

Meldingen van bijwerkingen van warenwet- middelen

rapportage 2020

bijwerkingen
centrumlareb

Meldingen van bijwerkingen van warenwetmiddelen

1 Inleiding	3
2 Meldingen	4
3 Beschouwing	14
Referenties	16
Bijlage	19

1 Inleiding

Bijwerkingencentrum Lareb is het Nederlandse meld-, kennis- en expertisecentrum voor bijwerkingen van geneesmiddelen, vaccins en andere gezondheidsproducten. Lareb signaleert risico's van het gebruik hier van in de dagelijkse praktijk en genereert en verspreidt kennis hierover.

Lareb ondersteunt de NVWA, door haar te informeren over signaleringen naar aanleiding van meldingen van bijwerkingen van producten die onder de Warenwet vallen. Ook informeert Lareb de NVWA elk half jaar over de ontvangen meldingen.

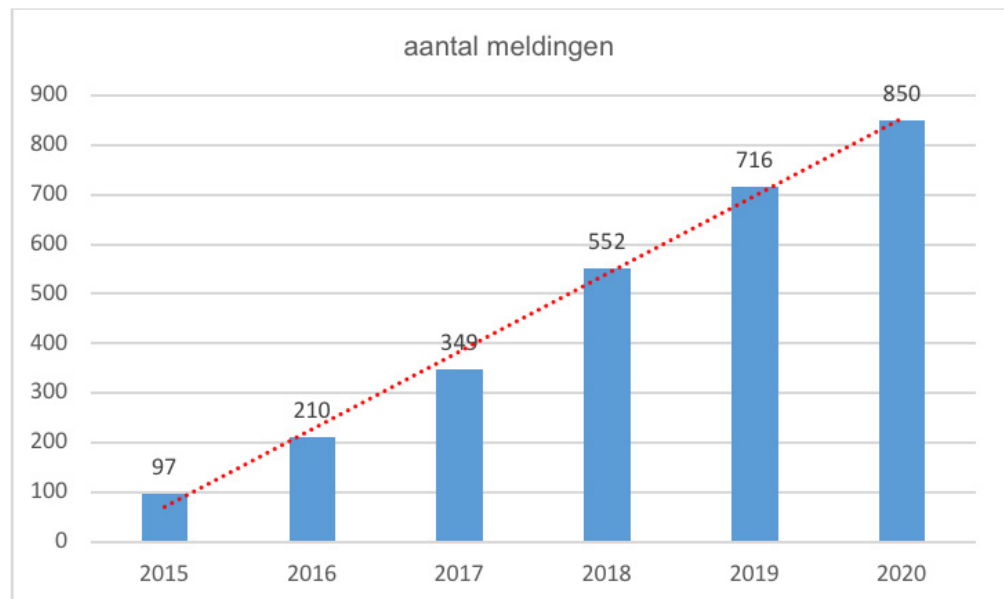
Deze jaarrapportage geeft een cumulatief overzicht over de meldingen en eventuele trends in meldingen, over producten vanaf 2015 en ondernomen acties en signaleringen en opvallende meldingen van de vermoede bijwerkingen die zijn ontvangen vanaf 1 januari tot/met 31 december 2020.



2 Meldingen

Het aantal meldingen van vermoede bijwerkingen bij gebruik van producten die onder toezicht van de NVWA vallen, is de afgelopen jaren gestaag gestegen.

