is voorzichtigheid geboden. Er zijn zeldzame maar ernstige bijwerkingen beschreven met semaglutide (acute pancreatitis, galwegaandoeningen, darmobstructies, schildklierkanker ...). Het [ANSM](#) en [Lareb](#) hebben ook herinneringen aan de indicatie en waarschuwingen over het off-label gebruik van Ozempic gepubliceerd. Daarnaast heeft [het PRAC](#), als onderdeel van de evaluatie van de periodieke veiligheidsgegevens van Ozempic, besloten om de SKP's en bijsluiters voor producten die semaglutide bevatten, te wijzigen om de bijwerkingen "vertraagde maaglediging" en "dysgeusie" op te nemen. Een oorzakelijk verband tussen deze bijwerkingen en geneesmiddelen die semaglutide bevatten, werd als een redelijke mogelijkheid beschouwd op basis van de beschikbare gegevens uit spontane meldingen en klinische onderzoeken.

- **Testosterongel** (in België: Androgel en Testarzon): risico van accidentele overdacht op kinderen
[De Britse Medicines and Healthcare products Regulatory Agency \(MHRA\)](#) heeft een nieuwe melding ontvangen van vroegtijdige puberteit en genitale hypertrofie bij een kind, dat in nauw lichamelijk contact was met een volwassene die testosteron topisch gebruikte. Om dit risico te beperken, wordt aan patiënten geadviseerd om hun handen te wassen na het topisch aanbrengen van testosteron, om de plaats van aanbrengen te bedekken met kleding nadat de gel is opgedroogd en om de plaats van aanbrengen te wassen voordat ze fysiek contact hebben met een andere volwassene of kind. In België zijn deze aanbevelingen opgenomen in de SKP's en bijsluiters van alle geneesmiddelen op basis van testosterongel.

- **Norgestimaat + ethynilestradiol** (in België: Cibel): **nieuwe specialiteit**
De specialiteit Cibel is een monofasische oestroprogestagene associatie van de tweede generatie die een combinatie bevat van ethynylestradiol in een dosering van 35 µg en norgestimaat, een progestageen van de tweede generatie. Deze combinatie was vroeger gedurende jaren op de markt in België onder een andere merknaam (Cilest). Cibel heeft als indicatie anticonceptie bij vrouwen (SKP). Het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar met dat van associaties die levonorgestrel bevatten, de oestroprogestagene associaties met het laagste risico op veneuze trombo-embolie ([BCFI](#)).
- **Clomifeencitraat** (in België: Clomid): **ernstige visuele stoornissen**
[Er werd een DHPC](#) verspreid.
- **Mirena levonorgestrel spiraaltje: verlengde gebruiksduur**
De vergunde gebruiksduur van Mirena is voor anticonceptie verlengd naar acht jaar. Een onderzoek bij vrouwen die Mirena gedurende 6 tot 8 jaar gebruikten, toonde een vergelijkbare anticonceptieve werkzaamheid als in de eerste 5 jaar. Voor de andere indicaties (menorragie en bescherming tegen endometriumhyperplasie tijdens oestrogeensubstitutie therapie) blijft de gebruiksduur vijf jaar ([BCFI](#)).
- **Nystatine** (in België: Skandyra): **nieuwe specialiteit**
Nystatine is al beschikbaar in orale suspensievorm voor de behandeling van orale en intestinale candidiasis. Er wordt nu een nieuwe toedieningsvorm van nystatine op de markt gebracht in de vorm van een zalf voor uitwendig (cutaan) gebruik en vaginale tabletten, samen in eenzelfde verpakking (Skandyra), met als indicatie de behandeling van vulvovaginale candidiasis bij volwassenen (SKP). De twee toedieningswegen worden tegelijkertijd gebruikt om de candidose te behandelen.
Bijwerkingen zijn zeldzaam en bestaan uit lokale reacties zoals irritatie, een branderig gevoel en jeuk. De hulpstoffen in de nystatine-zalf kunnen het rubber van condooms en pessaria aantasten. ([BCFI](#)).
- **Progestativa: meningeoomrisico**
Tussen 2019 en 2020 hebben opeenvolgende epidemiologische studies voor drie progestativa (cyproteronacetaat, nomegestrolacetaat en chlormadinonacetaat) een risico op meningioom aangetoond dat toeneemt bij hoge doses. De SKP's en bijsluiters voor deze producten zijn bijgevolg aangepast. Als onderdeel van de verscherpte bewaking die door [het ANSM](#) wordt uitgevoerd op alle progestativa, zijn er gevallen van meningioom waargenomen die zijn opgetreden tijdens de behandeling met andere progestativa. Een comité van experts kwam begin januari 2023 bijeen en stelde in afwachting van de resultaten van epidemiologische studies algemene aanbevelingen op over het risico op meningiomen dat wordt geassocieerd met alle progestagenen van dezelfde klasse. Deze aanbevelingen gaan over medrogesteron, progesteron 100 mg en 200 mg dydrogesteron en diënogest. Omdat progesteron 100 mg en 200 mg ook in andere landen van de Europese gemeenschap worden gebruikt, heeft het ANSM bovendien gevraagd om dit onderwerp te bespreken op het PRAC. Ondertussen heeft EPI-PHARE de resultaten gepubliceerd van een nieuw farmaco-epidemiologisch onderzoek om het risico op meningioom in verband met deze klasse van geneesmiddelen te beoordelen.
Met behulp van gegevens uit het Franse Système national des données de santé (SNDS) toont deze studie van meer dan 18 000 vrouwen die een meningioomoperatie ondergingen tussen 2009 en 2018 en meer dan 90 000 vrouwen uit de controlegroep aan dat langdurig gebruik van promegestone, medrogestone of medroxyprogesteronacetaat in verband wordt gebracht met een verhoogd risico op meningioom. Dit risico neemt toe wanneer deze geneesmiddelen langer dan een jaar worden gebruikt in de vergunde dosering, zoals dit het geval is bij chlormadinonacetaat, nomegestrolacetaat en cyproteronacetaat. Daarentegen laten de resultaten met

spiraaltjes met levonorgestrel 13,5 en 52 mg geen verhoogd risico op meningoïom zien. Ook blootstelling aan progesteron (oraal, intravaginaal en cutaan) en dydrogesteron was niet significant geassocieerd met een verhoogd risico op intracranieële meningoïomchirurgie ([ANSM](#)).

- **Levonorgestrel spiraaltje** (in België: Jaydess, Kyleena, Levonortis, Levosert, Mirena): zeer licht verhoogd risico op depressie
[Het ANSM](#) heeft de resultaten gepubliceerd van een epidemiologische studie die is uitgevoerd op terugbetalingsgegevens van het SNDS en

die is gepubliceerd in het Journal of the American Medical Association (JAMA). Uit deze studie blijkt dat vrouwen met een spiraaltje met een hogere dosering levonorgestrel (52 mg) een zeer licht verhoogd risico hebben op het gebruik van antidepressiva in de twee jaar na plaatsing van het spiraaltje in vergelijking met een spiraaltje met een lagere dosering progestageen. Het onderzoek toonde wel geen toename in het gebruik van anxiolytica of hypnotica. Dit onderzoek is het eerste dat aangeeft dat het risico op depressieve stoornissen afhangt van de dosis levonorgestrel in het spiraaltje.

Urogenitaal systeem

- **Orale en transdermale oxybutynine** (in België, respectievelijk: Oxybutynine EG en Kentera): hartkloppingen en aanbeveling om de pleisters niet door te knippen
Na een beoordeling van de beschikbare gegevens concludeerde het [PRAC](#) dat de SKP's en bijsluiters van orale en transdermale geneesmiddelen op basis van oxybutynine moeten worden aangepast. Hartkloppingen zijn toegevoegd als mogelijke bijwerking van de oraal toegediende geneesmiddelen. Bovendien informeren de SKP en de bijsluiters van Kentera nu dat de transdermale pleister niet mag worden gesplitst of in stukken geknipt. Transdermale pleisters die zijn beschadigd, mogen niet worden gebruikt.
- **Finasteride bij alopecia** (in België: geen specialiteit voor deze indicatie): meldingen van bijwerkingen

[Het BCFI](#) herinnert aan de risico's van laaggedoseerde finasteride (1 mg per dag) bij alopecia naar aanleiding van recente publicaties en beslissingen. In België is alopecia geen vergunde indicatie voor producten die finasteride bevatten. Een studie op basis van Europese gegevens toont een signaal van zelfmoordgedachten, depressie en angst. In de Verenigde Staten besliste de Food and Drug Administration (FDA) om suïcidale gedachten en gedrag toe te voegen aan de bijsluiters. In Frankrijk versterkt het ANSM de [informatie](#) over de bijwerkingen. Het BCFI wijst er ook op dat finasteride teratogeen is bij proefdieren (afwijkingen van de externe mannelijke genitaliën) en dat zwangere vrouwen geen geneesmiddelen op basis van finasteride mogen gebruiken. Deze informatie is belangrijk omdat in België het off-label gebruik van finasteride bij alopecia via een magistrale bereiding gebeurt.

Pijn en koorts

- **Paracetamol** (in België: vele specialiteiten): onbedoelde overdosering
Hoewel het risico op paracetamolintoxicatie algemeen bekend is, blijft het aantal gemelde gevallen in België erg hoog. Volgens het jaarverslag 2021 van het Antigifcentrum is paracetamol het geneesmiddel waarvoor het grootste aantal oproepen werd gedaan, en dit cijfer is met 17,0 % gestegen ten opzichte van het

voorgaande jaar. In 2021 was er een sterk toegenomen aantal vergiftigingen. Het [BCFI](#) is van mening dat een van de mogelijke oorzaken van overdosering het gelijktijdig gebruik is van verschillende specialiteiten met paracetamol zonder dat de patiënt zich daarvan bewust is. In België waren op 20 juni 2023 niet minder dan veertig verschillende geneesmiddelen die paracetamol

bevatten (alleen of in combinatie) op de markt.

