

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

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

Recente informatie vindt u in de [rubriek Nieuws van de FAGG](#)-website.

Op de website van het FAGG vindt u informatie over het melden van problemen naar aanleiding van een [medicatiefout](#), [misbruik](#) of [kwaliteitsgebrek](#), met of zonder bijwerking. Dergelijke meldingen zijn belangrijk om gezondheidsinstanties en farmaceutische firma's in staat te stellen om passende maatregelen te treffen.

Op basis van de resultaten van een bevraging van de tevredenheid bedoeld om de communicaties beter af te stemmen op de behoeften, besliste de Afdeling Vigilantie van het FAGG om naast de halfjaarlijkse VIG-news ook beknoptere en frequentere **mededelingen via een Flash VIG-news** te publiceren. Via een Flash VIG-news kan informatie sneller worden verspreid in functie van de actualiteit. Deze nieuwsbrieven worden gecommuniceerd op de [website van het FAGG](#) en via e-mail.

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

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

Farmacovigilantie








Actieve geneesmiddelenbewaking

Selectie van recente berichten in het kader van de geneesmiddelenbewaking

Cardiovasculair systeem

- **Acetazolamide** (BE: DIAMOX®) en *acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)*

Bloed en stolling

- **Direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's)** (BE: ELIQUIS®, PRADAXA®,  LIXIANA®,  XARELTO®): let op met de dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie
- **Lonococog alfa** (BE  AFASTYLA®): nieuwe specialiteit
- **Humane epoëten** (BE: ARANESP® (darbepoëetine alfa), EPREX® (epoëetine alfa), MIRCERA® (methoxypolyethyleenglycol-epoëetine bèta), NEORECORMON® (epoëetine bèta), BINOCRIT® (epoëetine alfa), RETACRIT® (epoëetine zèta): nieuwe waarschuwingen over *ernstige cutane bijwerkingen*

Gastro-intestinaal stelsel

- **LANSOYL PARAFFINE®**: terugroeping van twee loten

- **Saccharomyces boulardii** (in België: ENTEROL® en voedingssupplementen): nieuwe contra-indicatie bij ernstig zieke of immuundeficiënte patiënten en nieuwe voorzorgsmaatregelen voor gebruik
- **Mesalazine** ⚠ (BE: CLAVERSAL®, COLITOFALK®, MESALAZINE IPS®, MESALAZINE TEVA®, MEZAVANT®, PENTASA®) en *fotosensibiliteitsreacties*

Hormonaal stelsel

- **Insulines** in voorgevulde pennen en patronen voor herbruikbare pen: nieuwe aanbevelingen
- **Leuproreline-acetaat** (BE: DEPO-ELIGARD® ⚠): medicatiefout
- **Ulipristalacetaat** (BE: ESMYA® ⚠): Europese herziening van de baten-risicoverhouding
- **Levothyroxine** ⚠ (BE: EUTHYROX®, L-THYROXINE®): media-aandacht
- **Canagliflozine** (BE: ▼ INVOKANA®; in combinatie met metformine: ▼ VOKANAMET®) en risico van *botbreuken en verminderde botmineraaldichtheid*
- **Prednisolon en prednison** en *sclerodermale niercrisis*

Gynaeco-obstetrie

- **Misoprostol** (BE: MYSODELLE®): meldingen van *overmatige uteriene tachysystole* die mogelijk niet reageert op een behandeling met een tocolyticum

Pijn en koorts

- **Fentanyl** (BE: EFFENTORA® en BREAKYL®): update van de productinformatie
- **Ibuprofen** (BE: NUROFEN®, SPIDIFEN®, BRUFEN® en “generieken”): herinnering van correct gebruik na publicatie van een studie die wijst op stoornissen in de testiculaire fysiologie
- **Paracetamol met gereguleerde afgifte** (BE: PANADOL RETARD®): schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel (VHB)

Zenuwstelsel

- ▼**DEPAKINE**® ⚠ voor *oraal gebruik*: medicatiefout
- **Valproaat** (BE: ▼DEPAKINE® ⚠, ▼CONVULEX® ⚠ en “generieken”): onvoldoende kennis van het educatief materiaal
- **Haloperidol** (BE: HALDOL®): belangrijke informatie over een aanpassing van de Samenvattingen van de Kenmerken van het Product (SKP) en de bijsluiters van alle toedieningsvormen
- **Atypische antipsychotica** en risico van *slaapwandelen* en *slaapgerelateerde eetstoornis (SRED)*
- **Pramipexol** (in België: MIRAPEXIN®, SIFROL® en “generieken”) en signaal van *dystonie*

Infecties

- **Cefuroxim voor injectie** (BE: KEFUROX®, ZINACEF® en CEFUROXIM FRESENIUS KABI®) en waarschuwing betreffende off-label gebruik en het bijbehorende risico van oogaandoeningen
- **Erythromycine lactobionaat** (BE: ERYTHROCINE® voor injectie): contra-indicatie met HMG-CoA-reductaseremmers die uitgebreid gemetaboliseerd worden door CYP3A4 (lovastatine of simvastatine)
- **Rifampicine** (BE: RIFADINE®) en *tandverkleuring*
- **Azithromycine** ⚠ (BE: ZITROMAX® en “generieken”), **clarithromycine** ⚠ (in België: BICLAR®, HELICLAR® en “generieken”), **erythromycine** (in België: ERYTHROCINE® en ERYTHROFORTE®) en **roxythromycine** (in België: ROXITHROMYCINE EG®) en *acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)*
- **Doxycycline** ⚠ (BE: EFRACEA®, VIBRATAB® en “generieken”) en *Jarisch-Herxheimer reactie*
- **Flucloxacilline** (BE: FLOXAPEN® en STAPHYCID®) en *verhoogde anion gap metabole acidose (HAGMA)*

- **Amoxicilline** ⚠ (BE: CLAMOXYL® en FLEMOXIN® en “generieken”) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen
- **Ciprofloxacin IV** (BE: CIPROXINE® en “generieken”) en **meropenem IV** (BE: MERONEM® en “generieken”): *incompatibiliteit* tussen ciprofloxacin en meropenem bij gelijktijdige intraveneuze toediening

Immuniteit

- **Daclizumab** (BE: ▼ZINBRYTA® ⚠): aanbeveling tot onmiddellijke schorsing en terugroeping van het geneesmiddel
- **Baricitinib** (BE: ▼OLUMIANT® ⚠): nieuwe specialiteit
- **Tofacitinib** (BE: ▼XELJANZ® ⚠): nieuwe specialiteit
- **Fingolimod** (BE: ▼GILENYA® ⚠): contra-indicaties bij patiënten met hartaandoeningen
- **Vaccins tegen rotavirus** (BE: ROTARIX® en ROTATEQ®): risico van *intestinale invaginatie* – update
- **Desloratadine** (BE: AERIUS® en “generieken”) en **loratadine** (BE: CLARITINE®): signaal van *gewichtstoename* bij kinderen