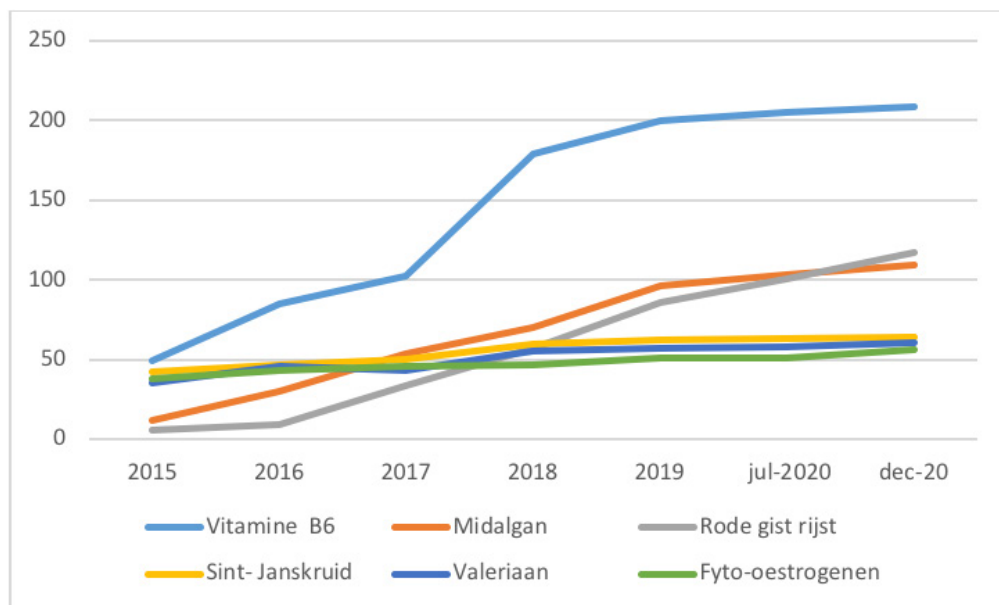
Hieronder zijn de aantallen meldingen op warenwetmiddelen, ontvangen bij Lareb, vanaf 2015 cumulatief weergegeven. In 2020 zijn in totaal 134 meldingen ontvangen. Een overzicht van alle meldingen is opgenomen in de bijlage.



Grafiek1: Cumulatief aantal meldingen op warenwetmiddelen vanaf 2015

Aantallen meldingen van de grootste groepen

Het merendeel van meldingen op warenwetmiddelen betreft vitamine B6 bevattende supplementen, gevolgd door warmtemiddel Midalgan®, rode gist rijst, Sint Janskruid, valeriaan en fyto-oestrogenen bevattende supplementen.



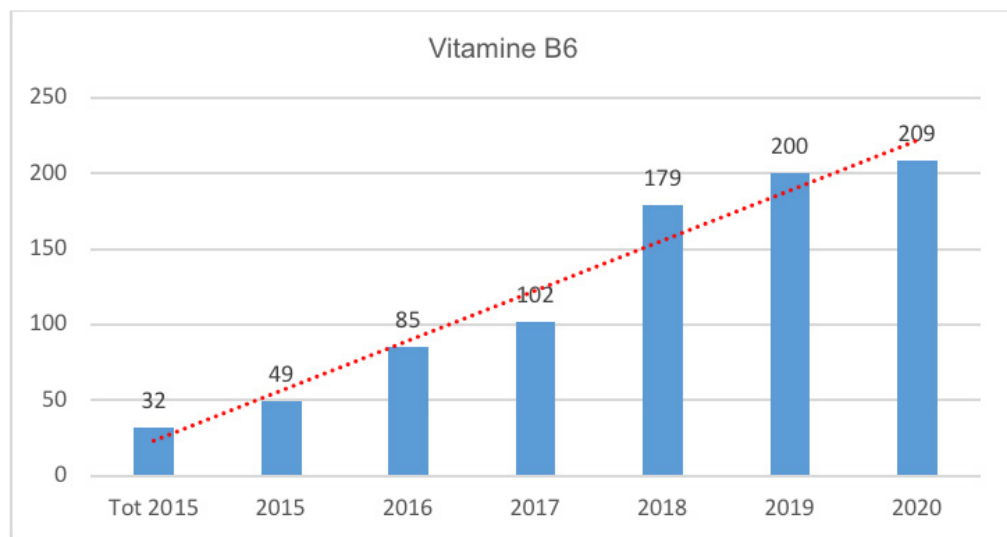
Grafiek 2: Cumulatief aantal meldingen per groep

Multivitaminen /vitamine B6

Tot en met 2020 heeft Lareb in totaal 307 meldingen van klachten bij het gebruik van vitaminesupplementen ontvangen, waarvan 20 meldingen in 2020. Het merendeel van de producten betreft een multivitaminepreparaat, meestal in combinatie met mineralen en soms ook kruiden. Meldingen van bijwerkingen bij gebruik van de (multi)vitaminepreparaten betreffen producten van diverse fabrikanten en samenstellingen. Opvallend waren drie meldingen van allergische klachten bij Multivitamine Bruis® van fabrikant UniPharma.

Van 307 meldingen gaan er 209 meldingen (68%) over aan B6 gerelateerde neurologische klachten (neuropathieën). In grafiek 3 is een afvlakking van de groei te zien. Waarschijnlijk is dit een effect van de nieuwe regels. Voedingssupplementen mogen volgens de Warenwet per 1 oktober 2018 niet meer dan 21 mg vitamine B6 per dagdosering bevatten(1).