- **Opioiden: nieuwe informatie en nieuwe e-learning**

De FDA heeft een [rapport](#) gepubliceerd over de opioidencrisis in de Verenigde Staten. Er is ook besloten om de bijsluiters van opioiden bij te werken. Er is met name een nieuwe waarschuwing toegevoegd over opioïdgeïnduceerde hyperalgesie (OIH). OIH is een aandoening waarbij opioiden verhoogde pijn (hyperalgesie) of verhoogde gevoeligheid voor pijn (allodynie) veroorzaken. Deze aandoening, die bij elke dosis kan optreden, maar vaker bij hoge doses en langdurig gebruik, kan moeilijk te herkennen zijn en kan leiden tot een verhoging van de dosis van het opioïde analgeticum, wat de door opioiden veroorzaakte hyperalgesie kan verergeren en het risico op ademhalingsdepressie kan verhogen. Het BCFI heeft onlangs een nieuwe [e-learning](#) gepubliceerd over communiceren met chronische pijnpatiënten over het onderwerp opioiden en pijn, een delicaat onderwerp dat vaak een zekere weerstand oproept bij de patiënt. Deze e-learning is bedoeld voor artsen (en artsen in opleiding), apothekers en verpleegkundigen.

- **Paracetamol + ibuprofen IV (in België: Combogesic): nieuwe specialiteit**

Combogesic wordt gecommmercialiseerd in de vorm van een oplossing voor intraveneuze infusie (een flesje van 100 ml bevat 1 g paracetamol en 300 mg ibuprofen). Het heeft als indicatie de kortetermijnbehandeling van matige acute pijn wanneer intraveneuze toediening noodzakelijk is (samenvatting van de SKP). Volgens de SKP is deze combinatie alleen geëvalueerd bij gebruik na een hallux valgus operatie. Hoewel het een brede indicatie heeft (matige acute pijn), mag het alleen in ziekenhuizen worden gebruikt. Het combineren van twee stoffen verhoogt het risico op toxiciteit en bemoeilijkt een flexibele dosisaanpassing. Het veiligheidsprofiel is dat van ibuprofen en van paracetamol ([04.2023 - BCFI](#)).

- **Methadon (in België: Mephenon): nieuwe aanbevelingen om opiaatgebruiksstoornis (Opioid Use Disorder, OUD) te beperken;**

[geneesmiddeleninteracties; centraal slaap apneu syndroom; toxische leuko-encefalopathie](#)

Na de evaluatie van periodieke veiligheidsgegevens concludeerde het [PRAC](#) dat het noodzakelijk was om behandeldoelen en een stopplan op te stellen, en ook om patiënten voor en tijdens de methadonbehandeling te informeren over het risico op en de tekenen van OUD. Als gevolg hiervan zijn de SKP en de bijsluiter voor methadonbevattende geneesmiddelen bijgewerkt om onder andere de volgende aanbevelingen op te nemen over de doelstellingen en het staken van de behandeling (waar voor methadon de indicatie voor de behandeling van pijn is vergund): "Voordat een behandeling met [productnaam] wordt ingesteld, moeten een behandelstrategie, met inbegrip van de duur en de doelstellingen van de behandeling, worden overeengekomen met de patiënt en in overeenstemming met de richtlijnen voor pijnbehandeling. Tijdens de behandeling moet er frequent contact zijn tussen de arts en de patiënt om de noodzaak van voortzetting van de behandeling te evalueren, stopzetting van de behandeling te overwegen en doseringen zo nodig aan te passen. Wanneer een patiënt geen therapie met methadon meer nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om onttrekkingsverschijnselen te voorkomen (zie rubriek 4.4). In afwezigheid van adequate pijnbeheersing, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van tolerantie en progressie van een onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4)." De volgende interacties moeten worden toegevoegd.

- Gelijktijdig gebruik van opiaten en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) verhoogt het risico op overdosering van opiaten, onderdrukte ademhaling en overlijden;
 - Gelijktijdige toediening van cannabidiol kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van methadon.
- Het centraal slaap apneu syndroom en afhankelijkheid zijn toegevoegd aan de lijst van bijwerkingen.

De SKP en de bijsluiter moeten vermelden dat toxische leuko-encefalopathie is waargenomen bij overdosering van methadon.

- **Paracetamol** (in België: tal van specialiteiten) **en paracetamol + tramadol** (in België: Zaldiar en generieke geneesmiddelen): geneesmiddelovergevoeligheidssyndroom (DRESS)

Het PMDA heeft een [herziening gepubliceerd van de voorzorgsmaatregelen](#) die moeten worden vermeld in de bijsluiters van geneesmiddelen die paracetamol bevatten en bepaalde vaste combinaties die paracetamol bevatten, waaronder de combinatie paracetamol + tramadol. Het PMDA roept op om in deze bijsluiters een verwijzing op te nemen naar het geneesmiddelovergevoeligheidssyndroom (DRESS-syndroom – Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) als bijwerking. Er wordt gepreciseerd dat bij dit syndroom de eerste symptomen huidruptie en pyrexie kunnen zijn, gevolgd door ernstige late symptomen van overgevoeligheid, leverfalen, gezwollen lymfeklieren, verhoogde witte bloedcellen, eosinofilie en het verschijnen van atypische lymfocyten. De symptomen gaan vaak gepaard met virale reactivering, zoals in het geval van herpesvirus type 6 (HHV-6). Voorzichtigheid is geboden in het geval van terugkeer of langdurige huidruptie, pyrexie, leverfalen ... die kunnen optreden zelfs nadat de behandeling met het geneesmiddel is gestopt.

- **Oxycodon** (in België: OxyContin, OxyNorm en generieke geneesmiddelen): nieuwe aanbevelingen om opiaatgebruiksstoornis (Opioid Use Disorder, OUD) te beperken; toxische leuko-encefalopathie

Na de evaluatie van periodieke veiligheidsgegevens concludeerde het [PRAC](#) dat het noodzakelijk was om behandeldoelen en een stopplan op te stellen, en ook om patiënten voor en tijdens de oxycodonbehandeling te informeren over het risico op en de tekenen van OUD. Als gevolg hiervan zijn de SKP en de bijsluiters voor oxycodonbevattende geneesmiddelen bijgewerkt om onder andere de volgende aanbevelingen op te nemen over de behandeldoelen en het staken van de behandeling: "Voordat de behandeling met {productnaam} wordt gestart, dient samen met de patiënt een behandelstrategie, inclusief behandeluur en behandeldoelen, en een plan voor het beëindigen van de behandeling te worden overeengekomen, in overeenstemming met de richtlijnen voor pijnmanagement. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om de noodzaak van voortzetting van de behandeling te evalueren, stopzetting te overwegen en, indien nodig, de dosering aan te passen. Wanneer een patiënt geen behandeling met oxycodon meer nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningverschijnselen te voorkomen. Bij gebrek aan adequate pijnbestrijding moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4)."

Daarnaast moeten de SKP en de bijsluiters nu vermelden dat toxische leuko-encefalopathie is waargenomen bij een overdosis van oxycodon.

Osteo-articulaire aandoeningen

- **Ketorolac** voor systemisch gebruik (in België: Taradyl): gastro-intestinale anastomoselekkage
Na evaluatie van de gegevens die beschikbaar waren als onderdeel van het periodieke veiligheidsrapport over ketorolac, concludeerde het [PRAC](#) dat NSAID's, waaronder ketorolac, in verband kunnen worden gebracht met een verhoogd risico op gastro-intestinale anastomoselekkage, een chirurgische complicatie. Nauwgezet medisch toezicht en voorzichtigheid worden aanbevolen bij gebruik van ketorolac na gastro-

intestinale chirurgie. Deze waarschuwing is toegevoegd aan de SKP's van ketorolac-gebaseerde geneesmiddelen voor systemisch gebruik, terwijl de bijsluiters voortaan vermelden dat patiënten hun arts moeten informeren als ze onlangs een operatie aan de maag of het darmkanaal hebben ondergaan of op het punt staan dat te doen, vóór ze het geneesmiddel gebruiken, aangezien het de wondgenezing in de darm na een operatie soms kan verminderen.

- **Meloxicam** (in België: Mobic en generieke geneesmiddelen): fixed drug eruption
Gezien de beschikbare gegevens over het risico van fixed drug eruption (FDE) uit spontane meldingen en de wetenschappelijke literatuur, is het [PRAC](#) van mening dat er ten minste een redelijke mogelijkheid is voor een oorzakelijk verband tussen meloxicam en FDE. FDE is daarom toegevoegd aan de lijst van bijwerkingen van meloxicam bevattende geneesmiddelen. Meloxicam mag niet opnieuw worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van FDE in verband met meloxicam. Er kan kruisreactiviteit optreden met andere oxicams. FDE wordt gekenmerkt door ronde of ovale rode en gezwollen plekken op de huid, meestal op dezelfde plaats(en), blaarvorming, netelroos en jeuk.
- **Ketoprofen** (in België: Fastum gel▼): herinnering aan maatregelen om het risico op fotosensibiliteit te minimaliseren
Er werd een [DHPC](#) verspreid.
- **Colchicine** (in België: Colchicine Opocalcium): wijziging van de aanbevolen dosering bij acute jicht en chronische jicht
Er werd een [DHPC](#) verspreid.
- **Naproxen + esomeprazol** (in België: Vimovo): tubulo-interstitiële nefritis
Gezien de beschikbare gegevens over nefrotoxiciteit in de wetenschappelijke literatuur en het feit dat dit een klasse-effect is voor protonpompremmers, is het [PRAC](#) van mening dat een oorzakelijk verband tussen de vaste combinatie naproxen + esomeprazol en tubulo-interstitiële nefritis (met mogelijke progressie naar nierfalen) op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de SKP en de bijsluiter van producten die deze combinatie bevatten in lijn hiermee moeten worden gewijzigd.
- **Hydroxychloroquine** (in België: Plaquenil): verscheidene belangrijke wijzigingen in de SKP en de bijsluiter
Als onderdeel van de beoordeling van een periodiek veiligheidsrapport over hydroxychloroquine was het PRAC van mening dat de risico's van hepatotoxiciteit en aangeboren afwijkingen grondiger moesten worden geëvalueerd. De [resultaten van deze grondige evaluatie](#) zijn gepubliceerd door de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures, CMDh). Dit benadrukt de noodzaak om de SKP en bijsluiter voor geneesmiddelen op basis van hydroxychloroquine aan te passen om de volgende informatie weer te geven.