Antitumorale geneesmiddelen

- **Radium-223-dichloride** (BE: ▼XOFIGO®): verhoogd risico van *overlijden* en *breuken* in een gerandomiseerde klinische studie met ▼XOFIGO® in combinatie met abirateronacetaat en prednisolon/prednison
- **Venetoclax** ⚠ (BE: ▼VENCLYXTO®): nieuwe specialiteit
- **Ixazomib** ⚠ (BE: ▼NINLARO®): nieuwe specialiteit
- **Methotrexaat per os** ⚠ (BE: LEDERTREXATE®): *vergissingen in dosering*: dagelijkse inname in plaats van wekelijkse
- **Cladribine** ⚠ (BE: LEUSTATIN® en LITAK®): risico van *progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)*
- **Elotuzumab** ⚠ (BE: ▼EMPLICITI®): nieuwe specialiteit
- **Dinutuximab bèta** ⚠ (BE: ▼DINUTUXIMAB BETA EUSA®): nieuwe specialiteit
- **Decitabine** ⚠ (BE: DACOGEN®): verandering in de aanbevelingen voor het verdunnen van de gereconstitueerde DACOGEN®-oplossing
- **Temozolomide** ⚠ (BE: TEMODAL® en “generieken”) en risico van *herpes simplex encephalitis*
- **Fulvestrant** ⚠ (BE: FASLODEX®) en *anafylactische reacties*

Mineralen, vitaminen en tonica

- **Biotine (Vitamine B8)** : mogelijke interferentie met laboratoriumtesten

Anesthesie

- **Sedativa en anesthetica**: toediening tijdens zwangerschap en vroege kinderjaren

Diverse geneesmiddelen

- **Hydroxyethylzetmeel** (BE: HAES-STERIL®, PLASMA VOLUME REDIBAG®, TETRASPAN®, VENOHEX®, VOLULYTE® en VOLUVEN®) en schorsing wegens ernstig risico van *nierschade* en *overlijden* bij bepaalde patiëntenpopulaties

Andere

- Producten met **groene thee-extract** en *hepatotoxiciteit*

Farmacovigilantie

Actieve geneesmiddelenbewaking

Selectie van recente berichten in het kader van de geneesmiddelenbewaking

Cardiovasculair systeem

- **Acetazolamide** (in België: DIAMOX®): *acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)*
Op basis van gegevens uit de EudraVigilance-databank en de literatuur over het risico van acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), besliste het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) dat de samenvatting van de kenmerken van het product (SKP's) en de bijsluiters van geneesmiddelen met acetazolamide moeten worden aangepast. Zo werd AGEP toegevoegd als bijwerking met ongekende frequentie en werd er een waarschuwing toegevoegd dat AGEP kan optreden bij de start van de behandeling ([25-29.09.2017 – PRAC](#)).

Bloed en stolling

- **Direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's):** (in België: ELIQUIS®▼, PRADAXA®▼, ▼LIXIANA®▼, ▼XARELTO®▼): *let op met de dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie*
De resultaten van een retrospectieve studie op basis van administratieve gegevens van ongeveer 15.000 patiënten in de Verenigde Staten suggereren dat DOAC's vrij vaak worden gebruikt aan een andere dosis dan deze aanbevolen in de SKP. In deze Amerikaanse studie ging het meestal om gevallen van overdosering (bv. bij patiënten met nierinsufficiëntie bij wie een vermindering van de dosis was vereist) maar er zijn ook gevallen van onderdosering gemeld (bv. bij oudere patiënten zonder nieraandoening bij wie geen vermindering van de dosis was vereist).
In België wees het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) in het rapport [Antistolling en voorkamerfibrillatie](#) ook op het feit dat een aanzienlijk deel (43%) van de Belgische patiënten in de praktijk wordt behandeld met een dosis DOAC's die lager is dan deze onderzocht in de klinische studies. Dit is een probleem omdat de voorschrijver bij gebrek aan de mogelijkheid van monitoring van het anticoagulerend effect van de DOAC's niet kan controleren of de patiënt een adequate dosis krijgt. Het is dus mogelijk dat bepaalde patiënten onder DOAC's onvoldoende zijn beschermd.
In de praktijk is het echter niet eenvoudig om de nierfunctie correct in te schatten, vooral bij ouderen, gezien de vele factoren die de nierfunctie kunnen wijzigen en de belangrijke individuele variaties. Verder is het niet eenvoudig om de klinische gevolgen van een, soms tijdelijke, over- of onderdosering te beoordelen in termen van het inschatten van het risico van respectievelijk bloeding of trombo-embolisch event ([12.2017 – BCFI](#)).
- **Lonococog alfa** (in België: ▼AFSTYLA®): *nieuwe specialiteit*
Lonococog alfa is een biosynthetische analoog van de factor VIII-stollingsfactor met verlengde halfwaardetijd, met als indicatie de behandeling en profylaxe van bloedingsepisoden bij patiënten met hemofilie A ([10.2017 – BCFI](#)).
- **Humane epoëten** (in België: ARANESP® (darbepoëtine alfa), EPREX® (epoëtine alfa), MIRCERA®▼ (methoxypolyethyleenglycol-epoëtine bèta), NEORECORMON® (epoëtine bèta), BINOCRIT®▼ (epoëtine alfa), RETACRIT® (epoëtine zeta): *nieuwe waarschuwingenover ernstige cutane bijwerkingen*
Naar aanleiding van meldingen van gevallen van ernstige cutane bijwerkingen (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs), waaronder gevallen van Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), legde Duitsland dit signaal voor aan het PRAC van februari 2017. Na analyse van de voorlopige gegevens verstrekt door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel (VHB) van ARANESP® (darbepoëtine alfa) en de gegevens uit EudraVigilance, achtte het PRAC het noodzakelijk om de associatie tussen epoëten en SCAR's grondiger te onderzoeken. Het PRAC merkte ook op dat de bijwerkingen SJS en TEN al in de SKP's en de bijsluiters van MIRCERA®

(methoxypolyethyleenglycol-epoëtine bèta) zijn opgenomen. Het PRAC adviseerde dat vergunninghouders van geneesmiddelen met erytropoëtine aanvullende informatie verstrekken aan het Europees Geneesmiddelenbureau (European Medicines Agency, EMA) om dit signaal te evalueren ([06-09.02.2017 – PRAC](#)). Na onderzoek van het bewijsmateriaal dat werd verstrekt door de vergunninghouders van geneesmiddelen met epoëtinen, adviseerde het PRAC om een waarschuwing over SCAR's, waaronder SJS en TEN, welke werden gemeld in het kader van een behandeling met epoëtinen, en passende voorzorgsmaatregelen toe te voegen aan de SKP's en bijsluiters van darbepoëtine alfa, epoëtine alfa, epoëtine bèta, epoëtine thèta, epoëtine zèta en methoxypolyethyleenglycol-epoëtine bèta ([03-06.07.2017 – PRAC](#)). In september 2017 werd er een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([09.2017 – DHPC](#)).