De negen meldingen van neuropathische klachten die ontvangen zijn in 2020, betreffen preparaten met een hoeveelheid vitamine B6 (als pyridoxine) die lager of gelijk is dan de wettelijke norm van 21 mg. In drie preparaten is vitamine B6 in de vorm van pyridoxaal-5-fosfaat (P5P) gebruikt. Preparaat B6- 25 Co-Enzym Orthica® bevatte 25 mg pyridoxaal-5-fosfaat wat neer komt op 17 mg vitamine B6. Inmiddels heeft Orthica de hoeveelheid P5P verlaagd naar 20 mg (B-20 Co-Enzym Orthica®).



Grafiek 3: Cumulatief aantal meldingen van vitamine B6 gerelateerde klachten

Lareb signaleringen

- Over neurologische klachten door vitamine B6 heeft Lareb in 2014 een signalering (2) geschreven en in 2016 een update (3).

Naar aanleiding van de Lareb signaleringen heeft de NVWA in december 2016 op basis van een risicobeoordeling de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport geadviseerd om via nationale wetgeving een maximale dagdosering voor vitamine B6 in vitaminepreparaten vast te stellen (1). De minister heeft dit advies overgenomen. Op 1 oktober 2018 is de dagdosering voor vitamine B6 in de supplementen wettelijk vastgesteld op 21 mg.

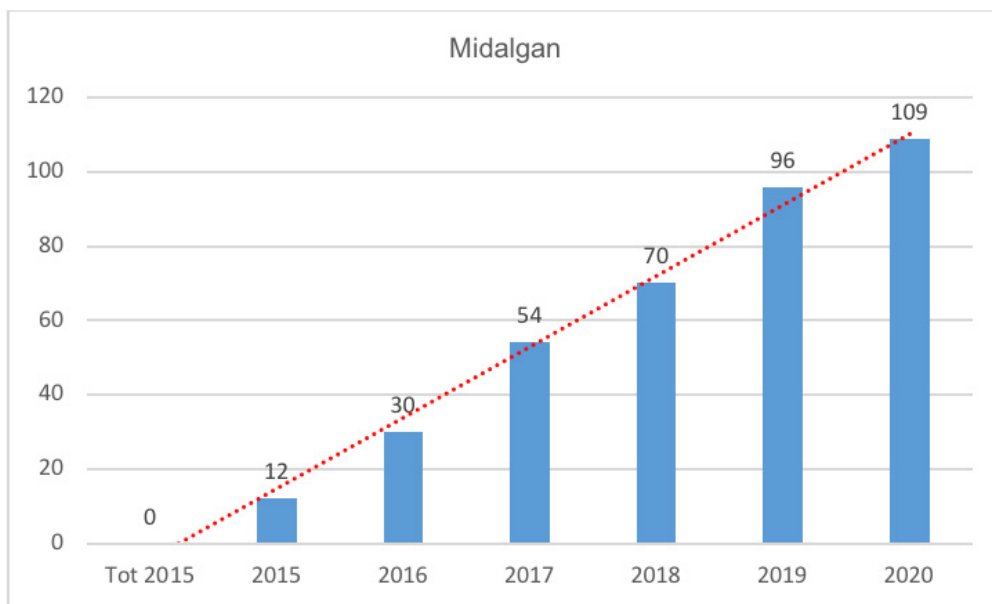
Publicaties

- In 2018 heeft Lareb een artikel gepubliceerd over neuropathische klachten bij vitamine B6 (4).
- In 2020 heeft Lareb samen met Universiteit Maastricht een artikel gepubliceerd over de rol van verschillende vitameren van B6 bij het ontstaan van zenuwschade (5).

Midalgan

Tot en met 2020 heeft Lareb in totaal 109 meldingen van klachten bij het gebruik van Midalgan ontvangen, waarvan 13 meldingen in 2020. Naast Midalgan warm® en Midalgan extra warm® is ook een nieuwe variant verkrijgbaar: Midalgan met magnesium®. Over dit product is tot op heden één melding ontvangen. De gemelde klacht was vergelijkbaar met het merendeel van de gerapporteerde klachten bij de "oude" Midalgan en is niet gerelateerd aan magnesium.

