

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

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

Om op de hoogte te blijven van het laatste nieuws, kunt u de rubriek Nieuws van het FAGG raadplegen. U vindt deze terug op de [homepage van de website van het FAGG](#).

De website van het FAGG werd bijgewerkt en biedt nu ook enkele verduidelijkingen in verband met de melding 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 passende maatregelen te treffen.

Op basis van de resultaten van een bevraging van de tevredenheid bedoeld om de communicatieactiviteiten beter af te stemmen op de behoeften, besliste de afdeling Vigilantie van het FAGG om naast de halfjaarlijkse VIG-news ook beknoptere en frequentere flashes te publiceren. Via een Flash VIG-news kan er sneller worden geïnformeerd naargelang de actualiteit. Deze nieuwsbrieven worden gecommuniceerd op de [website van het FAGG](#) en via e-mail.

Zogenaamde no switch-geneesmiddelen worden in de VIG-news weergegeven met het symbool  rechts van het geneesmiddel.

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

Farmacovigilantie



Actieve geneesmiddelenbewaking

Selectie van berichten in het kader van de geneesmiddelenbewaking

Cardiovasculair systeem

- **Olmesartan** (BE: BELSAR®, OLMETEC® en generieken - in combinatie met hydrochloorthiazide: BELSAR PLUS®, OLMETEC PLUS® en generieken - in combinatie met amlodipine: FORZATEN®, SEVIKAR® - in combinatie met amlodipine en hydrochloorthiazide: FORZATEN/HCT®, SEVIKAR/HCT®) en chronische diarree en spruwachtige enteropathie
- **Diltiazem** (BE: PROGOR®, TILDIEM® en generieken) en risico van bronchospasme, inclusief verergering van astma
- **Noradrenaline** (BE: LEVOPHED®, NORADRENALINE AGUETTANT® en NOREPINE®) en stresscardiomyopathie

Bloed en stolling

- **Natriumepoprostenol** (BE: FLOLAN®) en lekkage van toedieningssets die PETG bevatten
- **Fenprocoumon** (BE: MARCOUMAR®): signaal van aangeboren afwijkingen en prenataal verlies na blootstelling tijdens het eerste trimester van de zwangerschap
- [Granulocyt-kolonie stimulerende factoren](#) en aortitis
- **Aprotinine** (BE: TRASYLOL®): opheffing van schorsing
- **Nonacog gamma** (BE:  RIXUBIS®): nieuwe specialiteit
- **Hydroxycarbamide** (BE: SIKLOS®): signaal van cutane lupus erythematosus

Ademhalingssysteem

- **Hedera helix (droog extract van klimopblad)** (BE: Pulmocap Hedera®): nieuwe specialiteit
- **Beclometasone + formoterol + glycopyrronium** (BE: TRIMBOW®): nieuwe specialiteit
- **Nintedanib** (BE: ▼OFEV®) en risico van gastro-intestinale perforatie

Hormonaal stelsel

- **Ulipristalacetaat** (BE: ESMYA®▼) en maatregelen om het risico van leverbeschadiging te beperken
- **Dulaglutide** (BE: ▼TRULICITY®) en niet-mechanische darmobstructie

Gynaeco-obstetrie

- **Ulipristalacetaat** (BE: ELLAONE®): zwangerschapsregister
- **Gecombineerde hormonale contraceptiva (GHC) met diënogest en ethinylestradiol** (BE: DIENOBEL®, LOUISE® en SERISIMA Continu®): nieuwe informatie over gekend risico van veneuze trombo-embolie (VTE)

Urogenitaal stelsel

- **Alprostadil**▲ (BE: VYTAROS®): opnieuw in de handel

Pijn en koorts

- **Ibuprofen + codeïne** (BE: BRUFEN CODEÏNE®): nieuwe specialiteit
- **Paracetamol**: herinnering aan de correcte posologie en voorzorgsmaatregelen
- **PERDOLAN® (paracetamol)**: nieuwe dosering in overeenstemming met de FAGG-richtlijnen voor paracetamol
- **Paracetamol**: ernstig risico van accidentele paracetamolintoxicatie voor patiënten met tandpijn
- **Buprenorfine** (in België: BUPRENORPHINE TEVA®): nieuwe specialiteit

Osteo-articulaire aandoeningen

- **Denosumab** (BE: PROLIA®) en potentieel risico van meervoudige wervelfracturen bij stopzetting van de behandeling
- **Denosumab** (BE: ▼XGEVA®) en risico van nieuwe primaire maligniteit

Zenuwstelsel

- **Amitriptyline** (BE: REDOMEX®) en droge ogen
- **Lithiumcarbonaat**▲ (BE: CAMCOLIT®): specialiteit MANIPREX® (tabletten van 250 en 500 mg) niet langer verkrijgbaar in België
- **Valproaat**▲ (BE: ▼DEPAKINE®▼, ▼CONVULEX®▼ en generieken): nieuwe maatregelen om blootstelling tijdens de zwangerschap te vermijden
- **Buccaal midazolam** (BE: BUCCOLAM®): waarschuwing voor risico van inhaleren/inslikken van de afsluitdop van voorgevulde spuit
- **Pitolisant** (BE: ▼WAKIX®): nieuwe specialiteit
- **Amitriptyline** (BE: REDOMEX®) en verlenging van QT-interval
- **Sertraline** (BE: SERLAIN® en generieken) en risico van verlenging van QTc-interval
- **Methylfenidaat** (BE: RILATINE®▼, MEDIKINET®▼, EQUASYM®▼, CONCERTA®▼ en generieken): risico van cerebrovasculaire aandoeningen

Infecties

- **Sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir** (BE: ▼VOSEVI®): nieuwe specialiteit
- **Dolutegravir** (BE: ▼TIVICAY® - in combinatie met abacavir + lamivudine: ▼TRIUMEQ®▼) en neuraalbuisdefecten bij baby's van wie de moeder op het moment van de conceptie was blootgesteld aan dolutegravir

- **Mefloquine** (BE: LARIAM®▼): herhaling van het veiligheidsprofiel en voorzorgsmaatregelen bij gebruik
- **Azithromycine** (BE: ZITROMAX® en generieken): verhoogd aantal recidieven van hematologische maligniteiten en verhoogde mortaliteit bij patiënten die na hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) met azithromycine werden behandeld
- **Darunavir + cobicistat + emtricitabine + tenofovir** (BE: ▼SYMTUZA®): nieuwe specialiteit
- **Cefepime** (BE: MAXIPIME® en CEFEPIM FRESENIUS KABI®): herinnering aan de risico's van ernstige neurologische bijwerkingen wanneer de aanbevolen doses niet in acht worden genomen, met name in geval van nierinsufficiëntie
- **Cefalexine** (BE: KEFORAL®): acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis
- **Ritonavir** (BE: NORVIR® en in de combinaties KALETRA® en ▼VIEKIRAX®) en **levothyroxine** (BE: EUTHYROX® en L-THYROXINE®): geneesmiddeleninteractie
- **Glecaprevir + pibrentasvir** (BE: ▼MAVIRET®): nieuwe specialiteit

Immuniteit

- **Daclizumab bèta** (BE: ZINBRYTA®): onmiddellijke schorsing
- **BOOSTRIX®**, **BOOSTRIX POLIO®**, **ENGERIX B®** (volwassenen en junior), **FENDRIX®**, **HAVRIX®** (volwassenen en junior), **INFANRIX HEXA®**, **PRIORIX®**, **PRIORIX-TETRA®**, **TWINRIX®** (volwassenen en junior), **VARILRIX®**: lekkende spuiten van een aantal vaccins van GSK
- **Guselkumab** (BE: ▼Tremfya®): nieuwe specialiteit
- **Ocrelizumab** (BE: ▼Ocrevus®): nieuwe specialiteit
- **Sarilumab** (BE: ▼Kevzara®): nieuwe specialiteit
- **Baricitinib** (BE: ▼VOLUMIANT▼): signaal van pneumonie
- **Mycofenolaatmofetil (MMF) ▲/mycofenolzuur (MPA) ▲** (BE: CELLCEPT®▼ en generieken): gewijzigde aanbevelingen voor anticonceptie

Antitumorale geneesmiddelen

- **Lenvatinib ▲** (BE: ▼LENVIMA®): nieuwe specialiteit
- **Lenalidomide ▲** (BE: ▼REVLIMID®▼) en risico van afstoting van solide-organtransplantatie
- **Methotrexaat ▲** (BE: EMTHEXATE®, LEDERTREXATE®, METHOTREXATE ACCORD HEALTHCARE® en METOJECT®): nieuwe Europese arbitrageprocedure wegens risico van doseringsfout
- **Blinatumomab ▲** (BE: ▼BLINCYTO®▼): nieuwe specialiteit
- **Dasatinib ▲** (BE: SPRYCEL®) en cytomegalovirusinfectie (CMV)
- **Lapatinib ▲** (BE: TYVERB®) en pulmonale arteriële hypertensie
- **Atezolizumab ▲** (BE: ▼TECENTRIQ®▼): nieuwe specialiteit
- **Radium-223-dichloride ▲** (BE: XOFIGO®): tegenaangewezen in combinatie met abirateronacetaat en prednisolon/prednison
- **Olaratumab ▲** (BE: ▼LARTRUVO®): nieuwe specialiteit
- **Cabozantinib ▲** (BE: ▼CABOMETYX®): nieuwe specialiteit
- **Methotrexaat ▲** (BE: EMTHEXATE®, LEDERTREXATE®, METHOTREXATE ACCORD HEALTHCARE® en METOJECT®) en pulmonale alveolaire bloedingen
- **Pemetrexed ▲** (BE: ALIMTA®) : nefrogene diabetes insipidus en renale tubulaire necrose

Dermatologie

- **Retinoïden** [BE: NEOTIGASON® (acitretine); DIFFERIN® (adapaleen); EPIDUO® (adapaleen + benzoylperoxide); TARGRETIN® (bexaroteen); ISOCURAL® – ISOSUPRA®▼ – ISOTRETINOÏNE EG® ▼– ROACCUTANE®▼ (isotretinoïne); VESANOÏD® (tretinoïne)]: einde van de Europese arbitrageprocedure