Gastro-intestinaal stelsel

- **LANSOYL PARAFFINE®**: terugroeping van twee loten
Als voorzorgsmaatregel heeft de firma Johnson & Johnson twee loten LANSOYL PARAFFINE® (loten 3801 en 3802) teruggeroepen nadat een consument twee stukjes glas in een pot had aangetroffen ([21.12.2017 – FAGG](#)).
- **Saccharomyces boulardii** (in België: ENTEROL® en voedingssupplementen): nieuwe contra-indicatie bij ernstig zieke of immuundeficiënte patiënten en nieuwe voorzorgsmaatregelen voor gebruik
De SKP en de bijsluiters van ENTEROL® werden bijgewerkt na de Europese beoordeling van de veiligheidsgegevens van geneesmiddelen op basis van de gist Saccharomyces boulardii. ENTEROL® is voortaan gecontra-indiceerd bij ernstig zieke patiënten of immuundeficiënte patiënten omwille van gevallen van fungemie, waaronder fatale gevallen bij ernstig zieke patiënten. Ook werden de toedieningswijze en de voorzorgsmaatregelen voor gebruik onder bepaalde omstandigheden verduidelijkt. De bovengenoemde voorzorgsmaatregelen en contra-indicaties moeten ook worden toegepast op de talrijke voedingssupplementen die Saccharomyces boulardii bevatten, aangezien het risico van fungemie niet is uit te sluiten voor deze producten ([08.12.2017 – DHPC](#) en [Flash VIG-news](#)).
- **Mesalazine** ⚠ (in België: CLAVERSAL®, COLITOFALK®, MESALAZINE IPS®, MESALAZINE TEVA®, MEZAVANT®, PENTASA®) en *fotosensibiliteitsreacties*
Op basis van gegevens uit de EudraVigilance-databank en de literatuur heeft het PRAC besloten dat de SKP's en de bijsluiters van geneesmiddelen met mesalazine moeten worden gewijzigd om fotosensitiviteit op te nemen als bijwerking, met een zeldzame frequentie ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ([29.08-01.09.2017 – PRAC](#)).

Hormonaal stelsel

- **Insulines** in voorgevulde pennen en patronen voor herbruikbare pen: nieuwe aanbevelingen
Er werd een Flash VIG-news gepubliceerd op de website van het FAGG ([08.02.2018 – FAGG](#)).
- **Leuproreline-acetaat** (in België: DEPO-ELIGARD® ⚠): medicatiefouten gelinkt aan lekkage van het product ten gevolge van het te strak vastdraaien van de veiligheidsnaald
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([12.12.2017-DHPC](#)).
- **Ulipristalacetaat** voor de behandeling van baarmoederfibromen (in België: ESMYA® ⚠): Europese herziening
Het EMA is gestart met een herziening van ESMYA® dat wordt gebruikt voor de behandeling van baarmoederfibromen. Deze herziening volgt op vier meldingen van ernstige leverbeschadiging die recent in de Europese geneesmiddelenbewakingsdatabank werden opgetekend bij patiënten behandeld met dit geneesmiddel. Het PRAC zal nu alle beschikbare gegevens opnieuw beoordelen en bepalen of er gevolgen zijn voor het gebruik van ESMYA®. Ulipristalacetaat is ook de werkzame stof van het geneesmiddel dat is vergund als

noodanticonceptiemiddel voor eenmalige dosis, ELLAONE®. Er zijn geen gevallen van ernstige leverbeschadiging gemeld met ELLAONE® ([15.12.2017 – FAGG](#)).

- **Levothyroxine** ⚠ (in België: EUTHYROX® en L-THYROXINE® ⚠): media-aandacht
Er werd een Flash VIG-news gepubliceerd op de website van het FAGG ([13.11.2017 – FAGG](#)).
- **Canagliflozine** (in België: ▼ INVOKANA®; in combinatie met metformine: ▼ VOKANAMET®) en risico van *botbreuken* en *verminderde botmineraaldichtheid*
Health Canada informeert dat het risico van botbreuken en verminderde botmineraaldichtheid werd opgenomen in de rubrieken Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen en Bijwerkingen van de Canadese bijsluiters van geneesmiddelen met canagliflozine ([08.2017 – Health Canada](#)).
- **Prednisolon en prednison: sclerodermale niercrisis**
In het kader van een farmacovigilantiesignaal over het risico van sclerodermale niercrisis geassocieerd met prednisolon en prednison, heeft het PRAC de beschikbare gegevens, inclusief literatuurgegevens, geëvalueerd. Het PRAC besloot dat een aanpassing van de SKP's en de bijsluiters noodzakelijk was voor de systemische formuleringen van geneesmiddelen met prednisolon, en voor geneesmiddelen die prednison bevatten bij doseringen die leiden tot een systemische concentratie die gelijkwaardig is aan de concentratie verkregen bij dagelijkse inname van minstens 15 mg prednisolon. Deze aanpassing bestaat uit de toevoeging van een speciale waarschuwing en voorzorgsmaatregel in verband met het risico van sclerodermale niercrisis en de toevoeging van dit risico als bijwerking met ongekeerde frequentie. In België is geen enkel geneesmiddel beschikbaar op basis van prednisolon of prednison in systemische formulering; magistrale bereidingen zijn wel mogelijk ([03-06.07.2017 – PRAC](#)).

Gynaeco-obstetrie

- **Misoprostol** (BE: MYSODELLE®): meldingen van *overmatige uteriene tachysystole* die mogelijk niet reageert op een behandeling met een tocolyticum
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([11.2017 – DHPC](#)).

Pijn en koorts

- **Fentanyl** (in België: EFFENTORA® en BREAKYL®): update van de productinformatie
Na de beoordeling van het periodieke veiligheidsverslag (PSUR, Periodic Safety Update Report) van fentanyl, is het PRAC van oordeel dat de baten-risicoverhouding van (transmucosale) fentanylbevattende geneesmiddelen ongewijzigd blijft. Het PRAC adviseert om de SKP's en bijsluiters van de betrokken producten bij te werken om problemen van hyperalgesie, bijnierinsufficiëntie en androgeeninsufficiëntie, gewenningsfrequentie, neonataal abstinentiesyndroom, afhankelijkheid en misbruik op te nemen ([05-08.02.2018 – PRAC](#)).
- **Ibuprofen** (in België: NUROFEN®, SPIDIFEN®, BRUFEN® en “generieken”): herinnering van correct gebruik na publicatie van een studie die wijst op stoornissen in de testiculaire fysiologie
De Franse geneesmiddelenautoriteit ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) heeft kennis genomen van de resultaten van een Deens onderzoek¹ naar de effecten van ibuprofen op de testiculaire fysiologie. Het onderzoek werd uitgevoerd bij 31 gezonde sportieve mannelijke vrijwilligers, van wie er 14 ibuprofen kregen toegediend aan een dosis van 1200 mg per dag gedurende 6 weken. Hoewel het onderzoek suggereert dat ibuprofen onder deze omstandigheden de testiculaire fysiologie kan verstoren, bleven de testosteronspiegels waargenomen bij deze gezonde vrijwilligers normaal en werden er geen klinische gevolgen aangetoond (mannelijke vruchtbaarheidsproblemen, impotentie, libidostoornissen) op basis van deze biologische waarnemingen. Het onderzoek wordt op Europees niveau geanalyseerd om met name te bepalen of bijkomend onderzoek naar deze

¹ Kristensen D.M. et al. Ibuprofen alters human testicular physiology to produce a state of compensated hypogonadism. PNAS, 2018: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1715035115

effecten nodig is. Voorlopig hebben deze resultaten geen invloed op de baten-risicoverhouding van ibuprofen bij gebruik volgens de VHB. Het ANSM herinnert gezondheidszorgbeoefenaars en patiënten eraan dat het essentieel is om de behandelingsmodaliteiten (dosering en duur) bepaald in het kader van de VHB van ibuprofen correct op te volgen, en ibuprofen in de laagste effectieve dosis te gebruiken voor de kortst mogelijke duur die nodig is om de symptomen van de patiënt te verlichten ([10.01.2018 – ANSM](#)).