Daarnaast ontving Lareb in 2020 ook twee meldingen betreffende Spierbalsem hydrofiele crème® van Kruidvat, dat qua samenstelling vergelijkbaar is met Midalgan en twee van Spiroflor warm® van VSM met methylnicotinaat als actieve component. De gemelde klachten in deze meldingen komen overeen met de bijwerkingen van Midalgan: buikpijn /krampen en (extreme) plaatselijke reacties gepaard gaan met roodheid en een branderig gevoel.



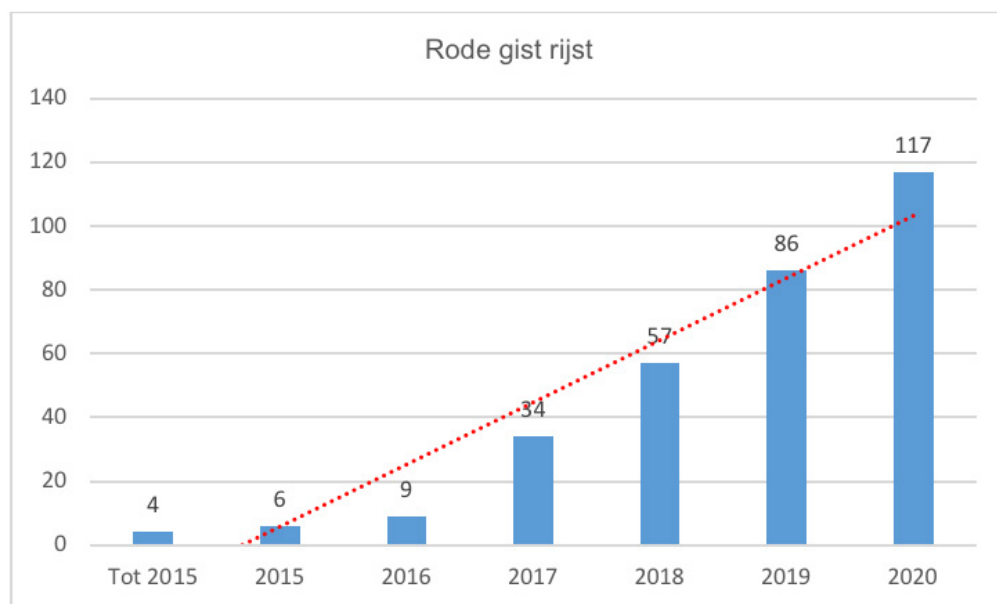
Grafiek 4: Cumulatief aantal meldingen bij Midalgan

Lareb signaleringen

- In januari 2016 is het eerste overzicht gemaakt van meldingen over Midalgan (6).
- Over kortdurende buikklachten bij Midalgan warm® en Midalgan extra warm® is in januari 2017 een signalering geschreven (7).
- In 2018 is een signalering geschreven over de verwarrende informatie over het gebruik van dit middel tijdens de zwangerschap (8).
- Naar aanleiding van het groeiend aantal meldingen over dit middel is, op verzoek van de NVWA, door Lareb een totaaloverzicht gemaakt van alle meldingen op Midalgan en Midalgan warm vanaf 2015 tot 2019 (9).
- Op verzoek van NVWA heeft Lareb in juni 2020 een update overzicht van de Midalgan meldingen gemaakt (10).

Rode gist rijst

Tot en met 2020 heeft Lareb in totaal 117 meldingen van klachten bij het gebruik van Rode gist rijst ontvangen, waarvan 31 meldingen in 2020. De meeste meldingen betreffen bekende bijwerkingen van lovastatine.