Diagnostica

- **Indigokarmijn** (BE: Indigokarmijn SERB®): nieuwe specialiteit

Diverse geneesmiddelen

- **Hydroxyethylzetmeel (HES)** (BE: TETRASPAN®, VENOHES®, VOLULYTE® en VOLUVEN®):
aanbeveling tot schorsing

Materiovigilantie

- Informatie over [medische hulpmiddelen Proclaim en Prodigy SCS IPG](#) van de firma St-Jude Medical

Farmacovigilantie

Actieve geneesmiddelenbewaking

Selectie van berichten in het kader van de geneesmiddelenbewaking

Cardiovasculair systeem

- **Olmesartan** (in België: BELSAR®, OLMETEC® en generieken - in combinatie met hydrochloorthiazide: BELSAR PLUS®, OLMETEC PLUS® en generieken - in combinatie met amlodipine: FORZATEN®, SEVIKAR® - in combinatie met amlodipine en hydrochloorthiazide: FORZATEN/HCT®, SEVIKAR/HCT®): chronische diarree en spruwachtige enteropathie
Het FAGG publiceerde een Flash VIG-news om gezondheidszorgbeoefenaars te herinneren aan de aanbeveling om de behandeling stop te zetten in geval van chronische diarree en spruwachtige enteropathie in afwezigheid van andere mogelijke oorzaken ([08.05.2018 – FAGG](#)).
- **Diltiazem** (in België: PROGOR®, TILDIEM® en generieken): risico van bronchospasme, inclusief verergering van astma
Health Canada deelt mee dat het risico van bronchospasme, waaronder verergering van astma, werd opgenomen in de bijsluiters van geneesmiddelen op basis van diltiazem. Bronchospasme, inclusief verergering van astma, werd namelijk gemeld in het kader van het gebruik van diltiazem, in het bijzonder bij patiënten met bestaande bronchiale hyperactiviteit en na een dosisverhoging. Health Canada adviseert dat patiënten moeten worden opgevolgd op tekenen en symptomen van ademnood tijdens hun behandeling met diltiazem ([04.2018 – Health Canada](#)).
- **Noradrenaline** (in België: LEVOPHED®, NORADRENALINE AGUETTANT® en NOREPINE®): stresscardiomyopathie
Noradrenaline (synoniem van norepinefrine) in de vorm van een oplossing voor infusie wordt gebruikt om in noodgevallen de arteriële bloeddruk weer te herstellen in geval van acute hypotensie. Tijdens routineactiviteiten van signaaldetectie werd in Ierland een signaal van stresscardiomyopathie geïdentificeerd. Na analyse van de beschikbare gegevens uit de EudraVigilance-databank en de literatuur, besliste het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) dat de samenvattingen van de kenmerken van het product (SKP's) en de bijsluiters van geneesmiddelen die noradrenaline bevatten, moeten worden bijgewerkt met toevoeging van stresscardiomyopathie als bijwerking ([05-08.03.2018 – PRAC](#)).

Bloed en stolling

- **Natriumepoprostenol** (in België: FLOLAN®▼) en lekkage van toedieningssets die PETG bevatten
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([27.04.2018 – DHPC](#)).
- **Fenprocoumon** (in België: MARCOUMAR®△): signaal van aangeboren afwijkingen en prenataal verlies na blootstelling tijdens het eerste trimester van de zwangerschap
Na de recente publicatie van een observationele cohortstudie door Hüttel et al.¹, identificeerde Duitsland een signaal van risico van aangeboren afwijkingen en spontaan prenataal verlies. De studie suggereerde dat het risico van aangeboren afwijkingen en spontaan prenataal verlies was gerelateerd aan het moment van stopzetting van de fenprocoumon-behandeling. In juni 2017 werd de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (VHB) van fenprocoumon door het PRAC verzocht om aanvullende informatie aan het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA, European Medicines Agency) te verstrekken om dit signaal te beoordelen, gezien het gekende embryotoxische risico van fenprocoumon en de bewijzen uit de literatuur ([6-9.06.2017 – PRAC](#)). De gegevens verstrekt door de VHB-houder van fenprocoumon werden geëvalueerd. Het PRAC concludeerde dat de productinformatie moet worden bijgewerkt met toevoeging van nieuwe beschikbare gegevens over het risico van aangeboren afwijkingen en prenataal verlies na blootstelling tijdens het eerste trimester en naargelang de behandelingsduur ([9-12.04.2018 – PRAC](#)).
- Granulocyt-kolonie stimulerende factoren en aortitis

1 Hüttel E, Padberg S, Meister R, Beck E, Schaefer C. Pregnancy outcome of first trimester exposure to the vitamin K antagonist phenprocoumon depends on duration of treatment. Thromb Haemost.2017 May 3;117(5):870-879

Filgastrim, lenogastrim, lipegfilgastrim en pegfilgastrim zijn granulocyt-kolonie stimulerende factoren (Granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF). Deze producten worden gebruikt voor de bestrijding van neutropenie onder bepaalde omstandigheden (inclusief na chemotherapie). Het EMA heeft één geval van aortitis geïdentificeerd, gelinkt aan een behandeling met pegfilgrastim. Dit leidde eind mei 2017 tot een grondigere analyse van de literatuur en de gegevens uit EudraVigilance. Daaruit zijn 4 gevallen van aortitis geassocieerd met pegfilgrastim, en 1 signaal van disproportionaliteit naar voren gekomen. Er werd ook een signaal van disproportionaliteit vastgesteld voor de andere stoffen uit deze klasse, filgrastim en lenograstim, met een vergelijkbaar aantal meldingen, met hetzelfde profiel en een vermoedelijk oorzakelijk verband. Onderzoek van de gegevens uit EudraVigilance en de literatuur motiveerde het PRAC om een nieuwe cumulatieve herziening uit te voeren van alle gevallen van aortitis en verwante aandoeningen, van de literatuur en van de niet-klinische en mechanische gegevens over de rol van G-CSF's in de ontwikkeling van aortitis en aanverwante aandoeningen, en een beoordeling van de biologische plausibiliteit en het belang van de halfwaardetijd en de werkingsduur van deze producten ([29.08-01.09.2017 – PRAC](#)). Na analyse van de gegevens verstrekt door de VHB-houders van producten op basis van filgrastim, lenograstim, lipegfilgrastim en pegfilgrastim, concludeerde het PRAC in februari 2018 dat een oorzakelijk verband tussen aortitis en G-CSF's mogelijk is. Daarom heeft het PRAC de VHB-houders van de betrokken producten aanbevolen om een bijwerking van de productinformatie in te dienen ([05-08.02.2018 – PRAC](#)). Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([04.2018 – DHPC](#)).

- **Aprotinine** (in België: TRASYLOL®): opheffing van schorsing
Dit antifibrinolyticum werd in 2017 uit de handel genomen omwille van ernstige renale, cardiale en cerebrale bijwerkingen. Naar aanleiding van een herevaluatie van de gegevens heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use) aanbevolen om de schorsing van de VHB van aprotinine op te heffen, mits de indicatie (aorto-coronaire bypass onder extracorporele circulatie bij patiënten met hoog risico van majeure bloeding) wordt beperkt en de veiligheidsinformatie wordt versterkt. Aprotinine mag enkel worden gebruikt na zorgvuldige afweging van de baten en risico's, en na evaluatie van andere beschikbare behandelingen ([03.2018 – BCFI](#)).
- **Nonacog gamma** (in België: ▼RIXUBIS®): nieuwe specialiteit
Nonacog gamma is een biosynthetische analoog van stollingsfactor IX met lange werkingsduur, met als indicatie de behandeling van profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie B. De voornaamste bijwerkingen zijn overgevoeligheidsreacties, dysgeusie en pijn in de ledematen ([02.2018 – BCFI](#)).
- **Hydroxycarbamide** (in België: SIKLOS®): signaal van cutane lupus erythematosus
Na analyse van de gegevens verstrekt door de VHB-houders van hydroxycarbamide, adviseerde het PRAC om de informatie van producten op basis van hydroxycarbamide bij te werken met toevoeging van systemische en cutane lupus erythematosus als bijwerking met een zeer zeldzame frequentie ([5-8.02.2018 – PRAC](#)).

Ademhalingssysteem

- **Hedera helix (droog extract van klimopblad)** (in België: PULMOCAP HEDERA®): nieuwe specialiteit
PULMOCAP HEDERA® is een nieuw mucolyticum en expectorans, onder vorm van siroop. Zoals alle geneesmiddelen uit deze klasse is Hedera helix tegenaangewezen bij kinderen jonger dan twee jaar ([11.06.2018 – BCFI](#)).
- **Beclometasone + formoterol + glycopyrronium** (in België: TRIMBOW®): nieuwe specialiteit
TRIMBOW® is een eerste vaste associatie op basis van een corticosteroïd + langwerkend β_2 -mimeticum (LABA, long-acting β_2 -adrenergic receptor agonists) + langwerkend anticholinergicum (LAMA, long-acting muscarinic acetylcholine receptor antagonists) voor toediening via inhalatie: beclometason + formoterol + glycopyrronium. Het geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van matig tot ernstig chronisch obstructief longlijden (COPD, Chronic obstructive pulmonary disease) bij volwassenen bij wie een behandeling met de associatie van een inhalatiecorticosteroïd + LABA onvoldoende werkzaam is ([19.04.2018 – BCFI](#)).
- **Nintedanib** (in België: ▼OFEV®) en risico van gastro-intestinale perforatie
In Canada zijn gevallen van gastro-intestinale perforaties gemeld na de commercialisering van het product. Veel van deze gevallen waren ernstig en sommige zelfs fataal, hoewel er geen oorzakelijk

verband met de behandeling met OFEV® is vastgesteld. Health Canada maant echter aan tot voorzichtigheid bij de behandeling van patiënten die een buikoperatie hebben ondergaan, patiënten met een recente voorgeschiedenis van perforatie van een hol orgaan, met een voorgeschiedenis van gastroduodenale ulceratie, diverticulitis, of patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroiden of niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen. Na een buikoperatie moet men minstens vier weken wachten voordat men een behandeling met OFEV® start. Dit geneesmiddel mag enkel worden gebruikt bij patiënten met een gekend risico van gastro-intestinale perforatie als de verwachte voordelen opwegen tegen het potentiële risico. De behandeling met OFEV® moet definitief worden gestaakt bij patiënten met gastro-intestinale perforatie ([01.2018 – Health Canada](#)). Deze informatie is opgenomen in de Belgische SKP en bijsluiters van OFEV®.