- **Paracetamol met gereguleerde afgifte** (in België: PANADOL RETARD®): schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen van het geneesmiddel (VHB's)
Naar aanleiding van de herbeoordeling van de recente aanbeveling van het PRAC van september 2017 ([10.10.2017 – FAGG](#)), blijft het PRAC van mening dat de voordelen van een langer werkend product niet opwegen tegen de risico's. De gebruikelijke behandelingsprocedures in geval van overdosis ontwikkeld voor producten met onmiddellijke afgifte zijn immers niet geschikt voor paracetamol met gereguleerde afgifte. In veel gevallen weten we bij een overdosis niet of het gaat om een overdosis paracetamol met onmiddellijke dan wel met gereguleerde afgifte, wat de keuze over de te starten behandeling bemoeilijkt. Het PRAC bevestigt dat het geen middelen kan identificeren om het risico voor patiënten te minimaliseren of op een haalbare en gestandaardiseerde manier overdosering met paracetamol in de Europese Unie aan te pakken wanneer het gaat om farmaceutische vormen met gereguleerde afgifte. Het PRAC blijft daarom adviseren om de VHB's van tabletten met gereguleerde afgifte te schorsen. Formuleringen met onmiddellijke afgifte van paracetamol, die niet zijn betrokken bij deze herziening, blijven beschikbaar ([15.12.2017 – FAGG](#)).

Zenuwstelsel

- **▼DEPAKINE® ▼** voor oraal gebruik: medicatiefout
Het FAGG heeft een Flash VIG-news gepubliceerd om gezondheidszorgbeoefenaars en patiënten te wijzen op de mogelijke verwarring tussen Depakine 300mg/5ml siroop en Depakine 300mg/ml drank ([07.02.2018 – FAGG](#)).
- **Valproaat** (in België: ▼DEPAKINE® ▼, ▼CONVULEX® ▼ en "generieken"): onvoldoende kennis van het educatief materiaal
Het FAGG heeft een "Flash VIG-news" gepubliceerd om gezondheidszorgbeoefenaars en patiënten eraan te herinneren dat er educatief materiaal beschikbaar is op [de website \(20.12.2017 – FAGG\)](#).
- **Haloperidol** (in België: HALDOL®): belangrijke informatie over een aanpassing van de Samenvattingen van de Kenmerken van het Product (SKP's) en de bijsluiters van alle toedieningsvormen
De inspuitable oplossing is voortaan enkel bestemd voor intramusculaire toediening (vroeger ook voor intraveneuze toediening), en de gebruikelijke dosis werd verlaagd naar 1 tot 10 mg per dag in 1 tot 2 doses. Bij ouderen bedraagt de maximale dosis 5 mg per dag. Ook werd hik geschrapt als indicatie van haloperidol omwille van het gebrek aan voldoende bewijs van doeltreffendheid ([11.2017 – BCFI](#)).
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([14.08.2017 - DHPC](#)).
- **Atypische antipsychotica en risico van slaapwandelen en slaapgerelateerde eetstoornis (sleep related eating disorder, SRED)**
Health Canada heeft het potentiële risico van slaapwandelen en slaapgerelateerde eetstoornis (SRED) gelinkt aan het gebruik van atypische antipsychotica onderzocht na de publicatie van een melding waarin deze gebeurtenissen worden beschreven bij een patiënt behandeld met ziprasidon (niet beschikbaar in België). Op het ogenblik van het onderzoek had Health Canada in totaal 13 Canadese meldingen ontvangen van slaapwandelen en SRED, die mogelijks waren gelinkt aan het gebruik van atypische antipsychotica. Analyse van deze rapporten suggereert dat in 2 van de gevallen de slaapstoornissen waarschijnlijk verband hielden met het gebruik van atypische antipsychotica. Na stopzetting van de behandeling verdwenen ook de symptomen. Bij 6 van de 13 meldingen was er sprake van een mogelijk verband. Andere risicofactoren, zoals bestaande aandoeningen, de historiek van deze slaapstoornissen of het gebruik van andere geneesmiddelen, hebben mogelijk bijgedragen aan de gebeurtenissen. Een

verband kon echter niet worden uitgesloten. De overige vijf meldingen konden niet worden beoordeeld omdat er onvoldoende informatie beschikbaar was. Health Canada heeft ook de gegevens van 413 internationale meldingen van slaapwandelen en SRED gerelateerd aan het gebruik van atypische antipsychotica onderzocht, maar deze meldingen bevatten onvoldoende aanvullende informatie. Bovendien vond Health Canada 23 gepubliceerde gevallen van slaapwandelen en SRED gerelateerd aan het gebruik van atypische antipsychotica. In de meeste gevallen verdwenen de symptomen wanneer de behandeling werd stopgezet, en in sommige gevallen kwamen de gebeurtenissen terug toen de behandeling werd hervat. Het geneesmiddel werd gebruikt zoals aanbevolen en de gebeurtenissen bleken vaker voor te komen met hogere doses. In het algemeen lijkt de analyse van deze meldingen dus een verband te suggereren tussen het gebruik van atypische antipsychotica en slaapwandelen en SRED. Health Canada heeft aanbevolen om de veiligheidsinformatie van alle atypische antipsychotica bij te werken met toevoeging van deze bijwerkingen ([21.09.2017 – Health Canada](#)).

- **Pramipexol** (in België: MIRAPEXIN®, SIFROL® en “generieken”) en signaal van *dystonie*
Na beoordeling van het beschikbare bewijsmateriaal in EudraVigilance en de literatuur, en gezien het gekend verband tussen pramipexol en axiale dystonie, heeft het PRAC de betrokken vergunninghouders verzocht om een variatie in te dienen om in de SKP's en bijsluiters van producten op basis van pramipexol informatie toe te voegen over het risico van dystonie ([29.08-01.09.2017 – PRAC](#)).