 - Hepatotoxiciteit: ernstige gevallen van geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel (DILI, drug-induced liver injury) zijn gemeld bij het gebruik van hydroxychloroquine, waaronder hepatocellulair letsel, cholestatisch leverletsel, acute hepatitis, gemengd hepatocellulair/cholestatisch letsel en fulminant leverfalen (inclusief fatale gevallen). Risicofactoren zijn onder andere bestaande leveraandoeningen of predisponerende aandoeningen zoals uroporfyrinogeendecarboxylasedeficiëntie of gelijktijdig gebruik van hepatotoxische geneesmiddelen. Er moeten onmiddellijk een klinische evaluatie en leverfunctietests worden uitgevoerd bij patiënten die symptomen melden die kunnen wijzen op leverschade.
 - Hepatitis-B-reactivatie: hepatitis-B-virusreactivatie is gemeld bij patiënten behandeld met hydroxychloroquine in combinatie met andere immunosuppressiva.
 - Teratogeniciteit: gegevens van een populatiegebaseerde cohortstudie waaronder 2045 zwangerschappen blootgesteld aan hydroxychloroquine suggereren een lichte stijging van het relatieve risico (RR) van aangeboren misvormingen geassocieerd met blootstelling aan hydroxychloroquine tijdens het eerste trimester (n = 112 gevallen). Voor een dagelijkse dosis ≥ 400 mg was de RR 1,33 (IC 95 %, 1,08 - 1,65). Voor een dagelijkse dosis < 400 mg was de RR 0,95 (IC 95 %, 0,60 - 1,50).
- **Hydroxychloroquine** (in België: Plaquenil): acute febriele neutrofiele dermatose (syndroom van Sweet)
In Japan heeft het PMDA een [herziening gepubliceerd van de voorzorgsmaatregelen](#) voor

geneesmiddelen op basis van hydroxychloroquine. PMDA roept op om acute febrile neutrofile dermatose (of syndroom van Sweet) toe te voegen aan de lijst van bijwerkingen.

- **Rasburicase** (in België: Fasturtec): informatie over beschikbaarheid en aanbevelingen voor reconstitutie. Er werd een [DHPC](#) verspreid.
- **Alendronaat** (in België: Fosamax en generieke geneesmiddelen) en **risedronaat** (in België: Actonel, Actonel Wekelijks en generieke geneesmiddelen): nieuwe gegevens voor patiënten met nierfalen
In Japan werd een epidemiologische studie uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie die bisfosfonaten gebruikten voor de behandeling van osteoporose, met name bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (eGFR lager

dan 30 ml/min/1,73 m²). Bij deze patiënten werd een verhoogd risico op hypocalciëmie (gecorrigeerd serumcalcium lager dan 8 mg/dl) waargenomen in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. Het PMDA heeft verzocht om deze informatie op te nemen in de bijsluiters van [alendronaat](#) en [risedronaat](#). In België wordt alendronaat wegens gebrek aan ervaring niet aanbevolen bij patiënten met nierinsufficiëntie gekenmerkt door een glomerulaire filtratiesnelheid < 35 ml/min. De dosering hoeft niet te worden gewijzigd voor patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid > 35 ml/min. De dosering van risedronaat hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis. Het gebruik is wel tegenaangewezen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).

Zenuwstelsel

- **Lamotrigine** (in België: Lambipol, Lamictal, Lamotrigine EG): mogelijke interactie met oestradiol/dydrogesteron [Het Lareb](#) heeft een melding ontvangen van een mogelijke interactie tussen lamotrigine en estradiol/dydrogesteron, resulterend in een daling van de bloedconcentraties van lamotrigine. Interacties met lamotrigine zijn gekend en worden beschreven in de productinformatie voor lamotrigine en bepaalde hormonale anticonceptiva die oestradiol bevatten, maar niet in de SKP en bijsluiters voor hormoonvervangende therapieën. Het rapport dat het Lareb heeft ontvangen en de wetenschappelijke literatuur geven aan dat er aandacht moet worden besteed aan een mogelijke geneesmiddelinteractie tussen lamotrigine en estradiol/dydrogesteron, maar ook tussen lamotrigine en andere oestrogenen.
- **Psychofarmaca: oculaire bijwerkingen**
Psychofarmaca zijn geneesmiddelen die worden gebruikt bij de behandeling van psychiatrische stoornissen en psychologische problemen. [Het Lareb](#) ontving 1 125 meldingen van oculaire bijwerkingen bij psychofarmaca. De meeste meldingen werden gedaan bij het gebruik van selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's), waarbij

venlafaxine de meeste meldingen had. De meest gemelde bijwerking bij psychofarmaca was wazig zien. Bij benzodiazepines, zoals oxazepam en temazepam, kwamen problemen met het zicht en dubbelzien (diplopie) het vaakst voor. Bij amfetamines gingen de meeste meldingen over het gebruik van dexamfetamine en methylfenidaat, met troebel zicht, problemen met het zicht, pupilverwijding en droge ogen als oculaire bijwerkingen. Ongeveer 36 % van deze meldingen van amfetaminegebruik heeft betrekking op patiënten jonger dan 18 jaar. Het Lareb herinnert ons eraan hoe belangrijk het is om na te denken over mogelijke bijwerkingen van deze geneesmiddelen wanneer er plotselinge en onverklaarbare problemen met het zicht optreden. In september 2023 lanceerde de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu een [bewustmakingscampagne over het gebruik van psychofarmaca](#).

- **Quetiapine** (in België: Quetiapine Sandoz, Quetiapine EG/KRKA/Mylan en Teva): ernstige bijwerkingen, zelfs bij lage doses
[Het Lareb](#) ontving 176 meldingen van bijwerkingen geassocieerd met het off-label gebruik van quetiapine als slaapmiddel. Hiervan waren 95

bijwerkingen van psychische aard, waarbij hallucinaties het meest voorkwamen. Maar het Lareb heeft ook meldingen ontvangen van cardiovasculaire en metabole bijwerkingen. Gewichtstoename werd het meest gemeld. In Nederland zien we een stijgend gebruik van quetiapine in een lage dosering als slaapmiddel. Huisartsrichtlijnen raden het af omwille van de bijwerkingen en het gebrek aan bewijs van effectiviteit.

- **Sint-janskruid: herinnering aan het risico op interacties**

Wanneer sint-janskruid wordt gebruikt, werken sommige geneesmiddelen mogelijk minder goed. Dit is het geval voor antibiotica, anticonceptiva, antistollingsmiddelen en anti-epileptica. Sint-janskruid kan ook de effecten van geneesmiddelen versterken. Er kunnen klachten ontstaan als onrust, angststoornis of ernstige psychiatrische stoornissen. Apothekers en huisartsen weten niet altijd dat hun patiënten kruidenpreparaten met sint-janskruid gebruiken. [Het Lareb](#) benadrukt dat het belangrijk is dat artsen en apothekers patiënten waarschuwen voor het risico op deze interacties.

- **Methylfenidaat/lisdexamfetamine (in België: talrijke specialiteiten): versterking van de maatregelen om het risico op misbruik in de Verenigde Staten tot een minimum te beperken**

Als reactie op de voortdurende bezorgdheid over verkeerd gebruik, misbruik, afhankelijkheid en overdosering van voorgeschreven stimulerende middelen, eist [de FDA](#) updates van de omlijste waarschuwing ("boxed warning") om ervoor te zorgen dat de voorschrijfinformatie consistent is voor de hele klasse van deze geneesmiddelen. Er zal informatie worden toegevoegd die aangeeft dat patiënten hun voorgeschreven stimulerende middelen nooit met iemand mogen delen en de omlijste waarschuwing zal ook de risico's van verkeerd gebruik, misbruik en overdosis van deze geneesmiddelen beschrijven. De omlijste waarschuwing zal gezondheidszorgbeoefenaars ook adviseren om patiënten nauwlettend te monitoren op tekenen en symptomen van verkeerd gebruik, misbruik en verslaving.

- **Anti-epileptica: veiligheid van anti-epileptica bij zwangere vrouwen**
In de [Folia van april 2023](#) publiceerde het BCFI een uitgebreid artikel over het risico van teratogeniciteit van anti-epileptica buiten het kader van epilepsie. Ondanks de naam die aan deze klasse geneesmiddelen is gegeven, worden ze voor verschillende aandoeningen gebruikt en beperkt het probleem van de teratogeniciteit zich niet tot epileptiepatiënten. Alle vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten bij de start van de behandeling duidelijke informatie krijgen over het risico van teratogeniciteit van deze geneesmiddelen. Ook mogelijke interacties met hormonale anticonceptiva moeten worden besproken.
- **Benzodiazepines en aanverwante geneesmiddelen: lancering van een afbouwprogramma**
De consumptie van benzodiazepines en aanverwante stoffen in België is een van de hoogste in Europa. Naast het risico op tolerantie en afhankelijkheid, dat met deze producten gepaard gaat, is er ook een risico van vallen, geheugenproblemen, slaperigheid overdag en ongevallen. Sinds 1 februari 2023 heeft het RIZIV een multidisciplinair programma opgezet om benzodiazepines en aanverwante geneesmiddelen (Z-drugs) geleidelijk af te bouwen. Het afbouwen gebeurt via capsules, magistraal bereid door de apotheker op basis van een medisch voorschrift van de arts, voor bepaalde ambulante patiënten die chronisch een benzodiazepine of Z-drug gebruiken. Patiënten moeten aan een aantal voorwaarden voldoen om deel te kunnen nemen aan het programma ([BCFI](#)).
- **Rimegepant (in België: ▼Vydura): nieuwe behandelingsoptie voor migraine**
In de [Folia van april 2023](#) geeft het BCFI details over de kenmerken van rimegepant. Dit is het eerste Europees vergund antimigrainegeneesmiddel uit een nieuwe klasse van antimigrainemiddelen: de laagmoleculaire (non-peptide) calcitonin gene-related peptide (CGRP)-receptorantagonisten, ook wel de "gepants" genoemd. Zowel bij acuut als bij profylactisch gebruik is het effect van rimegepant eerder bescheiden. Wat het veiligheidsprofiel betreft, lijkt rimegepant goed te worden verdragen.