Grafiek 5: Cumulatief aantal meldingen bij rode gist rijst

Lareb signaleringen

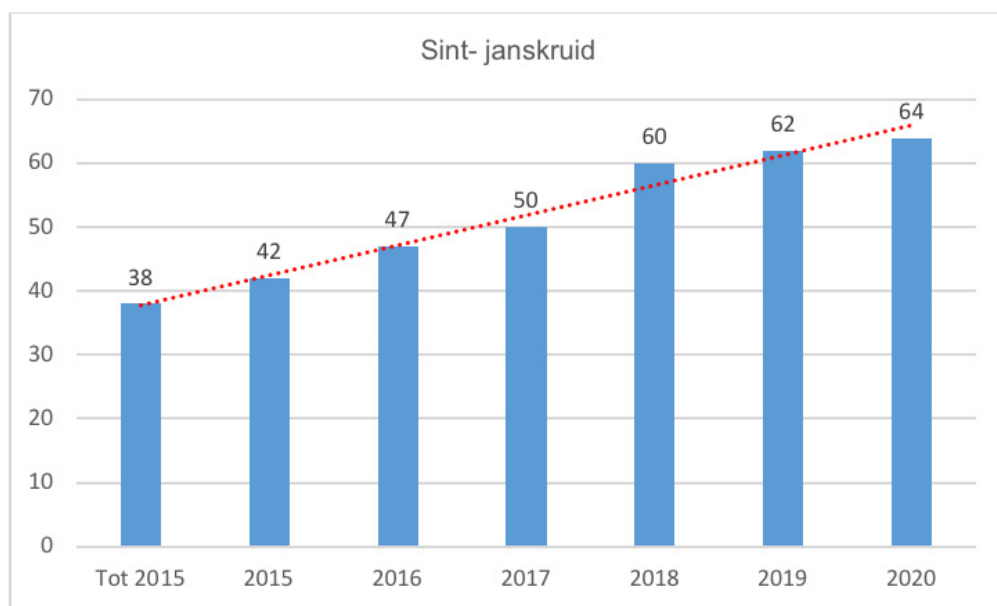
- In 2017 informeerde Lareb de NVWA over de meldingen over Rode gist rijst (11).
- In augustus 2019 is er een update overzicht van de meldingen gemaakt (12).

Publicaties

- In 2020 heeft Lareb samen met Universiteit Maastricht een artikel gepubliceerd in het British Journal of Clinical Pharmacology, een case-series over de gemelde bijwerkingen bij Lareb (13).

Sint-janskruid

Tot en met 2020 heeft Lareb in totaal 64 meldingen van klachten bij het gebruik van Sint-janskruid ontvangen. Het aantal meldingen per jaar over Sint-janskruid is vanaf 2018 afgenomen. In 2019 en 2020 waren er twee meldingen. Mogelijk heeft dit te maken met de media-aandacht en betere voorlichting over de gevaren en mogelijke wisselwerking met reguliere geneesmiddelen. De wisselwerking van Sint-janskruid met bepaalde geneesmiddelen is al langer bekend. Gebruikers van geneesmiddelen waarbij een wisselwerking met producten met Sint-janskruid mogelijk is, worden hiervoor via de bijsluiter van het geneesmiddel gewaarschuwd. Vanaf 2001 is er een bindende afspraak tussen de overheid en de brancheorganisaties van voedingssupplementen dat er een waarschuwingstekst op producten met Sint-janskruid gezet zal worden. Naar aanleiding van Kamervragen (14) heeft ministerie van VWS in 2018 toegezegd deze verplichting wettelijk te gaan regelen. Naar verwachting zal deze aanpassing van de wet in 2021 gereed zijn (15).



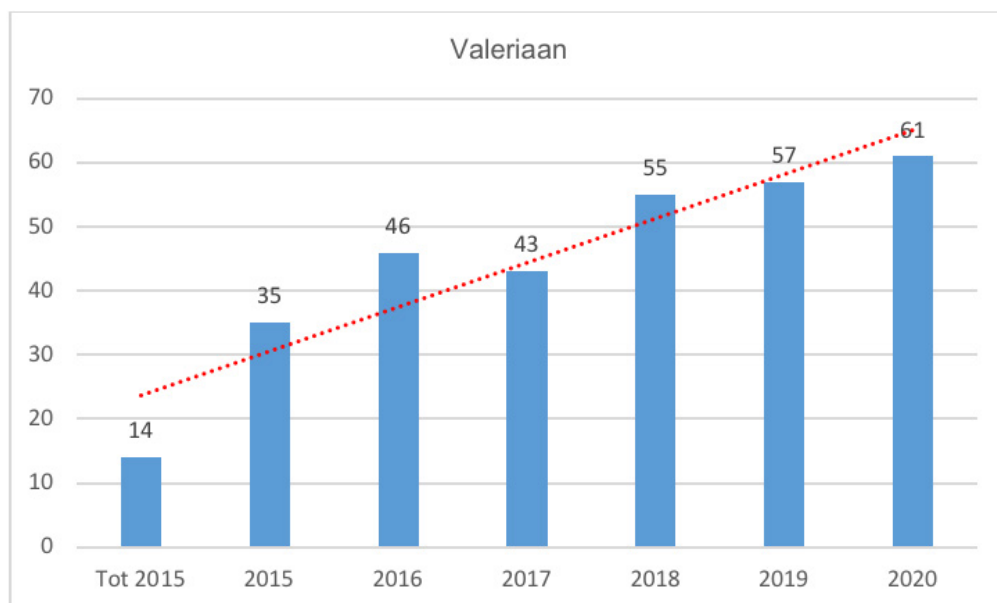
Grafiek 6: Cumulatief aantal meldingen bij Sint-janskruid