Infecties

- **Cefuroxim voor injectie** (in België: KEFUOX®, ZINACEF® en CEFUROXIM FRESENIUS KABI®) en waarschuwing over off-label gebruik en het bijbehorende risico van *oogaandoeningen*
Cefuroxime is een cefalosporineantibioticum aangewezen voor de behandeling van *community acquired* pneumonie, acute exacerbaties van chronische bronchitis, gecompliceerde urineweginfecties, infecties van de weke delen, intra-abdominale infecties, en de preventie van infecties bij gastro-intestinale, orthopedische, cardiovasculaire en gynaecologische chirurgie. Sommige specialiteiten (in België: APROKAM® en XIMARACT®) zijn vergund als intracameraal injectie, voor antibioticaprofylaxe van postoperatieve endoftalmitis na cataractchirurgie. Tijdens de periodieke herziening van de veiligheidsgegevens van geneesmiddelen op basis van cefuroxim uitgevoerd op Europees niveau, werd vastgesteld dat het gebruik in oogheelkundige chirurgie van specialiteiten die hiervoor niet zijn aangewezen, werd geassocieerd met oogaandoeningen. Het PRAC besliste daarom dat deze informatie moet worden vermeld in de SKP's van de betrokken geneesmiddelen ([27-30.11.2017 –PRAC](#)).
- **Erythromycine lactobionaat** (in België: ERYTHROCINE® voor injectie): contra-indicatie met HMG-CoA-reductaseremmers die uitgebreid worden gemetaboliseerd door CYP3A4 (lovastatine of simvastatine)
Health Canada deelde mee dat specialiteiten op basis van erythromycine lactobionaat (erythromycine voor injectie) niet langer gelijktijdig mogen worden gebruikt met HMG-CoA-reductaseremmers die uitgebreid worden gemetaboliseerd door CYP3A4 (lovastatine of simvastatine), omwille van het verhoogde risico van myopathie, waaronder rhabdomyolyse ([10.2017 – Health Canada](#)). In België bestaan er talrijke specialiteiten op basis van simvastatine (ZOCOR® en “generieken”, en in combinatie met ezetimibe in INEGY®). Er is geen enkel geneesmiddel op basis van lovastatine vergund, maar er zijn wel voedingssupplementen die de stof bevatten door de aanwezigheid van rode gist rijst. In het [hoofdstuk](#) gewijd aan geneesmiddeleninteracties van het Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium wordt atorvastatine ook genoemd als geneesmiddel dat wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 (in België: LIPITOR® en “generieken”, en in de combinaties ATOZET®, LIPERTANCE® en TRINOMIA®).
- **Rifampicine** (in België: RIFADINE®) en *tandverkleuring*
Health Canada deelde mee dat het risico van tandverkleuring werd opgenomen in de bijsluiters van geneesmiddelen op basis van rifampicine. Rifampicine en metabolieten kunnen een verkleuring (geel, oranje, rood, bruin) van de tanden, urine, ontlasting, speeksel, sputum, zweet en tranen veroorzaken ([09.2017 - Health Canada](#)). Het risico van permanente verkleuring van zachte contactlenzen en tandprothesen is opgenomen in de Belgische SKP's en bijsluiters. Deze vermelden ook het risico van bruinrode of oranje verkleuring van de huid,

urine, speeksel, tranen en ontlasting, waarvan de intensiteit evenredig is met de ingenomen hoeveelheid.

- **Azithromycine** Δ (in België: ZITROMAX® en “generieken”), **clarithromycine** Δ (in België: BICLAR®, HELICLAR® en “generieken”), **erythromycine** (in België: ERYTHROCINE® en ERYTHROFORTE®) en **roxithromycine** (in België: ROXITHROMYCINE EG®) en *acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)*
Na onderzoek van de gegevens uit de Europese EudraVigilance-databank en de literatuur, besliste het PRAC dat de SKP's en bijsluiters van geneesmiddelen met azithromycine, clarithromycine, erythromycine of roxitromycine moeten worden bijgewerkt met toevoeging van een waarschuwing over het mogelijk optreden van ernstige cutane bijwerkingen, waaronder acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), en ook bijbehorende voorzorgsmaatregelen. Daarnaast moet AGEP worden opgenomen in de lijst met bijwerkingen met een ongekende frequentie ([25-29.09.2017 - PRAC](#)).
- **Doxycycline** Δ (in België: EFRACEA®, VIBRATAB® en “generieken”) en *Jarisch-Herxheimer reactie*
Na onderzoek van de gegevens uit de Europese EudraVigilance-databank en de literatuur, besliste het PRAC dat de SKP's en bijsluiters van geneesmiddelen met doxycycline moeten worden bijgewerkt met toevoeging van een waarschuwing over het mogelijk optreden van een Jarish-Herxheimer reactie en deze reactie moet worden opgenomen in de lijst met bijwerkingen met een ongekende frequentie. Deze reactie treedt op kort na de start van een doxycyclinebehandeling voor infecties met spirocheten zoals de ziekte van Lyme ([25-29.09.2017 - PRAC](#)). Een Jarish-Herxheimer reactie is een reactie die koorts, koude rillingen, hoofdpijn, spierpijn en huiduitslag veroorzaakt, en is te wijten aan de vernietiging van bacteriën die toxines afgeven in de bloedbaan, waardoor deze griepachtige symptomen veroorzaken.
- **Flucloxacilline** (in België: FLOXAPEN® en STAPHYCID®) en *hoge anion gap metabole acidose (HAGMA)*
Na onderzoek van de gegevens beschikbare, in de Europese EudraVigilance-databank en de literatuur, over het risico van hoge anion gap metabole acidose² (HAGMA) wanneer flucloxacilline gelijktijdig wordt gebruikt met paracetamol, heeft het PRAC besloten dat de SKP's en de bijsluiters van geneesmiddelen op basis van flucloxacilline moeten worden bijgewerkt. Het risico van HAGMA moet worden vermeld als bijwerking. Ook moeten er bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en informatie over de interactie tussen flucloxacilline en paracetamol worden toegevoegd ([25-29.09.2017 - PRAC](#)).
- **Amoxicilline** Δ (in België: CLAMOXYL® en FLEMOXIN® en “generieken”) en *geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)*
Op basis van gegevens uit EudraVigilance en de literatuur heeft het PRAC besloten dat de SKP's en bijsluiters van geneesmiddelen op basis van amoxicilline voortaan geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) moeten vermelden als bijwerking met een zeldzame frequentie. De rubriek ‘Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik’ moet ook worden bijgewerkt ([03-06.07.2017 - PRAC](#)).
- **Ciprofloxacin IV** (in België: CIPROXINE® en “generieken”) en **meropenem IV** (in België: MERONEM® en “generieken”): incompatibiliteit tussen ciprofloxacin en meropenem bij gelijktijdige intraveneuze toediening

In maart 2017 werd een farmacovigilantiesignaal geïdentificeerd over het risico van een incompatibiliteit tussen ciprofloxacin en meropenem bij gelijktijdige intraveneuze toediening, met mogelijke neerslag tot gevolg. Na evaluatie van de beschikbare gegevens concludeerde het PRAC dat het verschil in pH tussen beide preparaten een plausible oorzaak voor de incompatibiliteit en het ontstaan van neerslag kan zijn. In de SKP's en bijsluiters van de referentiegeneesmiddelen (CIPROXINE® en MERONEM®) wordt de informatie ter voorkoming van neerslagvorming, voor zover de instructies worden opgevolgd, voldoende weergegeven ([03-06.07.2017 - PRAC](#)).