Ernstige overgevoeligheidsreacties kunnen optreden bij acuut gebruik. De veiligheid bij langdurig gebruik is nog niet gekend en er zal moeten worden gewacht op de resultaten van post-marketingonderzoek voordat dit kan worden beoordeeld, in het bijzonder bij patiënten met cardiovasculaire risico's, omwille van het theoretisch risico op een vasoconstrictorisch effect dat wordt geassocieerd met CGRP-remmers.

- **Venlafaxine** (in België: Efexor en generieke geneesmiddelen): **nieuwe aanbevelingen**

In het kader van de evaluatie van de periodieke veiligheidsgegevens voor Efexor, heeft [het PRAC](#) besloten om de SKP's en bijsluiters voor producten die venlafaxine bevatten aan te passen en nieuwe waarschuwingen op te nemen, in het bijzonder over het vermijden van alcoholgebruik tijdens de behandeling. Verschillende gevallen van zelfmoord/suicide zijn gemeld. Hierbij was er ook sprake van ernstige intoxicatie door venlafaxine met vaak ook een gecombineerde intoxicatie met alcohol en/of andere geneesmiddelen of andere middelen. Uit klinische ervaringen en recente wetenschappelijke literatuur blijkt dat dergelijke gevallen van overdosering een zeer grote uitdaging vormen bij het behandelen, met symptomen als serotoninesyndroom, ernstige convulsies en ernstige cardiale risico's. Rubrieken 4.4, 4.5 en 4.9 van de SKP (en gelijkwaardige rubrieken van de bijsluiter) bevatten deze nieuwe informatie en aanbevelingen.

- **Gabapentine** (in België: Neurontin en generieke geneesmiddelen): **nieuwe bijwerkingen**

Naar aanleiding van de periodieke beoordeling van veiligheidsgegevens over gabapentine, met name uit postmarketingrapporten en de wetenschappelijke literatuur, heeft [het PRAC](#) aanbevolen om de SKP van geneesmiddelen die gabapentine bevatten bij te werken (rubrieken 4.4, 4.6 en 4.8). Deze wijzigingen hebben betrekking op:

- de blootstelling in utero aan gabapentine en de ontwikkeling van neonataal ontwenningsyndroom;
- het risico op verkeerd gebruik, misbruik en afhankelijkheid van gabapentine bij patiënten met een voorgeschiedenis van middelenmisbruik en behandeld met gabapentine in therapeutische doses;
- het optreden van ontwenningsverschijnselen na stopzetting van korte- en langetermijnbehandelingen;
- de toevoeging van toxische epidermale necrolyse (TEN) als bijwerking.

De bijsluiter is ook aangepast om deze nieuwe informatie op te nemen.

- **Apomorfine** (in België: APO-GO-PEN en generiek): **hemolytische anemie**
In Canada zijn gevallen van hemolytische anemie gemeld, waarvoor ziekenhuisopname nodig was na toediening van apomorfine. Verschillende van de gerapporteerde gevallen vertoonden positieve directe antiglobuline (Coombs) testresultaten, wat mogelijk wijst op immuungemedieerde hemolyse. De Canadese SKP's en bijsluiters voor productendie apomorfine bevatten, zijn of worden bijgewerkt om het risico van hemolytische anemie op te nemen.

Infecties

- **Sulfamethoxazol + trimethoprim** (in België: Bactrim en Eusaprim): **hemofagocytair lymfocytose**
In mei 2021 concludeerde het [PRAC](#) na de beoordeling van een geneesmiddelenbewakingssignaal dat de SKP en de bijsluiter van geneesmiddelen die de vaste combinatie sulfamethoxazol + trimethoprim (of co-trimoxazol) bevatten, moeten worden bijgewerkt om te vermelden dat bij behandelde patiënten zeer zeldzame gevallen van

hemofagocytair lymfocytose (HLH) zijn gemeld. HLH is een levensbedreigend syndroom van pathologische immuunactivering dat wordt gekenmerkt door de klinische tekenen en symptomen van overmatige systemische ontsteking (zoals koorts, hepatosplenomegalie, hypertriglyceridemie, hypofibrinogenemie, hoge serumferritine, cytopenie en hemofagocytose). Patiënten die vroege manifestaties van pathologische immuunactivering

ontwikkelen, moeten onmiddellijk worden beoordeeld. Wanneer de diagnose HLH wordt vastgesteld, moet de behandeling met co-trimoxazol worden stopgezet. Naar aanleiding van de Europese aanbevelingen heeft [Health Canada](#) haar eigen analyse van de beschikbare gegevens uitgevoerd en is ze tot dezelfde conclusies gekomen over HLH, en roept ze op om de Canadese bijsluiters aan te passen om dit risico weer te geven.

- **Fluoroquinolones:** herinnering aan de te nemen maatregelen om het risico op langdurige, invaliderende en mogelijk onomkeerbare bijwerkingen te verminderen

Naar aanleiding van de beperkingen op het gebruik van fluoroquinolones die het EMA in 2019 heeft uitgevaardigd, is een door het EMA gefinancierde studie uitgevoerd met als titel "Impact of European Union Label Changes for Fluoroquinolone Containing Medicinal Products for Systemic and Inhalation Use". Uit deze studie is gebleken dat het gebruik van fluoroquinolones weliswaar is afgenomen, maar dat deze geneesmiddelen nog altijd buiten hun aanbevolen indicaties worden voorgeschreven. Het [PRAC](#) herinnert de gezondheidszorgbeoefenaars er daarom aan dat het gebruik van fluoroquinolones oraal, via injectie of via inhalatie moet worden beperkt omwille van het risico op invaliderende, langdurige en mogelijk onomkeerbare bijwerkingen.

Zo **mogen** fluoroquinolonen **niet** worden gebruikt om:

- infecties te behandelen die spontaan kunnen genezen of die niet ernstig zijn (zoals keelontstekingen);
- niet-bacteriële infecties te behandelen, zoals niet-bacteriële (chronische) prostatitis;
- reizigersdiarree of terugkerende lagere urineweginfecties (urineweginfecties die niet verder reiken dan de blaas) te voorkomen;
- milde tot matig ernstige bacteriële infecties te behandelen, tenzij de andere antibacteriële geneesmiddelen die gewoonlijk voor deze infecties worden aanbevolen, niet kunnen worden gebruikt.

Er werd een [DHPC](#) verspreid ter herinnering aan de aanbevelingen van 2019.

- **Nitrofurantoïne** (in België: Furadantine MC): herinnering aan de risico's van pulmonale en hepatische bijwerkingen
De MHRA heeft een [herinnering](#) gepubliceerd over de risico's van pulmonale en hepatische bijwerkingen bij nitrofurantoïne. Deze bijwerkingen kunnen zelfs na een korte behandelingsduur optreden. In België zijn deze risico's, waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik beschreven in de [SKP en bijsluiter van Furadantine MC](#).
- **Geneesmiddelen tegen tuberculose: een paradoxale reactie**
Het PMDA heeft twee mededelingen gepubliceerd over geneesmiddelen tegen tuberculose: de ene gaat over [rifampicine, ethambutol en levofloxacin \(oraal\)](#) en de andere over [isoniazide, pyrazinamide en bedaquiline](#). In beide berichten wordt verzocht de bijsluiters aan te passen om aan te geven dat er een paradoxale reactie kan optreden na behandeling met antituberculosemiddelen. In het geval van verergering van bestaande tuberculose of het optreden van nieuwe tuberculoseverschijnselen na het begin van de behandeling, moet over voortzetting van de toediening worden beslist op basis van antibiogramtests.
- **Voriconazol** (in België: Vfend en generieke geneesmiddelen) en **flucloxacilline** (in België: Floxapen, Staphycid en generieke geneesmiddelen): **geneesmiddeleninteractie**
Na de detectie van een geneesmiddelenbewakingssignaal beoordeelde het PRAC de beschikbare gegevens over een geneesmiddeleninteractie met flucloxacilline, die resulteerde in subtherapeutische concentraties van voriconazol. Het [PRAC](#) heeft aanbevolen dat de SKP en de bijsluiter van geneesmiddelen die voriconazol of flucloxacilline bevatten, moeten worden bijgewerkt met de vermelding dat flucloxacilline (een CYP450-inductor) de plasmaconcentraties van voriconazol significant verlaagt. Als de gelijktijdige toediening van flucloxacilline en voriconazol niet kan worden vermeden, moet de patiënt worden gecontroleerd op eventueel verlies van de werkzaamheid van voriconazol (bv. via therapeutic drug

monitoring, TDM). De dosis voriconazol moet mogelijk worden verhoogd.