Hormonaal stelsel

- **Ulipristalacetaat** (in België: ESMYA®▼): **nieuwe maatregelen om het risico van zeldzame maar ernstige leverbeschadiging te beperken**

Naar aanleiding van meldingen van ernstige leverschade heeft het PRAC de baten-risicoverhouding van ESMYA®, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van matige tot ernstige symptomen van uteriene fibromen, opnieuw geëvalueerd. Het PRAC bracht de volgende aanbevelingen uit om het risico van leverschade te beperken:

- ESMYA® mag niet worden gebruikt bij vrouwen met gekende leverproblemen;
- voor aanvang van elke behandelingskuur moet een leverfunctietest worden uitgevoerd, en de behandeling mag niet worden gestart wanneer de leverenzymspiegels meer dan tweemaal de bovengrens van normaal zijn;
- tijdens de eerste 2 behandelingskuren en 2 tot 4 weken na stopzetting van de behandeling moeten de leverfuncties eenmaal per maand worden getest. Wanneer de test abnormaal is (leverenzymspiegels meer dan drie keer de bovengrens van normaal) moet de arts de behandeling stopzetten en moet de patiënt nauwlettend worden opgevolgd;
- enkel bij vrouwen die niet in aanmerking komen voor chirurgie, mag ESMYA® voor meer dan één behandelingskuur worden gebruikt. Vrouwen die op het punt staan een ingreep te ondergaan, mogen slechts één behandelingskuur volgen.

In het doosje van het geneesmiddel zal ook een kaartje worden gestopt om patiënten te informeren over de noodzaak van levermonitoring en om hen contact te laten opnemen met hun arts wanneer zij symptomen van leverbeschadiging ontwikkelen (zoals vermoeidheid, vergeling van de huid, donkere urine, misselijkheid en braken).

Er zullen studies worden uitgevoerd om de effecten van ESMYA® op de lever te bepalen en om na te gaan of de bovengenoemde maatregelen het risico daadwerkelijk verminderen.

Bij het afronden van deze herziening heeft het PRAC de tussentijdse aanbevelingen van februari 2018 over de opstart van nieuwe ESMYA®-behandelingen herzien. Nieuwe patiënten mogen de behandeling opstarten in overeenstemming met de bovenstaande aanbevelingen om het risico van leverbeschadiging maximaal te beperken ([25.05.2018 – FAGG](#)).

Het PRAC heeft ook gevraagd om een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) rond te sturen over deze conclusies en aanbevelingen ([06.08.2018 – DHPC](#)).

- **Dulaglutide** (in België: ▼TRULICITY®): **niet-mechanische darmobstructie**
Tijdens routineactiviteiten van signaaldetectie werd een signaal van gastro-intestinale stenose en obstructie geïdentificeerd. Na onderzoek van het beschikbare bewijsmateriaal uit de EudraVigilance-databank, de literatuur en op basis van gegevens verstrekt door de VHB-houder van TRULICITY®, besliste het PRAC dat de SKP en de bijsluiters van TRULICITY® moeten worden bijgewerkt met toevoeging van niet-mechanische darmobstructie als bijwerking met een onbepaalde frequentie (frequentie die niet kan worden ingeschat op basis van de beschikbare gegevens) ([08-11.01.2018 – PRAC](#)).

Gynaeco-obstetrie

- **Ulipristalacetaat** (in België: ELLAONE®): **zwangerschapsregister**
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd over het noodanticonceptiemiddel ELLAONE® ([06.2018 – DHPC](#)).

- **Gecombineerde hormonale contraceptiva (GHC) met diënogest en ethinylestradiol** (in België: DIENOBEL®, LOUISE® en SERISIMA Continu®): [nieuwe informatie over gekend risico van veneuze trombo-embolie \(VTE\)](#)

In 2013 onderzocht het EMA het risico van veneuze trombo-embolie (VTE) met de verschillende GHC in het kader van een arbitrageprocedure ([16.01.2014 - EMA](#)). De productinformatie van de betrokken producten werd bijgewerkt om dit risico op te nemen. De risico's verbonden aan verschillende progestagenen varieerden van 5 tot 12 gevallen van VTE per jaar per 10.000 vrouwen die deze contraconceptie gebruiken (tegenover 2 gevallen per jaar per 10.000 vrouwen die dergelijke geneesmiddelen niet gebruiken). Op het ogenblik van dat onderzoek was er onvoldoende informatie beschikbaar over het risico van VTE met producten op basis van diënogest om het risico te kwantificeren. Na de recente indiening van de resultaten van een meta-analyse van vier prospectieve cohortstudies over het risico van VTE geassocieerd met het gebruik van GHC met diënogest/ethinylestradiol en producten met levonorgestrel/ethinylestradiol, heeft Duitsland nieuwe informatie geïdentificeerd over het gekende risico van VTE gerelateerd aan producten die diënogest en ethinylestradiol bevatten. De ingediende meta-analyse bevat gegevens van meer dan 228.000 vrouwen. In afwachting van een grondiger onderzoek van de resultaten, suggereren de voorlopige analyses van de VHB-houder dat het risico van contraceptiva die diënogest bevatten, tussen het laagste en het hoogste risico van de verschillende beschikbare contraceptiva met progestiva zou kunnen liggen. Na analyse van deze nieuwe informatie en aangezien de VHB-houder van het referentiegeneesmiddel dat de combinatie diënogest/ethinylestradiol bevat, een variatie heeft ingediend om de betrokken productinformatie bij te werken, heeft het PRAC ermee ingestemd om deze procedure rond signaaldetectie af te sluiten. Dit zal worden behandeld in het kader van de variatieprocedure met update van de bijsluiters en SKP's ([9-12.04.2018 - PRAC](#)).

Urogenitaal stelsel

- **Alprostadil** (in België: VYTAROS®opnieuw in de handel

De specialiteit VYTAROS® (alprostadil in crème voor urethraal gebruik) is terug op de markt na terugtrekking in 2016. De specialiteit heeft als indicatie de behandeling van erectiedisfunctie. Er kunnen lokale bijwerkingen optreden zoals priapisme, branderig gevoel, tintelingen. De contra-indicaties zijn: risico van priapisme (sikkelcelanemie, leukemie, multipel myeloom ...), penismisvorming, hypotensie, myocardinfarct, syncopes, risico van trombose, lokale infectie ([11.06.2018 - BCFI](#)).

Pijn en koorts

- **Ibuprofen + codeïne** (in België: BRUFEN CODEÏNE®): [nieuwe specialiteit](#)

Er is een nieuwe specialiteit op basis van ibuprofen 400 mg + codeïne 30 mg in de handel. Deze specialiteit heeft als indicatie de behandeling van milde tot matige pijn bij volwassenen, die niet wordt verlicht door paracetamol of ibuprofen. De verwachte bijwerkingen, contra-indicaties en gebruiksvoorzorgen zijn deze van de twee moleculen ([11.06.2018 - BCFI](#)).

- **Paracetamol**: [herinnering aan de correcte posologie en voorzorgsmaatregelen](#)

Het FAGG heeft een Flash VIG-news gepubliceerd om te herinneren aan de richtlijnen die in juli 2014 werden gepubliceerd over de juiste posologie en bepaalde voorzorgsmaatregelen die in acht moeten worden genomen bij het gebruik van geneesmiddelen die paracetamol bevatten ([07.05.2018 - FAGG](#)).

- **PERDOLAN® (paracetamol)**: [nieuwe dosering in overeenstemming met de FAGG-richtlijnen voor paracetamol](#)

Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd over de nieuwe doseerpipet in de verpakking ([13.04.2018 - DHPC](#)). Deze wijziging kwam er naar aanleiding van de [aanbevelingen van het FAGG](#) over het goede gebruik van paracetamol. De nieuwe doseerpipet van PERDOLAN® siroop is anders graduationeel, waardoor deze een hogere dosis paracetamol per kg afmeet, namelijk 15 mg/kg (vroeger 10 mg/kg). Dit betekent (voor patiënten zonder risicofactoren voor leveraantasting of nierinsufficiëntie) dat met deze nieuwe pipet maximaal 4 keer per dag een dosis mag worden toegediend (vroeger 6 keer per dag), met een interval van 6 uur tussen 2 toedieningen in. Wanneer nodig kan volgens de firma al na minstens 4 uur een volgende dosis worden toegediend, zonder het maximum van 4 toedieningen per dag te overschrijden. De maximale dagdosis blijft 60 mg/kg/dag. De siroop is niet veranderd qua samenstelling of concentratie. De vermelding "Nieuwe dosering" zal gedurende een jaar zichtbaar zijn op de verpakking. Om vergissingen te voorkomen, is het belangrijk dat de apotheker bij het afleveren van het geneesmiddel duidelijke

doseringsinstructies aanbrengt op de verpakking, in overeenstemming met het bijgeleverde doseersysteem, en dat de patiënt wordt gewezen op de verschillen in PERDOLAN® doseerpipetten ([22.05.2018 – BCFI](#)).