² <https://www.merckmanuals.com/en-ca/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/acid-base-regulation-and-disorders/metabolic-acidosis>

Immunititeit

- **Daclizumab** (in België: ▼ZINBRYTA®▼): **aanbeveling tot onmiddellijke schorsing en terugroeping van het geneesmiddel**
Na twaalf meldingen van ernstige inflammatoire hersenaandoeningen wereldwijd (waaronder encefalitis en meningo-encefalitis), waarvan drie met fatale afloop, adviseert het EMA de onmiddellijke schorsing van de VHB's van ZINBRYTA® in de Europese Unie en de terugroeping van alle loten uit de apotheken en ziekenhuizen. Een voorlopige herziening van het beschikbare bewijsmateriaal wijst erop dat de immuunreacties die in de gemelde gevallen werden waargenomen, mogelijk verband houden met het gebruik van ZINBRYTA®. Het geneesmiddel kan ook in verband worden gebracht met ernstige immuunreacties ter hoogte van verschillende andere organen. Een vorige PRAC-herziening uit 2017 wees uit dat ZINBRYTA® tot zes maanden na stopzetting van de behandeling onvoorspelbare en potentieel fatale immuungemedieerde leverbeschadiging kan veroorzaken, en concludeerde dat patiënten die hun behandeling staken, moeten worden opgevolgd ([15.12.2017 – FAGG](#)). Het EMA vraagt dus om geen behandeling met ZINBRYTA® op te starten bij nieuwe patiënten. Gezondheidszorgbeoefenaars moeten onmiddellijk contact opnemen met patiënten die momenteel worden behandeld met dit geneesmiddel en moeten hun behandeling stoppen en alternatieven overwegen. Patiënten die de behandeling stoppen, moeten ten minste zes maanden worden opgevolgd ([07.03.2018 – FAGG](#)).
- **Baricitinib** (in België: ▼OLUMIANT®▼): **nieuwe specialiteit**
Baricitinib is een proteïnekinase-inhibitor van de familie van de Januskinasen (JAK), zoals tofacitinib. Deze geneesmiddelen worden langs orale weg gebruikt voor de basisbehandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis, bij onvoldoende antwoord op of bij intolerantie voor één of meerdere klassieke *disease modifying antirheumatic drugs* (DMARD's), in monotherapie of in associatie met methotrexaat. De voornaamste bijwerkingen van baricitinib zijn hematologische stoornissen, gastro-intestinale stoornissen, levertoxiciteit, hyperlipidemie, veneuze trombo-embolie, en, zoals met alle immunosuppressiva, verhoogde gevoeligheid voor infecties. Een verhoogd risico van maligniteiten is niet uit te sluiten ([12.2017 – BCFI](#)).
- **Tofacitinib** (in België: ▼XELJANZ®▼): **nieuwe specialiteit**
Tofacitinib is een inhibitor van proteïnekinasen van de familie van de Januskinasen (JAK). De meeste proteïnekinase-inhibitoren worden gebruikt in de oncologie. Tofacitinib wordt langs orale weg gebruikt voor de basisbehandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis bij onvoldoende antwoord op of bij intolerantie voor één of meerdere klassieke *disease modifying antirheumatic drugs* (DMARD's), in monotherapie of in associatie met methotrexaat. De voornaamste bijwerkingen van tofacitinib zijn hoofdpijn, arteriële hypertensie, hematologische stoornissen, gastro-intestinale stoornissen, hepatotoxiciteit, hyperlipidemie en, zoals voor alle immunosuppressiva, verhoogde vatbaarheid voor infecties en verhoogd risico van maligniteiten. Tofacitinib is tegenaangewezen bij actieve infectie en in geval van leverinsufficiëntie. Tofacitinib is een substraat van CYP3A4 ([11.2017 – BCFI](#)).
- **Fingolimod** (in België: GILENYA®▼): **contra-indicaties bij patiënten met hartaandoeningen**
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([02.11.2017 – FAGG](#)).
- **Vaccins tegen rotavirus** (in België: ROTARIX® en ROTATEQ®): **risico van intestinale invaginatie – update**
Op basis van observationele studies wordt geschat dat per 100.000 kinderen tot 6 extra gevallen van invaginatie optreden ten gevolge van rotavirusvaccinatie, en dit tegen een achtergrondincidentie van 25 tot 100 gevallen per jaar per 100.000 kinderen jonger dan 1 jaar. In 2016 verschenen de resultaten van een eerste Europese studie waarin dit risico werd onderzocht. Er was een toename van het risico van intestinale invaginatie in de 21 dagen na de 1ste en de 2de dosis. De hoogste risicotoenamen werden, zoals in eerdere studies, waargenomen in de eerste 7 dagen na de 1ste dosis (net geen 2 extra gevallen per 100.000 doses). Daarom wordt aanbevolen om in de eerste weken na toediening van een dosis van het rotavirusvaccin attent te zijn op klachten die kunnen wijzen op intestinale invaginatie, zoals ernstige buikpijn, aanhoudend braken, bloederige stoelgang, zwelling van de buik en hoge koorts. Het is belangrijk dat ouders op de hoogte worden gebracht van dit risico en dat zij snel medische hulp zoeken wanneer deze symptomen optreden. Vaccinatie tegen rotavirus is

tegenaangewezen bij antecedenten van intestinale invaginatie of bij een niet-gecorrigeerde congenitale afwijking van het gastro-intestinale stelsel. Het vaccinatieschema moet zijn afgewerkt tegen de leeftijd van 6 maanden ([10.2017 – BCFI](#)).

- **Desloratadine** (in België: AERIUS® en “generieken”) en **loratadine** (in België: CLARITINE®): signaal van *gewichtstoename* bij kinderen
Na de publicatie van het artikel³: Desloratadine, loratadine and weight increase in children in *Signal* met samenvattingen van de analyse van de gevallen uit de VigiBase-databank, werd een signaal geïdentificeerd door het Verenigd Koninkrijk en bevestigd door België. Het PRAC heeft de bevindingen van de studie beoordeeld op basis van 22 pediatrische gevallen uit 159 gevallen van gewichtstoename, maar ook bijkomende gevallen uit EudraVigilance, gegevens uit het Verenigd Koninkrijk, productinformaties goedgekeurd door de FDA en het signaal van verhoogde eetlust geassocieerd met desloratadine gepubliceerd door Lareb in 2011. Hoewel sommige van de gevallen beschreven in het artikel in *Signal* onduidelijk zijn (comedicatie of comorbiditeit) constateerde het PRAC dat sommige gevallen goed beschreven waren met een duidelijk temporeel verband en een positieve dechallenge/rechallenge (voor beide geneesmiddelen), wat wijst op een mogelijk oorzakelijk verband ([03-06.07.2017 – PRAC](#)). Na onderzoek van de beschikbare bewijzen in EudraVigilance en de literatuur, en gezien de gekende rol van histamine-H1-receptoren bij het mediëren van energie-inname en -verbruik, adviseerde het PRAC dat vergunninghouders van geneesmiddelen op basis van loratadine en desloratadine de SKP's en bijsluiters van hun producten moeten bijwerken met toevoeging van gewichtstoename als bijwerking met onbekende frequentie voor loratadine, en gewichtstoename en verhoogde eetlust als bijwerkingen met onbekende frequentie voor desloratadine ([25-29.09.2017 – PRAC](#)).