- **Amikacine** (in België: Amukin, Amikacin B.Braun en Amikacin Fresenius Kabi): [nieuwe gegevens over het risico op ototoxiciteit](#)
Als onderdeel van de periodieke beoordeling van veiligheidsrapporten over geneesmiddelen op basis van amikacine (met uitzondering van centraal vergunde geneesmiddelen) heeft het [PRAC](#) aanbevolen dat de SKP en de bijsluiter moeten worden gewijzigd om nieuwe informatie op te nemen over het gekende risico van ototoxiciteit: er bestaat een verhoogd risico op ototoxiciteit bij patiënten met mitochondriale DNA-mutaties (met name bij substitutie van nucleotide 1555 A tot G in het 12S rRNA-gen), zelfs als de aminoglycoside-serumspiegels tijdens de behandeling binnen het aanbevolen bereik vallen. Voor dergelijke patiënten moeten alternatieve behandelingsopties worden overwogen.
Bij patiënten met de relevante mutaties of aminoglycoside-geïnduceerde doofheid in de familieanamnese moeten alternatieve behandelingen of genetische tests voorafgaand aan de toediening worden overwogen.
- **Colistimethaatnatrium** voor intraveneus gebruik (in België: Colistineb): [pseudo-Bartter-syndroom](#)
Na een studie van de in de wetenschappelijke literatuur beschreven gevallen en de antwoorden van VHB-houders op de gestelde vragen, heeft het [PRAC](#) aanbevolen om de SKP en bijsluiter van geneesmiddelen voor intraveneuze toediening die colistimethaatnatrium bevatten, bij te werken. Er staat nu dat er enkele gevallen van pseudo-Bartter-syndroom zijn gemeld bij kinderen en volwassenen in samenhang met intraveneus gebruik van colistimethaatnatrium. Bij een vermoeden van dit syndroom, moeten serumelektrolyten regelmatig worden gecontroleerd en geschikte behandeling worden gestart. Het is wel mogelijk dat de verstoorde elektrolytenbalans niet kan worden genormaliseerd zonder staken van de behandeling met colistimethaatnatrium. In de bijsluiter staat dat als patiënten op enig moment last krijgt van spierkrampen,

vermoeidheid of een verhoogde urineproductie ervaren, zij onmiddellijk hun arts moeten contacteren omdat deze tekenen kunnen zijn van het pseudo-Barttersyndroom.

- Orale **ivermectine** (in België: Ivermectine Substipharm): [ernstige huidreacties \(Stevens-Johnson syndroom \(SJS\) en toxische epidermale necrolyse \(TEN\)\)](#)
Na beoordeling van de beschikbare gegevens is het [PRAC](#) van mening dat een waarschuwing over ernstige huidreacties moet worden toegevoegd aan de SKP en de bijsluiter van geneesmiddelen die ivermectine (orale toedieningsweg) bevatten, omdat deze fataal of levensbedreigend kunnen zijn. Op het moment van voorschrijven moeten patiënten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van die aandoeningen en zij moeten nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Als er zich tekenen en symptomen voordoen die duiden op deze aandoeningen, moet het gebruik van ivermectine onmiddellijk worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden overwogen. Als er bij de patiënt als gevolg van het gebruik van ivermectine een ernstige cutane bijwerking zoals SJS of TEN optreedt, mag behandeling met ivermectine in geen geval worden hervat. Het [BCFI](#) heeft een artikel over dit onderwerp gepubliceerd.
- Systemische **erythromycine** (BE: Erythrocin): [veiligheidsupdate en nieuwe informatie](#)
Het [PRAC](#) beoordeelde de beschikbare gegevens over erythromycine (systemisch gebruik) en concludeerde dat nieuwe gegevens over blootstelling tijdens de zwangerschap en mogelijke interacties een herziening van de SKP en bijsluiter noodzakelijk maakten. Er wordt nu gemeld dat de beschikbare epidemiologische studies over het risico op ernstige aangeboren afwijkingen bij gebruik van macroliden, waaronder erythromycine, tijdens de zwangerschap tegenstrijdige resultaten opleverden. Enkele observationele onderzoeken met mensen hebben cardiovasculaire afwijkingen geconstateerd na blootstelling aan erythromycine-

bevattende geneesmiddelen vroeg in de zwangerschap.

Een interactie met systemische en inhalatiecorticosteroiden die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP3A moet worden toegevoegd vanwege de mogelijkheid van verhoogde systemische blootstelling aan corticosteroiden. Bij gelijktijdig gebruik moeten patiënten nauwlettend worden gecontroleerd op bijwerkingen van systemische corticosteroiden.

Een interactie met hydroxychloroquine en chloroquine moet worden toegevoegd omwille van het risico op verlenging van het QT-interval en het daaruit resulterende risico van

hartritimestoornissen en ernstige cardiovasculaire bijwerkingen.

Anderzijds is de gelijktijdige toediening van erythromycine en lomitapide (niet in de handel in België) tegenaangewezen vanwege de mogelijkheid van aanmerkelijk verhoogde transaminasen.

- **Amoxicilline** (in België: Clamoxyl, Delamoxyle, Flemoxin en generieke geneesmiddelen): [nieuwe bijwerkingen en interacties](#)

Op basis van de beschikbare gegevens uit de wetenschappelijke literatuur en spontane meldingen, waaronder in sommige gevallen met een nauwe tijdsrelatie, dechallenge en/of positieve rechallenge, is het [PRAC](#) van mening dat er op zijn minst een redelijke mogelijkheid is van een oorzakelijk verband tussen amoxicilline en de volgende voorvallen:

- aseptische meningitis,
- Kounis-syndroom (een allergie-gemedieerd acuut coronair syndroom),
- kristalurie (waaronder acuut nierletsel),

- geneesmiddelgeïnduceerd enterocolitissyndroom (DIES, drug-induced enterocolitis syndrome),
- lineaire IgA ziekte.

Geneesmiddeleninteracties tussen amoxicilline en methotrexaat en tussen amoxicilline en probenecid moeten ook worden toegevoegd aan de SKP en bijsluiter van geneesmiddelen op basis van amoxicilline.

- **Amoxicilline + clavulanaat** (in België: Augmentin, Levmentin en generieke geneesmiddelen): [nieuwe bijwerkingen](#)
Op basis van de beschikbare gegevens uit de literatuur en spontane meldingen, waaronder in sommige gevallen met een nauwe tijdsrelatie, positieve dechallenge en/of rechallenge, is het [PRAC](#) van mening dat er op zijn minst een redelijke mogelijkheid is van een oorzakelijk verband tussen amoxicilline + clavulanaat en de volgende voorvallen:
 - lineaire IgA ziekte,
 - aseptische meningitis,
 - Kounis-syndroom,
 - acute pancreatitis,
 - kristalurie (waaronder acuut nierletsel),
 - geneesmiddelgeïnduceerd enterocolitissyndroom (DIES).De SKP en de bijsluiter zijn daarom bijgewerkt.
- **Antimicrobiële stoffen: eerste verslag over antimicrobiële resistentie**
In samenwerking met verschillende Belgische overheden, waaronder het FAGG, is een nationaal actieplan ontwikkeld om antimicrobiële resistentie, één van de grootste bedreigingen voor de volksgezondheid, te bestuderen. België publiceerde een [eerste rapport](#) in januari 2023.

Immuniteit

- **Upadacitinib** (in België: ▼Rinvoq ▼): [nieuwe indicatie](#)
▼Rinvoq ▼ heeft een vergunning voor het in handel brengen (VHB) gekregen voor een nieuwe indicatie: de behandeling van matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn bij volwassenen in geval van inadequate respons op of intolerantie voor conventionele of biologische behandeling (samenvatting van de SKP). Het was al aangewezen voor reumatoïde

arthritis, arthritis psoriatica, axiale spondylitis, atopische dermatitis en colitis ulcerosa. De veiligheidsgegevens voor upadacitinib, een Janus-kinase (JAK)-remmer, bij de ziekte van Crohn zijn vergelijkbaar met de gegevens die zijn verzameld voor de andere indicaties ([06.2023 - BCFI](#)).

- **Immunosuppressiva na orgaantransplantatie: onderhoudsbehandeling en kankerrisico**
Het BCFI heeft een [artikel](#) gepubliceerd waarin de verschillende therapeutische opties in immunosuppressieve onderhoudsbehandeling na orgaantransplantatie en hun respectievelijke risico's worden besproken.
- **Dupilumab (in België: Dupixent): nieuwe indicatie**
Dupixent heeft een nieuwe indicatie gekregen voor de behandeling van eosinofiele oesofagitis bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar (met een gewicht van ten minste 40 kg) bij wie een standaardtherapie niet effectief is, slecht wordt verdragen of tegenaangewezen is (samenvatting van de SKP). Het was al aangewezen voor astma, atopische dermatitis, neuspoliepen en prurigo nodularis. Dupilumab heeft mogelijk ernstige bijwerkingen ([05.2023 - BCFI](#)).
- **Pegcetacoplan (BE: ▼Aspaveli ▼): nieuwe specialiteit**
▼Aspaveli ▼ is een weesgeneesmiddel voor de behandeling van nachtelijke paroxismale hemoglobulinurie bij volwassenen met anemie ondanks een behandeling met een C5-remmer gedurende minstens drie maanden (samenvatting van de SKP). De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn (> 10 %): infecties van de bovenste luchtwegen, urineweginfecties, hemolyse, hoofdpijn, duizeligheid, hoest, gastro-intestinale klachten, musculoskeletale pijn, koorts, vermoeidheid, reactie op de plaats van injectie, complicatie van vaccinatie.
Anticonceptie wordt aanbevolen tot acht weken na stopzetting van de behandeling ([04.2023 - BCFI](#)).
- **Anifrolumab (in België: ▼Saphnelo): nieuwe specialiteit**
▼Saphnelo heeft als indicatie de aanvullende behandeling van systemische lupus erythematoses (SLE, of lupus erythematoses disseminatus LED) die matig tot ernstig actief is ondanks een standaardbehandeling (samenvatting van de SKP). De meest voorkomende bijwerkingen zijn infecties

van de bovenste luchtwegen en bronchitis

(> 10 %), infuusreacties (9 %) en herpes zoster (6 %). Er zijn ernstige overgevoelighedsreacties (waaronder anafylaxie) en ernstige infecties met fatale afloop beschreven.

In de studies kreeg 1,2 % van de patiënten die anifrolumab kregen kanker versus 0,6 % van de patiënten die een placebo kregen ([04.2023 - BCFI](#)).