- **Paracetamol: ernstig risico van accidentele paracetamolintoxicatie voor patiënten met tandpijn**
Te frequente inname van paracetamol aan te hoge dosering kan ernstige levertoxiciteit veroorzaken, zeker in aanwezigheid van risicofactoren. Risicofactoren zijn: vasten, chronische ondervoeding, laag lichaamsgewicht (< 50 kg bij volwassenen), hoge leeftijd, leverinsufficiëntie, chronisch alcoholgebruik, ernstige nierinsufficiëntie. Ook het gebruik van CYP-enzyminducerende geneesmiddelen (carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, primidon, rifampicine) zou een risicofactor kunnen zijn. Bij patiënten die in een spoedgevallendienst worden opgenomen omwille van accidentele paracetamolintoxicatie, blijkt tandpijn de belangrijkste reden van de paracetamolname te zijn. Dit blijkt uit verschillende observationele studies uitgevoerd in verschillende landen^{2,3,4}. Het te lang uitstellen van een tandartsbezoek (bijvoorbeeld omwille van angst voor een ingreep of omdat de kostprijs een obstakel is) of de moeilijke toegang tot dringende tandheelkundige verzorging, zijn factoren die een rol kunnen spelen in het overmatig gebruik van paracetamol door patiënten met tandpijn. Patiënten combineren ook, soms zonder dit te beseffen, verschillende geneesmiddelen met paracetamol. Het is dan ook belangrijk dat gezondheidszorgbeoefenaars van bij het eerste contact omwille van tandpijn vragen naar de ingenomen hoeveelheid paracetamol. De patiënt kan bij een paracetamolintoxicatie immers gedurende de eerste 24 uur nog totaal asymptomatisch zijn of louter atypische symptomen (nausea, braken, malaise) vertonen, met pas nadien symptomen die wijzen op leverschade (pijn in het rechterbovenkwadrant, icterus, hepatische encefalopathie). Bij vermoeden van paracetamolintoxicatie is een snelle doorverwijzing naar een spoedgevallendienst noodzakelijk met, wanneer nodig, toediening van intraveneus N-acetylcysteïne als glutathiondonor ([02.2018 – BCFI](#)). In april 2018 berichtte het BCFI dat in de media melding werd gemaakt van een jonge vrouw die een levertransplantatie moest ondergaan na overmatig en langdurig gebruik van paracetamol omwille van tandpijn ([16.04.2018 – BCFI](#)).
- **Buprenorfine (in België: BUPRENORPHINE TEVA®): nieuwe specialiteit**
Buprenorfine is een opioïd analgeticum dat beschikbaar is als transdermale pleister (te vervangen na maximaal 96 uur), als sublinguale tablet en als ampul voor injectie. Er is nu ook de specialiteit BUPRENORPHINE TEVA® op basis van buprenorfine als wekelijks transdermale pleister (te vervangen om de zeven dagen) ([16.01.2018 – BCFI](#)).

Osteo-articulaire aandoeningen

- **Denosumab (in België: PROLIA®): potentieel risico van meervoudige wervelfracturen bij stopzetting van de behandeling**
PROLIA® (denosumab) is een monoklonaal antilichaam met als indicatie de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen en bij mannen met een verhoogd- risico op fracturen. In Frankrijk zijn elf gevallen van meervoudige wervelfracturen bij stopzetting van de behandeling met PROLIA® gemeld. Een afname in botmineraaldichtheid als gevolg van een rebound-effect van botresorptie na stopzetting van de behandeling zou een verklarende factor kunnen zijn voor deze fracturen. Het oorzakelijk verband met de PROLIA®-behandeling is in dit stadium nog niet vastgesteld en de baten-risicoverhouding van deze behandeling wordt niet in twijfel getrokken. Om dit signaal beter te onderzoeken, startte het ANSM (bevoegde geneesmiddelenautoriteit van Frankrijk) echter een apart farmacovigilantieonderzoek. De resultaten van dit onderzoek worden verwacht in het najaar. Het specifiek farmacovigilantieonderzoek dat werd opgestart voor PROLIA® werd uitgebreid naar XGEVA®, een ander geneesmiddel op basis van denosumab dat wordt gebruikt ter preventie van ernstige botcomplicaties als gevolg van metastasen bij volwassenen met gevorderde maligniteiten, of voor de behandeling van reuseltumor van het bot bij volwassenen en adolescenten. Op Europees niveau bracht het CHMP een negatief advies uit voor de toevoeging van het risico van meervoudige wervelfracturen na stopzetting van de behandeling in de Europese SKP van PROLIA®.

² Vogel J, Heard KJ, Carlson C, Lange C and Mitchell G. Dental pain as a risk factor for accidental acetaminophen overdose: A case control study. Am J Emerg Med. 2011;29(9):1125-9 (doi: 10.1016/j.ajem.2010.08.006)

³ Clement C, Scala-Bertola J, Javot L, Royer-Morrot MJ, Gillet P et al. Misuse of acetaminophen in the management of dental pain. Pharmacoepidemiology and drug safety 2011; 20: 996-1000 (doi: 10.1002/pds.2171)

⁴ Siddique I, Mahmood H en Mohammed-Ali R. Paracetamol overdose secondary to dental pain: a case series. British Dental Journal 2015;219:E6 (doi: 10.1038/sj.bdj.2015.706), avec commentaire (Rice S. British Dental Journal 2019;263)

Het ANSM herinnert eraan dat patiënten de behandeling niet op eigen houtje mogen onderbreken en dat zij, wanneer nodig, hun arts moeten raadplegen ([18.06.2018 – ANSM](#)).

- **Denosumab** (in België: ▼XGEVA®): risico van nieuwe primaire maligniteit
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([05.2018 – DHPC](#)).

Zenuwstelsel

- **Amitriptyline** (in België: REDOMEX®) en droge ogen
Na een publicatie in de WHO Pharmaceuticals Newsletter⁵ identificeerde Griekenland een signaal van droge ogen gerelateerd aan het gebruik van amitriptyline. Na analyse van de beschikbare gegevens uit EudraVigilance en de literatuur oordeelde het PRAC dat een update van de informatie van de betrokken producten noodzakelijk was ([5-8.03.2018 - PRAC](#)). De bijwerking droge ogen zal worden toegevoegd als bijwerking met een onbekende frequentie ([9-12.04.2018 – PRAC](#)).
- **Lithiumcarbonaat**△ (in België: CAMCOLIT®): specialiteit MANIPREX® (tabletten van 250 en 500 mg) niet langer verkrijgbaar in België
Het BCFI en het FAGG meldden eerder de onbeschikbaarheid van tabletten lithiumcarbonaat (MANIPREX®) van 250 mg en 500 mg in België voor een periode van minstens 2 jaar. Lithium is een geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge en een overschakeling naar een andere specialiteit of magistrale bereiding is niet vanzelfsprekend. In samenspraak met het FAGG wordt door de firma aanbevolen om over te schakelen naar de nog beschikbare specialiteit met lithiumcarbonaat, namelijk CAMCOLIT® deelbare tabletten aan 400 mg, of een magistrale bereiding ([15.03.2018 – BCFI](#), [13.03.2018 - FAGG](#)). De overschakeling naar een (terugbetaalbare) magistrale bereiding is gezien de nauwe therapeutisch-toxische marge geen eerste keuze en is enkel aanvaardbaar wanneer therapeutische concentraties worden beoogd beneden de 1 mmol/l ([29.03.2018 – BCFI](#)). In Frankrijk is TERALITHE® (tabletten lithiumcarbonaat 250 mg) beschikbaar. Overeenkomstig artikel 105 van het koninklijk besluit van 14 december 2006 mag een apotheker deze specialiteit invoeren op voorwaarde dat hij/zij beschikt over een medisch voorschrift en een artsenverklaring die bevestigt dat de patiënt niet adequaat kan worden behandeld met de geneesmiddelen die in België beschikbaar zijn.
- **Valproaat**△ (in België: ▼DEPAKINE®▼, ▼CONVULEX®▼ en generieken): nieuwe maatregelen om blootstelling tijdens de zwangerschap te vermijden
Geneesmiddelen op basis van valproaat zijn in de Europese Unie (EU) vergund voor de behandeling van epilepsie en bipolaire stoornissen en in sommige landen ook voor de preventie van migraine. Van deze geneesmiddelen is geweten dat deze een zeer hoog risico van misvormingen en ontwikkelingsproblemen vormen bij baby's die tijdens de zwangerschap aan valproaat zijn blootgesteld. Een [eerdere herbeoordeling](#) leidde enerzijds tot maatregelen die vrouwen beter moeten informeren over deze risico's om het gebruik van het geneesmiddel tijdens de zwangerschap te verminderen, en anderzijds tot maatregelen om geen behandeling op te starten tenzij andere alternatieven ondoeltreffend zijn of niet kunnen worden gebruikt omwille van bijwerkingen. Omwille van bedenkingen dat deze maatregelen niet voldoende doeltreffend zijn, startte het PRAC opnieuw een evaluatie. Daarbij werden de beschikbare aanwijzingen onderzocht en werd uitgebreid overleg gepleegd met gezondheidszorgbeoefenaars en patiënten, met inbegrip van vrouwen en hun kinderen die slachtoffer zijn door het gebruik van valproaat tijdens de zwangerschap.
Het PRAC merkte op dat vrouwen nog altijd niet tijdig de gepaste informatie krijgen en dat bijkomende maatregelen noodzakelijk zijn om het gebruik tijdens de zwangerschap te vermijden. Het is ook duidelijk dat voor sommige vrouwen, zoals deze met een bijzondere vorm van epilepsie, valproaat de enige geschikte behandeling is en dat deze levensreddend kan zijn. Het PRAC beveelt daarom sterkere beperkingen aan voor het gebruik van valproaat en voert nieuwe maatregelen in ([12.02.2018 – FAGG](#)).
Op 21 maart 2018 keurde de CMDh (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures – Human) de door de PRAC aanbevolen maatregelen goed. Deze omvatten een verbod op het gebruik van deze geneesmiddelen voor migraine of bipolaire stoornissen tijdens de zwangerschap en een verbod om epilepsie te behandelen tijdens de zwangerschap, tenzij er geen andere effectieve behandeling beschikbaar is. Bovendien mogen deze geneesmiddelen niet worden gebruikt bij een vrouw of meisje in de vruchtbare leeftijd, tenzij aan de voorwaarden van het

⁵ Taavola, H. Amitriptyline and dry eyes –an ADR overlooked in labelling, WHO Pharmaceuticals Newsletter No.5, 2017: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NCSA 3.0 IGO

nieuwe zwangerschapspreventieprogramma is voldaan. Dit programma werd ontworpen om ervoor te zorgen dat patiëntes zich volledig bewust zijn van de risico's en de noodzaak om te voorkomen dat ze zwanger worden. Er moet ook een visuele waarschuwing voor de risico's gerelateerd aan een zwangerschap (in de vorm van een omkaderde tekst met andere mogelijke elementen zoals een waarschuwingssymbool) worden aangebracht op de verpakking van deze geneesmiddelen. Ook op de herinneringskaarten voor patiënten, die aan de buitenverpakking worden gehecht en bij elke verstrekking worden meegeleverd, moeten er waarschuwingen worden aangebracht. De firma's die deze geneesmiddelen in de handel brengen, zijn ook verplicht om aanvullend onderzoek te doen naar de aard en omvang van de risico's en om het gebruik van valproaat en de langetermijneffecten van blootgestelde zwangerschappen op te volgen. Het standpunt van de CMDh werd bij meerderheid van stemmen goedgekeurd en werd naar de Europese Commissie verstuurd, die een definitief juridisch bindend besluit heeft genomen dat in de hele EU van toepassing is ([03.2018 – EMA](#)).