Antitumorale geneesmiddelen

- **Radium-223-dichloride** (in België: ▼XOFIGO®): verhoogd risico van *overlijden* en *breuken* in een gerandomiseerde klinische studie met ▼XOFIGO® in combinatie met abirateronacetaat en prednisolon/prednison
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([07.12.2017 – FAGG](#)).
- **Venetoclax** ⚠ (in België: ▼VENCLYXTO®): *nieuwe specialiteit*
Venetoclax is een selectieve inhibitor van het anti-apoptotische BCL-2-eiwit en heeft als indicatie de behandeling van bepaalde vormen van chronische lymfatische leukemie ([15.11.2017 – BCFI](#)).
- **Ixazomib** ⚠ (in België: ▼NINLARO®): *nieuwe specialiteit*
Ixazomib is een proteasoominhibitor, een antitumoraal middel voorgesteld voor de behandeling van refractair multipel myeloom ([10.2017 – BCFI](#)).
- **Methotrexaat per os** ⚠ (in België: LEDERTREXATE®) en vergissingen in dosering: *dagelijkse inname in plaats van wekelijkse*
Er wordt herinnerd aan het risico van ernstige bijwerkingen als gevolg van vergissingen in de dosering van methotrexaat langs orale weg (LEDERTREXATE®), namelijk dagelijkse inname in plaats van wekelijkse inname. Voor de meest voorkomende indicaties, reumatoïde polyarthritis en psoriasis, wordt methotrexaat éénmaal per week ingenomen (met foliumzuur in een dosering van 5 tot 10 mg éénmaal per week, minstens 24 uur na de methotrexaatinname, of van 1 mg per dag). Enkel in de behandeling van neoplastische aandoeningen wordt methotrexaat dagelijks ingenomen ([11.2017 - BCFI](#)).
- **Cladribine** ⚠ (in België: LEUSTATIN® en LITAK®): *risico van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)*

³ E.Viola and A.Conforti. Desloratadine, loratadine and weight increase in children. SIGNAL April 2017. Uppsala Monitoring Centre (UMC)

Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([29.11.2017 – FAGG](#)).

- **Elotuzumab** ⚠ (in België: ▼EMPLICITI®): **nieuwe specialiteit**
Elotuzumab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen SLAMF7, gebruikt in associatie met lenalidomide en dexamethason bij de behandeling van multipel myeloom ([09.2017 - BCFI](#)).
- **Dinutuximab bèta** ⚠ (in België: ▼DINUTUXIMAB BETA EUSA®): **nieuwe specialiteit**
Dinutuximab bèta is een monoklonaal antilichaam dat het GD2-antigeen op het oppervlak van neuroblastoomcellen herkent. Het geneesmiddel heeft als indicatie de behandeling van hoogrisico-neuroblastoom bij het kind vanaf de leeftijd van 12 maanden ([08.2017 - BCFI](#)).
- **Decitabine** ⚠ (in België: DACOGEN®): **verandering in de aanbevelingen voor het verdunnen van de gereconstitueerde DACOGEN®-oplossing**
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([05.09.2017 – FAGG](#)).
- **Temozolomide** ⚠ (in België: TEMODAL® en “generieken”) en **risico van herpes simplex encefalitis**
Health Canada liet weten dat gevallen van herpes simplex encefalitis, waaronder gevallen met fatale afloop, werden gemeld voornamelijk bij patiënten die temozolomide in combinatie met radiotherapie gebruikten. Daarom werd het risico van herpes simplex encefalitis opgenomen in de rubrieken Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen en Bijwerkingen van de Canadese productmonografie voor TEMODAL ([08.2017 - Health Canada](#)). In België wordt *herpes simplex* als bijwerking vermeld in de SKP's van geneesmiddelen op basis van temozolomide, maar *herpes simplex encefalitis* niet.
- **Fulvestrant** ⚠ (in België: FASLODEX®) en **anafylactische reacties**
Na evaluatie van de gevallen aanwezig in de EudraVigilance-databank en het vastgestelde oorzakelijk verband tussen fulvestrant en overgevoelighedsreacties, besliste het PRAC dat anafylactische reacties moeten worden toegevoegd in de SKP's en de bijsluiters van FASLODEX® met een frequentie soms ([03-06.07.2017 – PRAC](#)).

Mineralen, vitamines en tonica

- **Biotine (Vitamine B8): mogelijke interferentie met laboratoriumtesten**
De FDA constateerde een stijging in het aantal ongewenste effecten, waaronder één overlijden, gerelateerd aan de interferentie van biotine met laboratoriumtesten. Biotine, een vitamine dat aanwezig is in bloedmonsters van patiënten, kan, afhankelijk van de test, vals hoge of vals lage resultaten veroorzaken. Dit kan leiden tot onjuiste testresultaten en een verkeerde patiëntenzorg of een verkeerde diagnose. Een vals laag resultaat voor troponine, een klinisch relevante biomarker voor het diagnosticeren van hartaanvallen, kan bijvoorbeeld leiden tot een gemiste diagnose en potentieel ernstige klinische implicaties. De FDA heeft een melding ontvangen van een patiënt die hoge doses biotine nam en overleed na vals lage troponine-testresultaten na gebruik van een troponinetest gekend voor de interferentie met biotine. Talrijke voedingssupplementen aanbevolen voor het haar, huid en nagels bevatten biotinegehalten tot 650 keer de aanbevolen dagelijkse dosis. Hoge biotinedoses worden soms aanbevolen voor patiënten met bepaalde aandoeningen, zoals multiple sclerose. Sommige artsen en patiënten zijn niet op de hoogte van het feit dat biotine laboratoriumtesten kan verstoren. Bovendien weten artsen, die wel op de hoogte zijn van dit probleem, niet altijd of hun patiënt biotine neemt en in welke hoeveelheid. Ook patiënten zelf zijn niet altijd op de hoogte van de aanwezigheid van biotine in bepaalde voedingssupplementen voor bijvoorbeeld het haar en de nagels, en zullen dit niet noodzakelijk aan hun arts melden. De FDA probeert om dit probleem beter te begrijpen en toekomstige aanbevelingen te ontwikkelen ([28.11.2017 – FDA](#)). Apothekers moeten alert zijn voor dit risico als ze hooggedoseerde biotineproducten afleveren.

Anesthesie

- **Sedativa en anesthetica: toediening tijdens zwangerschap en vroege kinderjaren**