- **Tetraivalent vaccin tegen dengue (in België: ▼Qdenga): nieuwe specialiteit**
▼Qdenga heeft als indicatie de preventie van dengue vanaf de leeftijd van vier jaar (samenvatting van de SKP). Het is een levend verzwakt vaccin dat de vier stammen van het denguevirus (DENV1, 2, 3 en 4) bevat, die meestal samen voorkomen in endemische gebieden. Om dengue te voorkomen, blijven de [gebruikelijke preventieve maatregelen tegen muggenbeten](#) essentieel. Het veiligheidsprofiel is dat van levende vaccins. De meest voorkomende bijwerkingen (≥ 10 %) zijn: infecties van de bovenste luchtwegen, verminderde eetlust, hoofdpijn, sufheid, prikkelbaarheid, spierpijn, injectieplaatsreacties, malaise, asthenie en koorts.
De helft (49 %) van de patiënten die voordien seronegatief waren en 16 % van de patiënten die seropositief waren, hebben in de tweede week na de eerste injectie een postvaccinatie-viremie vertoond (hoofdpijn, spierpijn, gewrichtspijn, huiduitslag), die gemiddeld 4 dagen duurde ([03.2023 - BCFI](#)).
Wat [de rol van ▼Qdenga in de preventie van dengue bij reizigers](#) betreft, beveelt de Hoge Gezondheidsraad (HGR) vaccinatie aan voor reizigers die **langer dan vier weken** of frequent reizen naar **hoogrisicogebieden**, maar **enkel voor zij die in het verleden al dengue hebben doorgemaakt**. Er zijn twee belangrijke redenen om voor deze doelgroep te kiezen: het risico van ernstig verlopende dengue is groter bij een secundaire infectie. Bovendien is de werkzaamheid van het vaccin minder goed bij personen die nog niet in contact kwamen met dengue (mindere mate van bescherming) en ook de veiligheid is minder duidelijk.

Het vaccinatieschema moet vóór vertrek worden afgerond.

- **Januskinaseremmers (JAK-remmers): baricitinib, filgotinib, tofacitinib en upadacitinib** (in België, respectievelijk: Olumiant ▼, ▼Jyseleca ▼, Xeljanz ▼ en ▼Rinvoq ▼): bijgewerkte aanbevelingen om de risico's op maligniteit, ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen, ernstige infecties, veneuze trombo-embolie en mortaliteit tot een minimum te beperken.
[Er werd een DHPC](#) verspreid.
- **Ozanimod** (in België: ▼Zeposia ▼): nieuwe indicatie

▼Zeposia ▼ had al als indicatie de behandeling van bepaalde vormen van multiple sclerose. Het heeft nu ook als indicatie de behandeling van matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa bij volwassenen die onvoldoende hebben gereageerd op, of intolerant zijn voor conventionele behandeling of een biologisch middel (samenvatting van de SKP). Net zoals met de andere sfiningosine-1-fosfaat (S1P) receptormodulatoren is er risico van potentieel ernstige bijwerkingen. Sinds de commercialisatie is er risicobeperkend materiaal ([Risk Minimization Activities, RMA](#) ▼) ter beschikking gesteld aan gezondheidszorgbeoefenaars om deze risico's te beperken ([01.2023 - BCFI](#)).

Antitumorale geneesmiddelen

- **Trastuzumab deruxtecan** (in België: ▼Enhertu ▼): nieuwe specialiteit
▼Enhertu ▼ is de combinatie van een monoklonaal antilichaam (trastuzumab, gericht tegen de HER-2 receptor) en een cytostaticum (deruxtecan, een topoisomerase 1-inhibitor). Trastuzumab was al beschikbaar, alleen of in combinatie met een cytostaticum (emtansine). Deze combinatie heeft als indicatie de behandeling in monotherapie van bepaalde vormen van gevorderde of gemetastaseerde borstkanker en gevorderde maagkanker (samenvatting SKP). Trastuzumab deruxtecan heeft een voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen gekregen. Er is een risico van interstitieel longlijden en inflammatoire longziekte (waaronder fatale gevallen), ernstige neutropenie en verlaging van de cardiale ejectiefraction. Er is risicobeperkend materiaal (Risk Minimization Activities, RMA ▼) beschikbaar voor gezondheidszorgbeoefenaars, in het bijzonder ter preventie van interstitieel longlijden en van fouten door verwarring met trastuzumab en trastuzumab emtansine ([BCFI](#)).
- **Vandetanib** (in België: Caprelsa ▼): restrictie van de indicatie
Er werd een [DHPC](#) verspreid.
- **Asciminib** (in België: ▼Scemblix): nieuwe specialiteit

▼Scemblix is een tyrosinekinaseremmer met als indicatie de behandeling van bepaalde chronische myeloïde leukemieën bij volwassenen na falen van andere therapieën (samenvatting SKP). De bijwerkingen zijn deze van proteïnekinaseremmers, met een risico van ernstige bijwerkingen zoals pleurale effusie, infectie van de lage luchtwegen en pancreatitis. QT-intervalverlenging werd ook waargenomen (0,8 %). De gegevens over de werkzaamheid zijn beperkt. Een open-labelstudie toonde een grotere werkzaamheid van asciminib ten opzichte van bosutinib op de moleculaire respons na 24 weken ([BCFI](#)).

- **Cabazitaxel Accord**: risico op medicatiefouten en verwarring
Er werd een [DHPC](#) verspreid.
- **Tepotinib** (in België: ▼Tepmetko): nieuwe specialiteit
▼Tepmetko is een reversibele proteïnekinaseremmer met als indicatie de behandeling van niet-kleincellig bronchuscarcinoom met bepaalde MET-mutaties (mesenchymaal-epitheliale transitiefactor) dat niet op een eerdere behandeling heeft gereageerd (samenvatting van de SKP). De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 20\%$) zijn: perifeer oedeem, gastro-intestinale stoornissen, hypoalbuminemie en stijging van het creatinine. Interstitieel longlijden kan voorkomen in 1 % van de gevallen. Ontstaan van interstitieel longlijden moet

dus worden gecontroleerd, net als de leverenzymen en QT-intervalverlenging. Zowel mannen als vrouwen moeten tot een week na stopzetting van de behandeling een doeltreffende anticonceptiemethode gebruiken ([BCFI](#)).

- **Enfortumab vedotin** (in België: ▼Padcev ▼): **nieuwe specialiteit**
▼Padcev ▼ is de combinatie van een anti-IgG1 kappa monoklonaal antilichaam en een middel dat de microtubuli ontregelt. Het heeft als indicatie de behandeling in monotherapie van gevorderd urotheliaal carcinoom bij patiënten die eerder een andere chemotherapie en immuuntherapie hebben gekregen (samenvatting SKP). Enfortumab vedotin gaat gepaard met frequente en mogelijk ernstige bijwerkingen, waaronder ernstige huidreacties en diabetische ketoacidose, mogelijk met fatale afloop. Er is RMA-materiaal ▼ beschikbaar voor gezondheidszorgbeoefenaars ([BCFI](#)).
- **Cytarabine + daunorubicine** (in België: Vyxeos Liposomal): **nieuwe specialiteit**
Cytarabine en daunorubicine zijn beschikbaar als vaste combinatie in liposomale vorm (Vyxeos Liposomal) met als indicatie de behandeling van acute myeloïde leukemie als gevolg van een behandeling of een myelodysplastisch syndroom bij volwassenen. Het profiel van de bijwerkingen is vergelijkbaar, maar de liposomale combinatie lijkt gepaard te gaan met een hoger risico op langdurige neutropenie en ernstige infecties vergeleken met de toediening van beide moleculen in de klassieke vorm. Gastro-intestinale bijwerkingen lijken daarentegen minder vaak voor te komen. Met de liposomale vorm kan de perfusieduur gevoelig worden ingekort, en houdt de werkzaamheid mogelijk langer aan ([BCFI](#)).
- **Lenvatinib** (BE: Kisplyx): **nieuwe specialiteit**
Kisplyx heeft als indicatie de behandeling van gevorderd niercelcarcinoom, in combinatie met pembrolizumab of everolimus (samenvatting van de SKP). Lenvatinib is een proteïnekinase-inhibitor die al op

de markt is voor de behandeling van bepaalde schildklier carcinoomen (Lenvima). Het veiligheidsprofiel van lenvatinib komt overeen met dat van de proteïnekinase-inhibitoren, met bovendien een risico op verlenging van het QT-interval. Het veroorzaakt vaak bijwerkingen, die soms ernstig zijn. Bij combinatie met pembrolizumab (Keytruda) of everolimus bestaat het risico op ernstige cumulatieve bijwerkingen van de verschillende moleculen. Er zijn beperkte gegevens waaruit blijkt dat deze combinatiebehandelingen de overleving verbeteren, maar ze gaan vaak gepaard met ernstige bijwerkingen (waaronder overlijden), en met stopzetting van de behandeling ([BCFI](#)).