- **Buccaal midazolam** (In België: BUCCOLAM®): **waarschuwing voor risico van inhaleren/inslikken van de afsluitdop van gevulde spuiten**
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([17.01.2018 – DHPC](#)).
- **Pitolisant** (In België: ▼WAKIX®): **nieuwe specialiteit**
Pitolisant is een krachtige histamine H3-receptorantagonist/inverse agonist die de vrijstelling van histamine in de hersenen verhoogt. Deze stof wordt gebruikt voor de behandeling van narcolepsie met of zonder kataplexie. Pitolisant is een weesgeneesmiddel. Gezien narcolepsie slechts zelden voorkomt en het aantal patiënten dat in klinische proeven is opgenomen, beperkt is, zijn er weinig gegevens over de veiligheid van pitolisant. De voornaamste bijwerkingen zijn neuropsychische effecten zoals depressie, nausea, braken en gewichtstoename. Verlenging van het QT-interval is niet uitgesloten ([16.01.2018 – BCFI](#)).
- **Amitriptyline** (in België: REDOMEX®) **en verlenging van QT-interval**
Health Canada meldt dat er na commercialisering van het product gevallen van QT-intervalverlenging en aritmie gerelateerd aan het gebruik van amitriptyline zijn gesignaleerd. Amitriptyline moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstige bradycardie of gedecompenseerd hartfalen en bij patiënten die gelijktijdig QT-intervalverlengende geneesmiddelen, methadon of diuretica die hypokaliëmie veroorzaken, gebruiken. Verstoring van de elektrolytenbalans (hypokaliëmie, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie) verhoogt ook het proaritmische risico bij patiënten die amitriptyline innemen. Gelijktijdig gebruik van amitriptyline en elektroshocktherapie kan de risico's gerelateerd aan de behandeling verhogen ([05.2018 – Health Canada](#)). In de Belgische SKP en bijsluiters van REDOMEX® is informatie opgenomen over het risico van QT-intervalverlenging.
- **Sertraline** (in België: SERLAIN® en generieken) **en risico van verlenging van QTc-interval**
Health Canada meldt dat het is aangetoond dat sertraline een dosisgerelateerde verlenging van het QTc-interval veroorzaakt. Sertraline moet daarom met voorzichtigheid worden voorgeschreven aan patiënten met een hoger risico van QT-intervalverlenging, met inbegrip van, maar niet beperkt tot, patiënten waarvan wordt vermoed dat zij een hoger dan normaal risico op torsades de pointes hebben tijdens de behandeling met een QTc-verlengend geneesmiddel ([02.2018 – Health Canada](#)). Deze informatie is opgenomen in de Belgische SKP's en bijsluiters.
- **Methylfenidaat** (in België: RILATINE®▼, MEDIKINET®▼, EQUASYM®▼, CONCERTA®▼ en generieken) **en risico van cerebrovasculaire aandoeningen**
Er zijn gevallen van cerebrovasculaire aandoeningen (waaronder cerebrale vasculitis en hersenbloeding) gemeld in het kader van het gebruik van Concerta. Tijdens de behandeling met Concerta moet een diagnose van cerebrovasculaire aandoeningen worden overwogen bij elke patiënt met nieuwe neurologische symptomen die duiden op cerebrale ischemie. Deze symptomen kunnen zijn: intense hoofdpijn, unilaterale zwakte of verlamming, coördinatieproblemen, en zicht-, spraak-, taal- of geheugenproblemen. Wanneer er tijdens de behandeling een vermoeden is van een cerebrovasculaire stoornis, moet de toediening van Concerta onmiddellijk worden gestaakt. Een behandeling met Concerta is niet aanbevolen bij patiënten met bestaande cerebrovasculaire aandoeningen (zoals aneurysma's en vasculaire misvormingen/anomalieën) ([01.2018 – Health Canada](#)). Deze informatie is opgenomen in de Belgische SKP's en bijsluiters (onbepaalde frequentie).

- **Sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir** (in België: ▼VOSEVI®): nieuwe specialiteit
Voxilaprevir is een nieuw actief bestanddeel. VOSEVI® heeft als indicatie de behandeling van chronische hepatitis C. De voornaamste bijwerkingen zijn: hoofdpijn, nausea, diarree, myalgie en verhoging van totaal bilirubine. Direct werkende antivirale middelen kunnen leiden tot diverse geneesmiddeleninteracties, onder andere via de CYP-iso-enzymen en P-gp. Gelijktijdig gebruik van rosuvastatine, dabigatran of ethinylestradiol (langs orale weg of vaginale ring), en van sterke P-gp-inductoren of CYP-iso-enzymen is tegenaangewezen. Aangezien ernstige bradycardie is gerapporteerd bij gebruik van amiodaron, wordt gelijktijdige behandeling afgeraden. Een risico van reactivatie van hepatitis B werd gezien met andere direct werkende antivirale middelen [[zie Folia maart 2017](#)]. Dit risico is niet gekend voor VOSEVI®. Volgend op een signaal van vroegtijdig heroptreden van de leverkanker met andere direct werkende antivirale middelen heft het EMA de verantwoordelijke firma gevraagd om extra studies uit te voeren bij patiënten met antecedenten van hepatocellulair carcinoom. Zoals voor de andere direct werkende antivirale middelen bestaat er onduidelijkheid over de doeltreffendheid op de complicaties van hepatitis C en over de veiligheid op lange termijn ([11.06.2018 – BCFI](#)).
- **Dolutegravir** (in België: ▼TIVICAY®; in combinatie met abacavir + lamivudine: ▼TRIUMEQ® ▼):
neuraalbuidefecten bij baby's van wie de moeder op het moment van de conceptie was blootgesteld aan dolutegravir
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([01.06.2018 – DHPC](#)).

Deze mededeling bevat onder meer de volgende aanbevelingen, in afwachting van de eindbeoordeling van dit veiligheidssignaal:

- een zwangerschapstest moet worden afgenomen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd en een mogelijke zwangerschap moet worden uitgesloten voor de behandeling te starten;
- vrouwen die zwanger kunnen worden en dolutegravir innemen, moeten tijdens de behandeling een effectieve contraceptievorm gebruiken;
- het wordt vrouwen in de vruchtbare leeftijd die zwanger willen worden, afgeraden om dolutegravir te gebruiken;

wanneer een vrouw zwanger wordt terwijl ze dolutegravir inneemt en als de zwangerschap tijdens het eerste trimester wordt vastgesteld, is het aanbevolen om op een alternatieve behandeling over te schakelen, tenzij er geen geschikt alternatief is.

- **Mefloquine** (in België: LARIAM® ▼): herhaling van het veiligheidsprofiel en voorzorgsmaatregelen bij gebruik
Het ANSM herinnert eraan dat er bij het gebruik van LARIAM® bijwerkingen met ernstige gevolgen kunnen optreden. Het gaat om psychiatrische symptomen zoals stemmingswisselingen, nachtmerries, slapeloosheid, angst, depressie of gevoel van onrust of verwarring. Deze bijwerkingen kunnen nog tot enkele maanden na stopzetting van de behandeling optreden. Patiënten die met LARIAM® worden behandeld, moeten ervan op de hoogte worden gebracht dat, als dergelijke effecten optreden of als hun mentale toestand tijdens de behandeling verandert, zij de behandeling onmiddellijk moeten stopzetten en een arts moeten raadplegen zodat LARIAM® kan worden vervangen door een alternatieve chemoprophylaxe behandeling. LARIAM® is tegenaangewezen voor chemoprophylaxis bij patiënten met psychiatrische stoornissen of met een voorgeschiedenis van psychiatrische stoornissen (depressie, angststoornissen, zelfmoordneigingen ...) of met een voorgeschiedenis van convulsies ([25.05.2018 – ANSM](#)).

In 2013 heeft het EMA een plan voor risicobeperking voor mefloquine ingevoerd, met een gids voor de voorschrijver en een kaart voor de patiënten. Deze informatie is beschikbaar op de website van het FAGG via deze [link](#). Alle patiënten die LARIAM® nemen als malaria-chemoprophylaxis, moeten deze patiëntenkaart raadplegen, bij zich houden tijdens de behandeling en, wanneer nodig, aan de arts voorleggen.

In België wordt LARIAM® gebruikt voor chemoprophylaxis, behandeling en eerste hulp bij malaria. Bij het voorschrijven van antimalariageenmiddelen wordt aanbevolen om rekening te houden met de adviezen van de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu in overeenstemming met de aanbevelingen van de Wereldgezondheidsorganisatie. Voor de meest recente aanbevelingen over malariagebieden kan het Instituut voor Tropische Geneeskunde in Antwerpen worden geraadpleegd (<https://www.itg.be/N>).

- **Azithromycine** (in België: ZITROMAX en generieken): verhoogd aantal recidieven van hematologische maligniteiten en verhoogde mortaliteit bij patiënten die na hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) met azithromycine werden behandeld

Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([08.05.2018 – DHPC](#)).