Health Canada heeft twee onderzoeken uitgevoerd naar het potentiële risico van bijwerkingen op de hersenontwikkeling van kinderen wanneer bepaalde sedativa en anesthetica worden toegediend tijdens de zwangerschap of in de vroege kinderjaren. De conclusie van het veiligheidsonderzoek van propofol, ketamine, sevofluraan, desfluraan en isofluraan luidt dat herhaald of langdurig gebruik van dergelijke geneesmiddelen (langer dan 3 uur) bij een zwangere vrouw of een kind tot de leeftijd van ongeveer 3 jaar zou kunnen leiden tot bijwerkingen op het niveau van de hersenontwikkeling bij kinderen (verstandelijke beperking, leerstoornissen, communicatiestoornissen, motorische problemen, enz.). De conclusie van het veiligheidsonderzoek van benzodiazepinen (lorazepam en midazolam) en barbituraten (fenobarbital, thiopental) luidt dat het aantal bewijselementen voor een verband tussen het gebruik van deze geneesmiddelen bij zwangere vrouwen of jonge kinderen en bijwerkingen op het niveau van de hersenontwikkeling van kinderen beperkt zijn. Er wel op worden gewezen dat vele van deze sedativa vaak worden gebruikt in combinatie met andere intraveneuze anesthetica en inhalatie-anesthetica, waarvoor een risico van bijwerkingen gerelateerd aan hersenfuncties is gekend. Er zullen nieuwe waarschuwingen over de toediening van sedativa en anesthetica tijdens de zwangerschap en in de vroege kinderjaren worden toegevoegd aan de productinformatie van de volgende sedativa en anesthetica: propofol, ketamine, sevofluraan, desfluraan, isofluraan, lorazepam, midazolam, fenobarbital en thiopental. Naast de toevoeging van waarschuwingen voor deze geneesmiddelen gaat Health Canada ook de mogelijkheid na om samen te werken met het Netwerk voor veiligheid en doeltreffendheid van geneesmiddelen om verder onderzoek te doen naar het verband tussen de toediening van sedativa of anesthetica en hersenontwikkeling ([22.12.2017 – Health Canada](#)). Frankrijk vroeg het PRAC om advies over de wetenschappelijke relevantie van deze update, rekening houdend met de beschikbare veiligheidsgegevens in preklinische en klinische studies, de [beslissing van de FDA van april 2017](#) en de nationale variaties die werden ingediend voor isofluraan, sevofluraan en propofol. Na evaluatie besloot het PRAC dat het de toevoeging van nieuwe waarschuwingen niet steunde. De klinische betekenis van de niet-klinische gegevens blijft immers onduidelijk en er kan geen enkele duidelijke aanbeveling worden geformuleerd. Het nut van deze informatie voor voorschrijvers zou dan ook beperkt zijn. Het PRAC is van oordeel dat de toevoeging van relevante informatie in de rubriek over preklinische veiligheidsgegevens in principe voldoende zal zijn. Het PRAC adviseerde wel om de exacte formulering meer in detail te analyseren na overleg met de Safety Working Party (SWP) van het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP). Frankrijk zal de SWP raadplegen om de robuustheid van de gegevens nader te onderzoeken alvorens een besluit te nemen over een mogelijke regulatoire actie ([08-11.01.2018 – PRAC](#)).

Diverse geneesmiddelen

- **Hydroxyethylzetmeel (HES)** (in België: HAES-STERIL®, PLASMA VOLUME REDIBAG®, TETRASPAN®, VENOHES®, VOLULYTE® en VOLUVEN®) en schorsing wegens ernstig risico van *nierschade* en *overlijden* bij bepaalde patiëntenpopulaties

Eind 2017 startte het EMA een nieuwe herziening van oplossingen op basis van hydroxyethylzetmeel (HES) naar aanleiding van de resultaten van twee studies naar geneesmiddelgebruik (Drug Utilisation Studies, DUS). Uit deze studies was gebleken dat ondanks de beperkingen die in 2013 werden ingevoerd om het risico van nierproblemen en sterfte te beperken, oplossingen voor infusie met HES buiten de vergunde indicaties worden gebruikt, ook bij ernstig zieke patiënten en patiënten met sepsis en nierschade ([15.12.2017 – PRAC](#)). Het PRAC heeft de resultaten van deze studies en alle andere beschikbare gegevens herzien, net als de impact op de baten-risicoverhouding van oplossingen voor infusie die HES bevatten. Het PRAC concludeerde dat de in 2013 ingevoerde beperkingen niet doeltreffend genoeg waren. Na de mogelijkheid te hebben onderzocht om aanvullende maatregelen in te voeren ter bescherming van risicopatiënten, concludeerde het PRAC bovendien dat ook deze maatregelen ondoeltreffend of ontoereikend zouden zijn. Daarom werd de schorsing van de VHB's van HES-oplossingen aanbevolen. De CMDh (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human) heeft de aanbeveling van het PRAC aanvaard en zal zijn standpunt doorgeven aan de Europese Commissie, die een juridisch bindende beslissing zal nemen op EU-niveau ([26.01.2018 – EMA](#)).

Andere

- **Producten met groenethee-extract en *hepatotoxiciteit***

Health Canada heeft een veiligheidsonderzoek uitgevoerd om het risico van hepatotoxiciteit gelinkt aan producten met groenethee-extract te beoordelen. De conclusie luidt dat er een verband zou zijn tussen het gebruik van producten die groenethee-extract bevatten en hepatotoxiciteit. Uit het veiligheidsonderzoek is ook gebleken dat er altijd gevallen van hepatotoxiciteit worden gerapporteerd. Health Canada versterkt daarom de veiligheidsinformatie in de monografie van groenethee-extract, en werkt samen met fabrikanten om de veiligheidsinformatie op de etiketten van deze producten te verbeteren. Het onderzoek adviseert ook dat producten met groenethee-extract enkel door volwassenen (18 jaar en ouder) zouden worden gebruikt ([12.2017 – Health Canada](#)).

In België zijn geen geneesmiddelen met groene thee in de handel, maar het product is wel beschikbaar in bepaalde voedingssupplementen, alleen of in vitaminecomplexen of andere.

VIG-news

Voor al uw vragen en suggesties: ADR@fagg-afmps.be
Stuur een e-mail naar het bovenstaande adres als u deze nieuwsbrief niet langer wenst te ontvangen.

Over de VIG-news

De VIG-News is een elektronische nieuwsbrief bestemd voor gezondheidszorgbeoefenaars en ontwikkeld door de Afdeling Vigilantie van het FAGG. De VIG-news bevat een selectie van recente mededelingen in het kader van de 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. 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 gezondheidsproducten die zij nodig heeft.

AGEP: Acute Geeneraliseerde Exanthemateuze 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)
CMDh: Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures – Human
DHPC: Direct Healthcare Professional Communication (rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars)
DMARD: Disease Modifying Antirheumatic Drugs
DOAC: Direct Werkende Orale Anticoagulantia
DRESS: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
DUS: Drug Utilisation Studies
EMA: European Medicines Agency (Europees Geneesmiddelenbureau)
EU: Europese Unie
FAGG: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
FDA: Food and Drug Administration van de Verenigde Staten
HAGMA: Hoge Anion Gap Metabole Acidose
HES: Hydroxyethylzetmeel
JAK: Janus Kinases
KCE: Federaal Kenniscentrum - Centre fédéral d'expertise
Lareb: Nederlands bijwerkingencentrum
PML: Progressieve Multifocale Leuko-encefalopathie
PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR: Periodic Safety Updated Report
SCARs: Severe Cutaneous Adverse Reactions
SJS: Stevens-Johnsonsyndroom
SKP: Samenvatting van de Kenmerken van het Product
SRED: Sleep Related Eating Disorder
SWP: Safety Working Party
TEN: Toxische Epidermale Necrolyse
VHB: Vergunning voor het in de Handel Bringen

▼: "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 vijf jaar volgend op het in de handel brengen van het geneesmiddel).

Uw geneesmiddelen en gezondheidsproducten, onze zorg

Verantwoordelijke uitgever: Xavier De Cuyper, Administrateur-generaal van het FAGG
www.fagg.be - Copyright©2018-FAGG