- **Pralsetinib** (in België: ▼Gavreto): **nieuwe specialiteit + verhoogd risico op tuberculose**
▼Gavreto is geïndiceerd voor de behandeling van gevorderde niet-kleincellige longkanker met een fusie van het RET-gen (samenvatting van de SKP). Het is een inhibitor van proteïnekinasen, waaronder die van de RET-receptor, net als selpercatinib (▼Retsevmo). Pralsetinib heeft een voorwaardelijke VHB gekregen. Algemeen genomen komt het veiligheidsprofiel van pralsetinib overeen met dat van proteïnekinase-inhibitoren. In de studies zijn overlijdens gemeld ten gevolge van infecties, inflammatoire pneumonie en bloedingen. Ernstige bijwerkingen zijn waargenomen bij 21 % van de patiënten. Verlenging van het QT-interval werd vaak waargenomen (5 %). Er wordt aanbevolen om voor en tijdens de behandeling een ECG uit te voeren en de bloeddruk, leverenzymen en elektrolyten te controleren. Het National Institute for Health and Care Excellence (NICE) beveelt pralsetinib momenteel niet aan in deze indicatie, omdat er geen studie met een actieve comparator beschikbaar is ([BCFI](#)). Daarnaast zijn er gevallen gemeld van tuberculose, meestal extrapulmonaal, bij patiënten die pralsetinib kregen ([FAGG](#)). Er werd een [DHPC](#) verspreid.
- **Sacituzumab govitecan** (in België: ▼Trodelvy): **nieuwe specialiteit**

▼Trodelvy is een combinatie van een monoklonaal antilichaam (sacituzumab, gericht tegen de TROP-2 receptor) en een cytostaticum (govitecan, een actieve metaboliet van irinotecan dat een topoisomerase-1 remmer is). Het heeft als indicatie de behandeling in monotherapie van inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker die niet heeft gereageerd op minstens twee systemische behandelingen (samenvatting SKP). Er zijn beperkte gegevens waaruit blijkt dat sacituzumab govitecan de levensduur met enkele maanden verlengt, maar dit gaat gepaard met zeer frequente en soms ernstige bijwerkingen die de levenskwaliteit kunnen aantasten, vooral neutropenie, die in 50 % van de gevallen ernstig is, en diarree en braken ([BCFI](#)).

- **Bosutinib** (in België: [Bosulif](#)): risico van interstitiële longziekten

Na evaluatie van een geneesmiddelenbewakingssignaal op basis van nieuwe gegevens uit klinische proeven, de wetenschappelijke literatuur, gevallen na het in de handel brengen en de gekende associatie van interstitiële longziekten met andere geneesmiddelen binnen de klasse van de tyrosinekinase-inhibitoren (TKI's) (dasatinib, imatinib en nilotinib), oordeelde het [PRAC](#) dat er mogelijk een oorzakelijk verband was tussen het gebruik van bosutinib en het optreden van interstitiële longziekten. Rubriek 4.8 van de SKP (en rubriek 4 van de bijsluiter) van Bosulif moet worden bijgewerkt om interstitiële longziekten op te nemen als een bijwerking.

- **Dabrafenib en trametinib** (in België: [Tafinlar](#) en [Mekinist](#)): hemofagocytair lymfocytair lymfocytose

Na beoordeling van de beschikbare informatie heeft het [PRAC](#) besloten dat de SKP's en bijsluiters van dabrafenib en trametinib moeten worden bijgewerkt met de vermelding dat hemofagocytair lymfocytair lymfocytose (HLH) is waargenomen bij patiënten die zijn behandeld met dabrafenib in combinatie met trametinib, na het in de handel brengen. Rubriek 4.4 van de SKP moet vermelden dat voorzichtigheid is geboden wanneer

dabrafenib wordt toegediend in combinatie met trametinib. Als HLH wordt bevestigd, moet de toediening van dabrafenib en trametinib worden stopgezet en een behandeling voor HLH worden gestart. Op basis van de tot nu toe beschikbare gegevens was het [PRAC](#) geen voorstander van het idee om expliciet te vermelden dat de stopzetting definitief moet zijn.

- **Regorafenib** (BE: [Stivarga](#)): trombotische microangiopathie

Het [PRAC](#) heeft besloten de SKP en bijsluiter van Stivarga aan te passen om het risico op trombotische microangiopathie weer te geven. Deze wijziging volgt op een beoordeling van de beschikbare gegevens in EudraVigilance en in de wetenschappelijke literatuur, de biologische plausibiliteit en de gekende associatie van trombotische angiopathie met andere remmers van de VEGF-route. Bij patiënten die trombotische microangiopathie ontwikkelen, moet de behandeling met regorafenib worden stopgezet en is een snelle behandeling vereist. Na stopzetting van de behandeling werd omkering van de effecten van trombotische microangiopathie waargenomen.

- **Palbociclib** (in België: [Ibrance](#)): nieuwe bijwerkingen

Als onderdeel van de evaluatie van de periodieke veiligheidsgegevens voor Ibrance, heeft het [PRAC](#) besloten om de SKP's en bijsluiters van producten die palbociclib bevatten te wijzigen om veneuze trombo-embolie en palmoplantair erythrocytesyndroom op te nemen onder de bijwerkingen. Op basis van beschikbare gegevens uit spontane meldingen, klinische proeven en de wetenschappelijke literatuur werd een oorzakelijk verband als een redelijke mogelijkheid beschouwd tussen deze bijwerkingen en geneesmiddelen die palbociclib bevatten. Een mogelijk klasse-effect van CDK4/6-remmers is aangehaald voor veneuze trombo-embolie.

Mineralen en vitamines

- **Calciumchloride, calciumgluconaat:** risico van onderdosering en hyperkaliëmie met calciumgluconaat
In het Verenigd Koninkrijk heeft de MHRA een [verklaring](#) gepubliceerd over het juiste gebruik van calciumzouten (calciumchloride en calciumgluconaat), die worden gebruikt om het myocard te stabiliseren en een hartstilstand te voorkomen bij patiënten met ernstige hyperkaliëmie. Zij wijzen er namelijk op dat deze zouten niet dezelfde dosis calcium bevatten. Bijvoorbeeld 30 ml van een 10 % calciumgluconaatoplossing bevat 6,8 mmol calcium, wat equivalent is aan 10 ml van een 10 % calciumchlorideoplossing. Het is

belangrijk de juiste dosis toe te dienen om een onderdosering van calcium te voorkomen. Als deze niet optimaal wordt behandeld, kan hyperkaliëmie fataal zijn.

- **Vitamine D of vitamine D-derivaten:** risico op medicatiefouten
Het FAGG heeft een [Flash VIG-news](#) gepubliceerd over het risico op medicatiefouten in verband met vitamine D of vitamine D-derivaten. Er kunnen mogelijk ernstige intoxicaties optreden bij doseringsfouten. Het FAGG raadt aan bijzondere aandacht te besteden aan specialiteiten met een hoge concentratie vitamine D of vitamine D-derivaten.

Dermatologie

- **Isotretinoïne** (in België: ▼Roaccutane ▼, ▼Isosupra ▼ en generieke geneesmiddelen): psychiatrische bijwerkingen en teratogeniteit
In Frankrijk heeft het ANSM een [thematisch dossier](#) gepubliceerd over ernstige acne en de behandeling ervan met isotretinoïne. Het dossier bevat twee voorlichtingsvideo's over de risico's van isotretinoïne.
In het Verenigd Koninkrijk heeft de MHRA aangekondigd dat er in de komende maanden [nieuwe veiligheidsmaatregelen](#) zullen worden ingevoerd. Deze maatregelen zijn bedoeld om de veiligheid van de behandeling met isotretinoïne te verbeteren. Ze omvatten nieuwe waarschuwingen, de noodzaak van consistente monitoringeisen voor psychiatrische en seksuele bijwerkingen en extra opvolging van bij de start van de behandeling voor patiënten jonger dan achttien jaar.
- **Permethrine** (in België: Zalvor crème): huidaandoeningen
Parallel met de toename van het aantal gevallen van schurft, rapporteert [het Lareb](#) een toename van het aantal meldingen van bijwerkingen in verband met het gebruik van permethrine. Huidaandoeningen worden het vaakst gemeld. Voorbeelden van gemelde klachten zijn jeuk, bultjes, eczeem, (rode) huiduitslag en een brandend of prikkend gevoel van de huid. Sommige

melders gaven daarbij aan dat de huid van het gezicht, waar niet wordt gesmeerd, ook was aangetast. Verschillende melders gaven aan dat het tintelende gevoel erger werd in de buitenlucht.
De SKP voor Zalvor vermeldt verschillende cutane bijwerkingen. Sommige symptomen van irritatie kunnen deel uitmaken van het natuurlijke verloop van de infectie. Bij mensen die worden behandeld voor schurft kan pruritus tot vier weken na de behandeling aanhouden. Dit wordt algemeen beschouwd als een allergische reactie op de dode mijten onder de huid en is niet noodzakelijk een aanwijzing dat de behandeling heeft gefaald.

- **Tirbanibuline** (in België: ▼Klisyri): nieuwe specialiteit
▼Klisyri is een topische behandeling met als indicatie de behandeling van niet-hyperkeratotische en niet-hypertrofische actinische keratose van het gelaat of de hoofdhuid bij volwassenen (samenvatting van de SKP). Het is een microtubulaire inhibitor die apoptose induceert. Dit type van product wordt meestal parenteraal gebruikt in de oncologie. Actinische keratose komt vaak voor bij oudere mensen met een lichte huid die vaak aan de zon werd blootgesteld. Het kan spontaan verdwijnen of evolueren naar een epidermoïdcarcinoom (volgens bepaalde bronnen in 0,5 % van de

gevallen). Recidieven treden vaak op. De gebruikelijke beschermende maatregelen tegen blootstelling aan de zon vormen de beste preventie.

Bijwerkingen bestaan uit voorbijgaande plaatselijke reacties. Vermijd alle contact

met de ogen, lippen, binnenkant van de oren of neus. De zalf mag niet aangebracht worden op een beschadigde huid. Voorzichtigheid is geboden bij immuungedeprimeerde patiënten. [\(03.2023 - BCFI\)](#).

Oftalmologie

- **Prostaglandine-analogen: signaal van spontane abortus met oogdruppels**
[Het BCFI](#) heeft een artikel geanalyseerd uit het blad Prescrire. Het vestigt de aandacht op een risico van spontane abortus in verband met het gebruik van prostaglandine-analogen in oogdruppels tijdens de zwangerschap. Het oraal, rectaal of vaginaal toedienen van prostaglandines veroorzaakt contracties van de baarmoeder. Deze effecten zijn niet gemeld bij oculaire toediening van prostaglandine-analogen, waarbij de systemische blootstelling laag is. Een farmacovigilantiestudie gepubliceerd in 2022 onthulde een verband tussen het gebruik van prostaglandine-analogen in oogdruppels (latanoprost, travoprost, bimatoprost en tafluprost) en spontane

abortussen. Van alle meldingen met betrekking tot latanoprost in de Amerikaanse databank voor geneesmiddelenbewaking (FAERS) ligt het percentage meldingen van spontane abortus namelijk 4 keer hoger dan het gemiddelde voor de andere geneesmiddelen in de databank. De BCFI is van mening dat er studies van betere methodologische kwaliteit nodig zijn om te bepalen of er een oorzakelijk verband bestaat tussen prostaglandine-analogen in oogdruppels en het optreden van spontane abortus. In afwachting van dergelijke studies worden prostaglandine-oogdruppels best zoveel mogelijk vermeden bij zwangere vrouwen.