- **Darunavir + cobicistat + emtricitabine + tenofovir** (in België: ▼SYMTUZA®): **nieuwe specialiteit**
SYMTUZA® is een eerste vaste associatie op basis van darunavir + cobicistat + emtricitabine + tenofovir, en wordt gebruikt voor de behandeling van HIV. Het gebruik van associaties bij een HIV-behandeling is de regel om het optreden van resistentie te beperken ([19.04.2018 – BCFI](#)).
- **Cefepime** (in België: MAXIPIME® en CEFEPIM FRESENIUS KABI®): **herinnering aan de risico's van ernstige neurologische bijwerkingen wanneer de aanbevolen doses niet in acht worden genomen, met name in geval van nierinsufficiëntie**
In Frankrijk werden gezondheidszorgbeoefenaars herinnerd aan de noodzaak om de dosering van cefepime aan te passen naargelang de nierfunctie. Er zijn immers gevallen gemeld van ernstige neurologische manifestaties met zeldzame gevallen van reversibele encefalopathieën (verminderde alertheid en verminderd bewustzijn gaande tot coma, waaronder verwarring, hallucinaties en stupor), myoclonie, convulsies (waaronder non-convulsieve status epilepticus) bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 50 ml/minuut), in het bijzonder bij ouderen, die doses boven de aanbevolen dosis kregen. Er zijn ook gevallen gemeld van het niet-naleven van de aanbevolen doseringen bij personen met een normale nierfunctie. Hoewel de symptomen van neurotoxiciteit over het algemeen gunstig evolueren na het staken van de behandeling en/of na hemodialyse, zijn er ook gevallen met fatale afloop gemeld ([04.2018 – ANSM](#)).
- **Cefalexine** (in België: KEFORAL®): **acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP)**
Na onderzoek van de bewijzen uit de EudraVigilance-databank en de literatuur over het risico van AGEP geassocieerd met cefalexine, besliste het PRAC dat de SKP's en de bijsluiters van geneesmiddelen op basis van dit antibioticum voortaan AGEP moeten vermelden als bijwerking (onbepaalde frequentie). Er moet ook een waarschuwing worden toegevoegd. Deze houdt in dat patiënten op het moment van het voorschrijven moeten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en dat ze nauwlettend moeten worden gecontroleerd op huidreacties. Wanneer er tekenen of symptomen optreden die op één van deze reacties duiden, moet het gebruik van cefalexine onmiddellijk worden gestaakt en moet substitutietherapie worden overwogen. De meeste van deze reacties traden kennelijk tijdens de eerste behandelingsweek op ([05-08.03.2018 – PRAC](#)).
- **Ritonavir** (in België: NORVIR® en in de combinaties KALETRA® en ▼VIEKIRAX®) en **levothyroxine** (in België: EUTHYROX® en L-THYROXINE®): **geneesmiddeleninteractie**
Na onderzoek van het beschikbare bewijsmateriaal, inclusief gegevens uit de EudraVigilance-databank, de literatuur en antwoorden van farmaceutische firma's, en nadat het advies werd ingewonnen van de CHMP Pharmacokinetics Working Party, concludeerde het PRAC dat een interactie tussen ritonavir en levothyroxine niet kan worden uitgesloten. Het PRAC besliste daarom dat de SKP's en bijsluiters van geneesmiddelen op basis van deze stoffen moeten worden bijgewerkt met vermelding van deze mogelijke interactie. Bovendien moet de aanbeveling worden toegevoegd dat de TSH-waarden van patiënten die met levothyroxine worden behandeld, moeten worden gecontroleerd en dit minstens tijdens de eerste maand na de start en/of stopzetting van de behandeling met ritonavir ([05-08.02.2018 – PRAC](#)).
Na verzoek van de VHB-houder van VIEKIRAX® concludeerde het PRAC tijdens de vergadering van juli 2018 dat de huidige informatie in de SKP en bijsluiter, na bestudering, voldoende is en dat de aanbeveling van februari 2018 niet van toepassing is op VIEKIRAX® ([09-12.07.2018 – PRAC](#)).
- **Glecaprevir + pibrentasvir** (in België: ▼MAVIRET®): **nieuwe specialiteit**
Deze nieuwe associatie van direct werkende antivirale middelen heeft als indicatie de behandeling van chronische hepatitis C. De voornaamste bijwerkingen van direct werkende antivirale middelen zijn: moeheid, hoofdpijn, slaperigheid en gastro-intestinale stoornissen. Het EMA gaf recent een advies over onder andere het risico van reactivatie van hepatitis B bij patiënten met een co-infectie met hepatitis B en hepatitis C [[zie Folia maart 2017](#)]. Direct werkende antivirale middelen geven talrijke geneesmiddeleninteracties. Glecaprevir en pibrentasvir zijn P-gp inhibitoren ([16.01.2018 - BCFI](#)).

Immuniteit

- **Daclizumab bèta** (in België: ZINBRYTA®): **onmiddellijke schorsing**
Na identificatie van 12 meldingen van inflammatoire hersenaandoeningen (waaronder encefalitis en meningo-encefalitis) wereldwijd, waarvan 3 gevallen met fatale afloop, beveelt het EMA de onmiddellijke schorsing en terugroeping aan van het multiple sclerose geneesmiddel ZINBRYTA®



(daclizumab beta) op basis van bewijsmateriaal dat wijst op het risico van ernstige inflammatoire hersenaandoeningen. De meeste gevallen vonden plaats binnen acht maanden na aanvang van de behandeling. Een [vorige PRAC-herziening in 2017](#) wees uit dat onvoorspelbare en potentieel fatale immuungemedieerde leverbeschadiging kan optreden met Zinbryta tot zes maanden na stopzetting van de behandeling en concludeerde dat patiënten die de behandeling stopzetten, moeten worden opgevolgd. Beschikbaar bewijsmateriaal geeft ook aan dat Zinbryta in verband kan worden gebracht met andere immuungemedieerde aandoeningen, zoals bloeddyscrasieën, thyreoïditis of glomerulonefritis. Patiënten kunnen vanaf het begin van de behandeling en gedurende enkele maanden na stopzetting van de behandeling risico lopen. Bovendien is het onmogelijk om te voorspellen of patiënten al dan niet zullen worden getroffen. Daarom bevestigde het PRAC in mei 2018 de conclusie dat de risico's van ZINBRYTA® opwegen tegen de voordelen voor patiënten met multiple sclerose. Gezondheidszorgbeoefenaars worden daarom geadviseerd om geen behandeling met ZINBRYTA® te starten bij nieuwe patiënten, om zo snel mogelijk contact op te nemen met patiënten die een dergelijke behandeling volgen en hun behandeling stop te zetten, en om geschikte alternatieve behandelingen te overwegen. Patiënten die hun behandeling staken, moeten ten minste maandelijks, en frequenter wanneer klinisch aangewezen, en dit tot zes maanden na de laatste dosis van ZINBRYTA® worden gecontroleerd. Patiënten moeten worden geadviseerd om symptomen van leverbeschadiging zoals langdurige koorts, ernstige hoofdpijn, vermoeidheid, geelzucht, nausea of braken onmiddellijk te melden. Deze reacties kunnen optreden tot zes maanden na stopzetting van de behandeling ([7.03.2018](#), [25.05.2018 – FAGG](#)). Er werd hierover ook een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([03.2018 – DHPC](#)).

- **BOOSTRIX®, BOOSTRIX POLIO®, ENGERIX B® (volwassenen en junior), FENDRIX®, HAVRIX® (volwassenen en junior), INFANRIX HEXA®, PRIORIX®, PRIORIX-TETRA®, TWINRIX® (volwassenen en junior), VARILRIX®: lekkende spuitjes van een aantal vaccins van GSK**
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([30.03.2018 – DHPC](#)).
- **Guselkumab (in België: ▼TREMFA®): nieuwe specialiteit**
Guselkumab is een monoklonaal antilichaam (gericht tegen interleukine 23) met als indicatie de behandeling van matige tot ernstige vormen van plaque psoriasis (psoriasis vulgaris). In tegenstelling tot de andere interleukine-antagonisten gebruikt bij psoriasis (ixekizumab, secukinumab, ustekinumab) is guselkumab niet aangewezen voor psoriatische artritis. De voornaamste bijwerkingen van guselkumab zijn: verhoogde gevoeligheid voor infecties, reacties ter hoogte van de injectieplaats, urticaria en leverstoornissen. Zoals met alle immunosuppressiva is een verhoogd risico om een maligne aandoening te ontwikkelen niet uitgesloten ([15.03.2018 – BCFI](#)).
- **Ocrelizumab (in België: ▼OCREVUS®): nieuwe specialiteit**
Ocrelizumab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen B-lymfocyten met CD20-expressie, met als indicatie de behandeling van recidiverende en herstellende multiple sclerose (MS) en de behandeling van vroege primair progressieve MS. Ocrelizumab is het eerste geneesmiddel met als indicatie de behandeling van primair progressieve MS. De voornaamste bijwerkingen van ocrelizumab zijn: verhoogde gevoeligheid voor infecties, infuusreacties, progressieve multifocale leuko-encefalopathie (zeldzaam maar zeer ernstig) en een verhoogd risico van maligne aandoening ([15.03.2018 – BCFI](#)).
- **Sarilumab (in België: ▼KEVZARA®): nieuwe specialiteit**
Sarilumab is, zoals tocilizumab, een humaan monoklonaal antilichaam gericht tegen de interleukine 6-receptor. Net als tocilizumab heeft sarilumab als indicatie de behandeling van bepaalde vormen van matige tot ernstige reumatoïde artritis, in associatie met methotrexaat of in monotherapie bij onvoldoende antwoord op of intolerantie voor methotrexaat (of andere disease modifying antirheumatic drugs). De voornaamste bijwerkingen van sarilumab zijn vergelijkbaar met die van tocilizumab, namelijk een verhoogde gevoeligheid voor infecties, hematologische stoornissen, leverstoornissen, gastro-intestinale stoornissen met risico van gastro-intestinale perforatie op diverticulitis, hyperlipidemie en infuusreacties ([15.02.2018 – BCFI](#)).
- **Baricitinib (in België: ▼OLUMIANT▼): signaal van pneumonie**
Na beoordeling van de gegevens van het cumulatieve onderzoek, inclusief de klinische onderzoeksgegevens ingediend door de VHB-houder van OLUMIANT®, en rekening houdend met de biologische plausibiliteit van de behandeling met baricitinib die patiënten vatbaarder maakt voor infecties, adviseerde het PRAC bijgevolg om de SKP en de bijsluiter bij te werken ([5-8.02.2018 – PRAC](#)).