Neus-keel-oren

- **Mometason + olapatadine (in België: Ryaltris): nieuwe specialiteit**
Mometason is een corticosteroïd dat al beschikbaar was als monopreparaat, meer bepaald voor de behandeling van allergische rhinitis. Olapatadine is een H1-antihistaminicum dat beschikbaar was onder de vorm van oogdruppels voor de behandeling van allergische conjunctivitis. Ryaltris is een combinatie van de 2 moleculen en wordt op de markt gebracht als neusspray met als indicatie de behandeling van matige tot ernstige klachten van allergische rhinitis vanaf de leeftijd van 12 jaar. Het veiligheidsprofiel is dat van corticosteroïden en H1-antihistaminica. Deze combinatie lijkt iets werkzamer te zijn dan nasaal olapatadine alleen, maar de klinische relevantie van de resultaten is twijfelachtig ([BCFI](#)).
- **Pseudo-efedrine: herbeoordeling van de baten-risicoverhouding**
[Het PRAC](#) is begonnen met een herbeoordeling van de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die pseudo-efedrine bevatten (orale vasoconstrictoren). Deze herevaluatie volgt op nieuwe gegevens over een klein aantal gevallen van posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) en reversibel cerebraal vasoconstrictie syndroom (Reversible cerebral vasoconstriction syndrome, RCVS) bij personen die pseudo-efedrine bevattende geneesmiddelen gebruikten en die zijn gemeld in geneesmiddelenbewakingsdatabanken en in de medische literatuur. Van pseudo-efedrine bevattende geneesmiddelen is gekend dat ze een risico op cardiovasculaire en cerebrovasculaire ischemische voorvallen (bijwerkingen gerelateerd aan ischemie in het hart of de hersenen) met zich meebrengen, waaronder beroertes en hartaanvallen. Contra-indicaties en waarschuwingen staan al vermeld in de productinformatie.

Anesthesie

- **Rocuronium: risico van mydriasis**
[Health Canada](#) heeft het risico van mydriasis geassocieerd met het gebruik van rocuronium bevattende producten geëvalueerd. Een beoordeling van de beschikbare gegevens ondersteunde een verband tussen het gebruik van rocuronium en het risico van mydriasis bij mechanisch beademde volwassen patiënten met systemische infectie en bij pasgeborenen die een operatie ondergaan. Mydriasis zou moeten verdwijnen wanneer de toediening van rocuronium wordt stopgezet. De SKP en bijsluiter van producten die rocuronium bevatten, zullen in Canada bijgevolg worden aangepast met vermelding van dit risico.
- **Propofol: risico op medicatiefouten**
Na de beoordeling van een geneesmiddelenbewakingssignaal op basis van nieuwe gegevens uit de wetenschappelijk literatuur en EudraVigilance, oordeelde [het PRAC](#) dat er een risico was op mogelijk fatale medicatiefouten met propofol. De buitenverpakking zal daarom worden aangepast met aanbevelingen voor eenmalig gebruik van het product: "Voor eenmalige toediening aan één patiënt. Risico op sepsis bij herhaald gebruik."

Diverse geneesmiddelen

- **Glycerolfenylbutyraat** (in België: Ravicti): nieuwe specialiteit
Ravicti heeft als indicatie de adjuvante behandeling van stoornissen van de ureumcyclus. De behandeling bestaat uit het verminderen van de eiwitinname en het elimineren van stikstof via een andere metabole weg dan de ureumcyclus. Glycerolfenylbutyraat lijkt even werkzaam te zijn als natriumfenylbutyraat (tabletten en granulaat) om het ammoniumgehalte onder controle te houden. De vloeibare vorm zou een voordeel kunnen zijn, vooral bij zeer jonge kinderen. De bijwerkingen zijn vergelijkbaar. De meest voorkomende (5-9 %) zijn: maagdarmklachten, hoofdpijn, verminderde eetlust, vermoeidheid en abnormale huidgeur ([BCFI](#)).
- **Onasemnogene abeparvovec** (in België: ▼Zolgensma ▼): gevallen van acuut leverfalen met fatale afloop
Onlangs zijn gevallen van acuut leverfalen met fatale afloop gemeld bij patiënten die werden behandeld met ▼Zolgensma ▼ (onasemnogene abeparvovec), een genetherapiegeneesmiddel voor de behandeling van spinale spieratrofie (SMA), een ernstige zeldzame zenuwaandoening die leidt tot spierzwakte en -atrofie ([FAGG](#)). Er werd een [DHPC](#) verspreid. Deze DHPC informeert gezondheidszorgbeoefenaars over die fatale gevallen van leverfalen en over de bijgewerkte aanbevelingen voor het monitoren van de leverfunctie, het correct beoordelen bij vermoeden van leverletsel na infusie en nader advies over het afbouwen van de behandeling met corticosteroiden. De SKP en de bijsluiter zullen in die lijn worden bijgewerkt, net als het educatief materiaal.

Andere

- **Natriumgehalte in geneesmiddelen: cardiovasculaire risico's**
Het BCFI heeft de [resultaten](#) geanalyseerd van een observationeel onderzoek dat in 2022 is gepubliceerd en waaruit blijkt dat het opstarten van paracetamolhoudende bruispreparaten in vergelijking met gewone tabletten geassocieerd is met een verhoogd risico op cardiovasculaire events, hypertensie en all-cause mortaliteit bij patiënten met en zonder hypertensie. In het artikel vermeldt het BCFI de hoeveelheid

natrium per eenheid in een aantal geneesmiddelen die in België zijn vergund (niet-exhaustieve lijst).

- **Orale geneesmiddelen: invloed van bariatrische chirurgie op farmacokinetiek**
Het BCFI heeft de [bevindingen](#) gepubliceerd van een artikel waarin werd gekeken naar de invloed van bariatrische chirurgie op de absorptie, distributie, metabolisatie en eliminatie van oraal toegediende geneesmiddelen.

VIG-news

Voor al uw vragen en suggesties: ADR@afmps.be
Als u deze nieuwsbrief niet meer wilt ontvangen, stuurt u gewoon een e-mail naar dit adres.

Over de VIG-news

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

Gebruikte symbolen

▼: black triangle drug (= geneesmiddel dat een nieuw actief bestanddeel of nieuw biologisch geneesmiddel bevat, waarvoor een specifieke aandacht wordt gevraagd voor de bijwerkingen.) Dit symbool ▼ wordt vermeld gedurende de eerste vijf jaar na commercialisering van het geneesmiddel.

▼: Risk Minimization Activities (RMA) = bijkomende activiteiten om de risico's te beperken, zoals educatief materiaal en brochures, opgelegd door de overheid die de VHB toekent.

Over het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)

Het FAGG is sinds 1 januari 2007 in België de bevoegde overheid voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten. De rol van het FAGG is het verzekeren van de kwaliteit, de veiligheid en de doeltreffendheid van geneesmiddelen en gezondheidsproducten op de markt en in klinische ontwikkeling. Het FAGG waakt er in het belang van de Volksgezondheid over dat de bevolking kan beschikken over de geneesmiddelen en de gezondheidsproducten die zij nodig heeft.

ACE-inhibitor: angiotensineconversie-enzym-inhibitor
ADR: Adverse Drug Reaction
ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (bevoegde geneesmiddelenautoriteit in Frankrijk)
BCFI: Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie, vzw
BE: gecommmercialiseerd in België
CGRP: calcitonine-gengerelateerde peptide
CMDh: Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures
CVA: cerebrovasculair accident
CYP: cytochroom P450
DHPC: Direct Healthcare Professional Communication (rechtstreekse mededeling aan gezondheidszorgbeoefenaars)
DIES: geneesmiddelgeïnduceerd enterocolitisyndroom (drug-induced enterocolitis syndrome)
DILI: drug-induced liver injury
DRESS: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
ECG: elektrocardiogram
eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate
EMA: European Medicines Agency (Europees Geneesmiddelenbureau)
FAERS: FDA Adverse Event Reporting System
FAGG: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
FDA: Food and Drug Administration van de Verenigde Staten
FDE: fixed drug eruption
GLP-1: glucagon-like peptide-1
HER-2: human epidermal growth factor receptor 2
HGR: Hoge Gezondheidsraad
HHV-6: humaan herpesvirus, type 6
HLH: hemofagocytair lymfocytose
JAK: janus-kinase
LED: lupus erythematosus disseminatus
MHRA: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (Verenigd Koninkrijk)
NICE: National Institute for Health and Care Excellence
NSAID's: Non-steroidal anti-inflammatory drugs
OIH: opioïdgeïnduceerde hyperalgesie
ODU: opiaatgebruiksstoornis (Opioid Use Disorder)
PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Japan)
PPI: Protonpompinhibitoren
PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PRES: posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (Posterior reversible encephalopathy syndrome)
RCVS: reversibel cerebraal vasoconstrictie syndroom (Reversible cerebral vasoconstriction syndrome)
RET: rearranged during transfection
RIZIV: Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering
RMA: Risk Minimization Activities
RR: relatief risico
S1P: sfingosine-1-fosfaat
SJS: Stevens-Johnson-syndroom
SKP: samenvatting van de kenmerken van het product
SLE: systemische lupus erythematosus
SSRI: selectieve serotonineheropnameremmer
TEN: toxische epidermale necrolyse
TKI: tyrosinekinase-inhibitor
VHB: vergunning voor het in de handel brengen