- **Mycofenolaatmofetil (MMF) ▲/mycofenolzuur (MPA) ▲** (in België: CELLCEPT®▼ en generieken): gewijzigde aanbevelingen voor anticonceptie
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([22.01.2018 – DHPC](#)).

Antitumorale geneesmiddelen

- **Lenvatinib ▲** (in België: ▼LENVIMA®): nieuwe specialiteit
Lenvatinib is een tyrosinekinase-inhibitor met als indicatie de behandeling van progressief, lokaal gevorderd of gemetastaseerd, gedifferentieerd schildkliercarcinoom, refractair voor radioactief jodium, bij volwassen patiënten. Er treden vaak bijwerkingen op (> 30 %), zoals gastro-intestinale stoornissen, verminderde eetlust en gewichtsverlies, vermoeidheid, proteinurie, arteriële hypertensie, hoofdpijn, stomatitis, dysfonie, hand-voetsyndroom. Er zijn ook zeldzame maar ernstige bijwerkingen gemeld, zoals hartfalen, nier- of leverinsufficiëntie, trombose, bloedingen en encefalopathie. Lenvatinib kan leiden tot verlenging van het QT-interval ([18.05.2018 – BCFI](#)).
- **Lenalidomide ▲** (in België: ▼REVLIMID®▼): risico van afstoting van solide-organtransplantatie
Health Canada informeert dat er gevallen van afstoting van solide-organtransplantaties (SOT) zijn gemeld, soms met fatale afloop, in het kader van het gebruik van REVLIMID® nadat het product in de handel is gebracht. De SOT-afstotingsreactie kan optreden na 1 tot 3 behandelcycli met REVLIMID®. In Canada werd het risico van SOT-afstoting opgenomen in de bijsluiters van REVLIMID® ([05.2018 – Health Canada](#)).
- **Methotrexaat ▲** (in België: EMTHEXATE®, LEDERTREXATE®, METHOTREXATE ACCORD HEALTHCARE® en METOJECT®): nieuwe Europese arbitrageprocedure wegens risico van doseringsfout
Voor gebruik in het kader van ontstekingsziekten, zoals artritis en psoriasis, wordt methotrexaat één keer per week ingenomen, terwijl voor sommige soorten van kanker, de dosis hoger is en het geneesmiddel frequenter wordt gebruikt. Door fouten hebben sommige patiënten ten onrechte dagelijks een dosis gekregen in plaats van wekelijks. De gevolgen van dergelijke fouten kunnen ernstig en zelfs fataal zijn. Het risico van doseringsfouten met methotrexaat wordt al vele jaren erkend. In sommige Europese landen zijn daarom al verschillende maatregelen ingevoerd om het risico te beperken, zoals het gebruik van een visuele waarschuwing op de verpakkingen van dit geneesmiddel. Uit een recente evaluatie is gebleken dat er zich nog altijd ernstige bijwerkingen voordoen die verband houden met overdosering, waaronder gevallen met dodelijke afloop. De Spaanse geneesmiddelenautoriteit, AEMPS, heeft daarom het EMA verzocht om nader te onderzoeken waarom er zich nog altijd doseringsfouten voordoen en om maatregelen te identificeren om deze te voorkomen. Het PRAC zal het beschikbare bewijsmateriaal onderzoeken en aanbevelen of verdere maatregelen noodzakelijk zijn om het risico van doseringsfouten te minimaliseren. Het PRAC zal hierbij ook rekening houden met het werk van instanties die zijn gespecialiseerd in patiëntveiligheid ([19.04.2018 – FAGG](#)).
- **Blinatumomab ▲** (in België: ▼BLINCYTO®▼): nieuwe specialiteit
Blinatumomab is een monokonaal antilichaam gericht tegen B-lymfoblasten en T-lymfocyten en heeft als indicatie in de SKP de behandeling van volwassenen met Philadelphia-chromosoom-negatieve, recidiverende of refractaire precursor-B acute lymfoblastenleukemie (ALL). De voornaamste bijwerkingen zijn: koorts, infecties, infuusreacties, potentieel ernstige neurologische stoornissen (encefalopathie, convulsies, cognitieve disfunctie), leverstoornissen en pancreatitis. De toedieningsmodaliteiten zijn complex en een mogelijke bron van fouten. Er is RMA-materiaal beschikbaar voor gezondheidszorgbeoefenaars ([19.04.2018 – BCFI](#)).
- **Dasatinib ▲** (in België: SPRYCEL®): cytomegalovirusinfectie (CMV)
Het PRAC heeft de bewijselementen uit de EudraVigilance-databank en de literatuur over het risico van CMV-infectie onderzocht. Daarop heeft het PRAC beslist dat de SKP en de bijsluiter van het geneesmiddel SPRYCEL® moeten worden bijgewerkt om toevoeging van CMV-infectie als vaak voorkomende bijwerking onder de infecties met het herpesvirus ([09-12.04.2018 – PRAC](#)).
- **Lapatinib ▲** (in België: TYVERB®): pulmonale arteriële hypertensie
Na onderzoek van de beschikbare bewijselementen uit EudraVigilance en de literatuur over pulmonale arteriële hypertensie, concludeerde het PRAC dat een bijwerking van de SKP en de bijsluiter van het geneesmiddel TYVERB® noodzakelijk is om pulmonale arteriële hypertensie erin op te nemen als bijwerking met onbekende frequentie ([09-12.04.2018 – PRAC](#)).

- **Atezolizumab**  (in België: ▼ **TECENTRIQ**): **nieuwe specialiteit**
Atezolizumab is een monoklonaal antilichaam (anti-PD-L1) met als indicatie de behandeling van bepaalde vormen van urotheliaal carcinoom en niet-kleincellige longkanker, na eerdere chemotherapie. De voornaamste bijwerkingen zijn: infuusreacties en immunologische reacties (pneumopathie, colitis, hepatitis, pancreatitis, endocrinopathie, neuropathie, meningo-encefalitis), die soms verschillende maanden na de laatste toediening kunnen optreden ([15.03.2018 – BCFI](#)).
- **Radium-223-dichloride**  (in België: **XOFIGO**): **tegenaangewezen in combinatie met abirateronacetaat en prednisolon/prednison**
Er werd een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) rondgestuurd ([14.03.2018 - DHPC](#)).
- **Olaratumab**  (in België: ▼ **LARTRUVO**): **nieuwe specialiteit**
Olaratumab is een humaan monoklonaal antilichaam gericht tegen de groeifactorreceptor PDGFR- α . Olaratumab heeft als indicatie de behandeling van bepaalde weke-delensarcomen, in associatie met doxorubicine. De voornaamste bijwerkingen zijn: infuusreacties, hematologische stoornissen, musculoskeletale pijn, mucositis en gastro-intestinale stoornissen ([15.02.2018 – BCFI](#)).
- **Cabozantinib**  (in België: ▼ **CABOMETYX**): **nieuwe specialiteit**
Cabozantinib is een inhibitor van verschillende tyrosinekinasen en wordt langs orale weg gebruikt voor de behandeling van gevorderd niercarcinoom na falen van een antitumorale behandeling gericht tegen de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF). De voornaamste bijwerkingen zijn: QT-verlenging met risico van torsades de pointes, gastro-intestinale stoornissen, hand-voetsyndroom, rash, artralgie, bloeding, schildklieraandoeningen, arteriële hypertensie, arteriële en veneuze trombo-embolische events ([16.01.2018 – BCFI](#)).
- **Methotrexaat**  (in België: **EMTHEXATE**, **LEDERTREXATE**, **METHOTREXATE ACCORD HEALTHCARE** en **METOJECT**): **pulmonale alveolaire bloedingen**
Na onderzoek van de beschikbare gegevens uit de EudraVigilance-databank en de literatuur besliste het PRAC dat de SKP's en bijsluiters van geneesmiddelen op basis van methotrexaat, gebruikt voor niet-oncologische en/of oncologische indicaties, moeten worden bijgewerkt met toevoeging van gevallen van pulmonale alveolaire bloedingen ([08-11.01.2018 – PRAC](#)).
- **Pemetrexed**  (in België: **ALIMTA**): **nefrogene diabetes insipidus en renale tubulaire necrose**
Na onderzoek van de beschikbare gegevens uit de EudraVigilance-databank en de literatuur en van de gegevens verstrekt door de VHB-houder van ALIMTA, besliste het PRAC dat de SKP en de bijsluiters van dit geneesmiddel moeten worden bijgewerkt met toevoeging van gevallen van nefrogene diabetes insipidus en renale tubulaire necrose, opgetreden na het in de handel brengen ([08-11.01.2018 – PRAC](#)).

Dermatologie

- **Retinoïden** [in België: **NEOTIGASON** (acitretine); **DIFFERIN** (adapaleen); **EPIDUO** (adapaleen + benzoylperoxide); **TARGRETIN** (bexaroteen); **ISOCURAL** - **ISOSUPRA** - **ISOTRETINOÏNE EG** - **ROACCUTANE** (isotretinoïne; **VESANOÏD** (tretinoïne)]: **einde van de Europese arbitrageprocedure**
Het PRAC heeft de herziening van de risico's van teratogeniteit en neuropsychiatrische aandoeningen van geneesmiddelen op basis van retinoïden afgerond.

Met betrekking tot het zwangerschapspreventieprogramma

Het PRAC bevestigt dat alle orale retinoïden schadelijke gevolgen kunnen hebben voor het ongeboren kind en daarom niet mogen worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Bovendien mogen de orale retinoïden acitretine, alitretinoïne en isotretinoïne, niet worden gebruikt door vrouwen in de vruchtbare leeftijd, tenzij aan de voorwaarden van een zwangerschapspreventieprogramma (PPP: pregnancy prevention program) is voldaan. Hoewel er in sommige EU-lidstaten al PPP's voor deze retinoïden waren, heeft het PRAC nu een bijgewerkte en geharmoniseerde versie van het PPP uitgewerkt om het overleg tussen arts en patiënte over de risico's van deze geneesmiddelen optimaal te ondersteunen en met het oog op de toepassing in de praktijk. Het nieuwe PPP omvat in het bijzonder de beoordeling van de kans voor patiëntes om zwanger te worden, de vereisten op het gebied van zwangerschapstesten en de noodzaak van doeltreffende anticonceptie vóór, tijdens en na de behandeling. Patiëntes en voorschrijvers moeten beide een bevestigingsformulier doorlopen om te bevestigen dat advies is gegeven. Er wordt ook

educatief materiaal voor de artsen en een herinneringskaart voor patiënten verstrekt. Firma's die acitretine, alitretinoïne en isotretinoïne in de handel brengen, zullen ook een studie en een onderzoek uitvoeren om de doeltreffendheid van de bijgewerkte maatregelen te beoordelen, met name om na te gaan hoe het PPP wordt geïmplementeerd. Voor de orale retinoïden bexarotene en tretinoïne wordt een PPP niet noodzakelijk geacht omdat deze geneesmiddelen, die worden gebruikt bij bepaalde kankers, worden gebruikt onder strikt medisch toezicht in zeer verschillende patiëntengroepen en de huidige maatregelen geschikt worden geacht voor zwangerschapspreventie. Voor retinoïden die op de huid worden aangebracht, tonen de gegevens aan dat de hoeveelheid werkzame stof die door de huid in het lichaam wordt opgenomen extreem laag is. Het is dan ook onwaarschijnlijk dat deze producten het ongeboren kind kunnen schaden. Overmatig gebruik of huidlaesies kunnen wel de resorptie van retinoïden verhogen. Het PRAC beveelt, uit veiligheidsoverwegingen, dan ook aan om ook de retinoïden die op de huid worden aangebracht, niet te gebruiken tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die een zwangerschap plannen.

Met betrekking tot het risico van neuropsychiatrische aandoeningen

Het PRAC heeft de beschikbare gegevens over het mogelijke risico van neuropsychiatrische stoornissen zoals depressie, angst en gemoedsveranderingen bij de behandeling met retinoïden beoordeeld. Hoewel in de bijsluiters en de SKP's van sommige orale retinoïden waarschuwingen voor dit mogelijke risico zijn opgenomen, heeft het PRAC de omvang en de aard van deze waarschuwingen beoordeeld om ervoor te zorgen dat deze het beschikbare bewijsmateriaal weergeven en altijd consistent worden toegepast. Omwille van de beperkte beschikbare gegevens over orale retinoïden, besliste het PRAC dat niet duidelijk kan worden vastgesteld dat dit risico te wijten is aan het gebruik van deze geneesmiddelen. Het PRAC erkent wel dat patiënten met ernstige huidaandoeningen mogelijk meer vatbaar zijn voor neuropsychiatrische aandoeningen als gevolg van de aard van de ziekte. Het PRAC beveelt daarom aan dat de SKP's en bijsluiters van alle orale retinoïden een waarschuwing moet bevatten over dit risico, met inbegrip van tekenen en symptomen (zoals veranderingen in gemoedstoestand of gedrag) waarvan patiënten en hun familie op de hoogte moeten zijn. Voor retinoïden die op de huid worden aangebracht, suggereren de beschikbare gegevens, hoewel die uiterst beperkt zijn, dat deze geneesmiddelen geen risico van psychiatrische bijwerkingen met zich meebrengen en dat er daarom geen extra waarschuwingen moeten worden toegevoegd aan de SKP's en bijsluiters ([12.02.2018 – FAGG](#)).

Diagnostica

- **Indigokarmijn** (in België: **Indigokarmijn SERB®**): **nieuwe specialiteit** **INDIGOKARMIJN SERB®** is een nieuw diagnosticum voor intra-operatief gebruik ([11.06.2018 – BCFI](#)).

Diverse geneesmiddelen

- **Hydroxyethylzetmeel (HES)** (in België: **TETRASPAN®, VENOHES®, VOLULYTE®** en **VOLUVEN®**): **aanbeveling tot schorsing**
In januari 2018 adviseerde het PRAC om de VHB's van HES-oplossingen voor infusie te schorsen, aangezien deze nog werden gebruikt bij patiënten met sepsis, ondanks de beperkingen die in 2013 zijn ingevoerd om het risico van nierschade en overlijden bij deze groep van patiënten te beperken ([22.10.2013 – FAGG](#)). In april 2018 werd het PRAC door de Europese Commissie verzocht om de haalbaarheid en de doeltreffendheid van een dergelijke maatregel na te gaan. Het PRAC bevestigde de aanbeveling tot schorsing. Deze werd door de CMDh bevestigd tijdens de zitting van 23-25 mei ([25.05.2018 – FAGG](#)). Hoewel de CMDh de beoordeling van het PRAC over de ernstige risico's bij ernstig zieke patiënten en patiënten met sepsis goedkeurde, stelde ze vast dat de eerder genomen risicobeperkende maatregelen enig effect hadden gehad, en oordeelde ze dat een combinatie met nieuwe risicobeperkende maatregelen er effectief voor zou zorgen dat HES-oplossingen niet langer worden gebruikt bij risicopatiënten. Deze nieuwe maatregelen omvatten:
 - de implementatie van een toegangsprogramma dat wordt gecontroleerd door de VHB-houders om zich ervan te vergewissen dat enkel erkende ziekenhuizen met deze geneesmiddelen worden bevoorrad. De erkenning houdt in dat de betrokken gezondheidszorgbeoefenaars een opleiding krijgen over het veilig gebruik van HES-oplossingen voor infusie. Meer details over de opleiding en het programma voor gecontroleerde toegang zullen aan de ziekenhuizen en gezondheidszorgbeoefenaars worden verstrekt;
 - de toevoeging van waarschuwingen op de verpakkingen en in het begin van de SKP's van de betrokken geneesmiddelen om eraan te herinneren dat deze geneesmiddelen niet mogen worden gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie of sepsis, of bij ernstig zieke patiënten;

- het rondsturen van een rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars om ervoor te zorgen dat zij zich volledig bewust zijn van de gebruiksvoorwaarden van deze geneesmiddelen en van welke patiëntengroepen deze geneesmiddelen niet mogen krijgen vanwege een verhoogd risico van nierschade en overlijden.

De CMDh heeft de VHB-houders ook verzocht om studies uit te voeren om na te gaan of enkel patiënten die een behandeling met deze geneesmiddelen nodig hebben, deze behandeling krijgen. Dit moet worden gezien als aanvulling op de lopende studies naar de voordelen en risico's van HES-oplossingen bij traumapatiënten en patiënten die een electieve ingreep ondergaan. Het standpunt van de CMDh werd met een meerderheid van stemmen goedgekeurd en de kwestie zal worden voorgelegd aan de Europese Commissie, die een juridisch bindend besluit op EU-niveau zal nemen ([29.06.2018 – EMA](#)).

Materiovigilantie

- [Informatie over de medische hulpmiddelen Proclaim en Prodigy SCS IPG van de firma St-Jude Medical](#)

Naar aanleiding van een incident in België wil het FAGG u informeren over een mogelijk probleem met de medisch hulpmiddelen Proclaim en Prodigy SCS IPG (Spinal Cord Stimulator Implantable Pulse Generator).

Wanneer een patiënt een ingreep moet ondergaan in de buurt van deze implanteerbare pulse generator bestaat de kans dat er een interactie optreedt tussen de SCS IPG en de elektrochirurgische apparatuur die tijdens deze ingreep wordt gebruikt. Hierdoor ontstaat het risico dat de IPG niet meer reageert en chirurgisch vervangen moet worden.

In de Verenigde Staten werden hiervoor al corrigerende maatregelen ondernomen, maar in Europa niet. In de Verenigde Staten lag het aantal incidenten namelijk hoger dan in Europa. Dit verschil kan worden verklaard door het feit dat er in de Verenigde Staten vaker gebruik wordt gemaakt van monopolaire elektrochirurgische apparatuur (zoals apparatuur voor elektrocauterisatie) terwijl in Europa het vaakst bipolaire elektrochirurgische apparatuur wordt gebruikt.

Om het probleem op te lossen heeft de fabrikant een software update geïnitieerd (Artemis 3.4) zodat een Surgery mode of OR mode kan worden ingesteld tijdens de ingrepen. Hierdoor is het implantaat beter bestand tegen storingen veroorzaakt door elektrochirurgische apparatuur. Tijdens een ingreep moet de SCS IPG dus niet worden uitgeschakeld maar in Surgery mode worden ingesteld. Zonder de instelling in Surgery mode bestaat het risico dat de SCS IPG in Safe mode gaat, ook wel bekend als Service application. Wij vragen daarom uw aandacht om er u van te verzekeren dat de IPG in Surgery mode wordt ingesteld voor iedere ingreep waarbij elektrochirurgische apparatuur wordt gehanteerd in de buurt van dit implantaat.

Meer informatie op de [website van de fabrikant](#).

VIG-news

Voor al uw vragen en suggesties: ADR@fagg.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 Pustulosis
ALL: Acute Lymfoblastenleukemie
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
CMV: Cytomegalovirus
COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease
DHPC: Direct Healthcare Professional Communication (rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars)
EMA: European Medicines Agency (Europees Geneesmiddelenbureau)
EU: Europese Unie
FAGG: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
G-CSF: Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GHC: Gecombineerde Hormonale Contraceptiva
HES: Hydroxyethylzetmeel
HSCT: Hematopoëtische Stamceltransplantatie
MMF: Mycofenolaatmofetil
MPA: Mycophenolzuur
LABA: Long-Acting β 2-Adrenergic receptor agonists
LAMA: Long-Acting Muscarinic Acetylcholine receptor antagonists
PPP: Pregnancy Prevention Program
PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
SCS IPG: Spinal Cord Stimulator Implantable Pulse Generator
SKP: Samenvatting van de Kenmerken van het Product
SOT: Solide-Organtransplantaties
VTE: Veneuze Trombo-Embolie
VHB: Vergunning voor het in de Handel Brengen

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

Dit symbool betekent dat er materiaal beschikbaar is dat deel uitmaakt van de bijkomende risicobeperkende activiteiten.

Uw geneesmiddelen en gezondheidsproducten, onze zorg

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