Lareb signaleringen

- In 2018 heeft Lareb een overzicht van alle meldingen over Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) gemaakt en gedeeld met het CBG en de NVWA (16).

Valeriaan

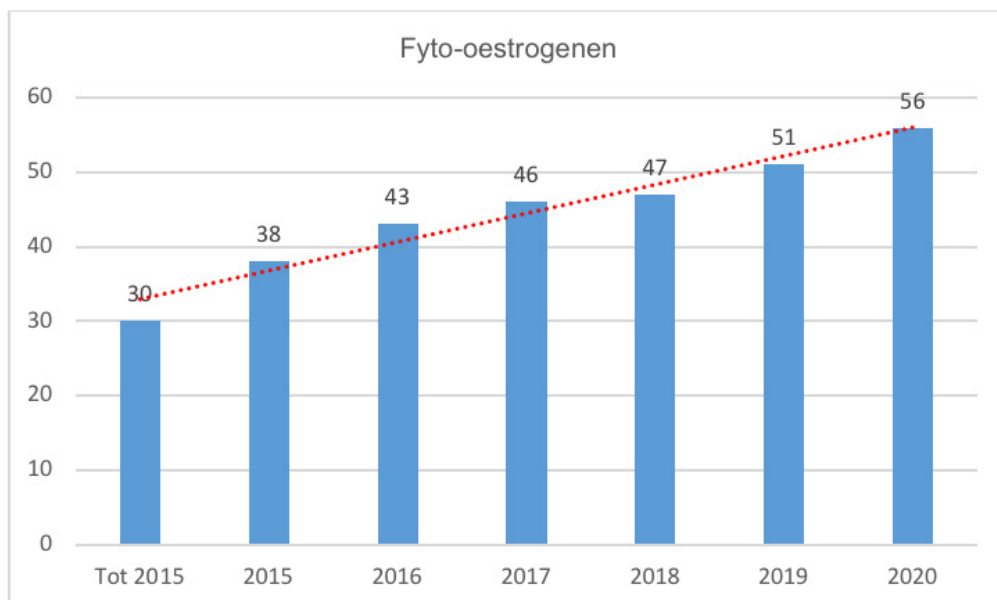
Valeriaan wordt gebruikt bij nervositeit, stress, spanning en slaapstoornissen. Tot en met 2020 heeft Lareb in totaal 61 meldingen van klachten bij het gebruik van valeriaan ontvangen, waarvan vier meldingen in 2020. De meldingen gaven tot nu toe geen aanleiding tot Signaleringen.



Grafiek 7: Cumulatief aantal meldingen bij valeriaan

Fyto-oestrogenen

Tot en met 2020 heeft Lareb in totaal 56 meldingen van klachten bij het gebruik van fyto-oestrogenen ontvangen, waarvan vijf meldingen in 2020. Voedingssupplementen met fyto-oestrogenen worden onder andere ingezet bij de behandeling van overgangsklachten. Deze stoffen worden teruggevonden in een scala aan planten, onder anderen soja (zaad), klaver (bladeren), luzerne (bladeren), hop (bellen), kudzu (bladeren en wortel), zoethout (wortel), vlas (zaad) en venkel (vruchten). Zilverkaars wordt ook gerekend onder de planten met een fyto-oestrogene werking, hoewel het werkingsmechanisme nog niet helemaal duidelijk is. In de literatuur wordt zilverkaars in verband gebracht met de levertoxiciteit (17). Het betreft verschillende preparaten: tweemaal Vitex Agnus castus® en verder eenmaal bij Hop voor her®, Ymea silhuet® en BreastGro®. De gemelde bijwerkingen waren vaginale bloeding, postmenopauzale bloeding met endometriose, polymenorrhoea met depressieve gevoelens, maagklachten en misselijkheid, huidschilfering en suïcidale gedachten. Twee van deze casus zijn hieronder onder de Bijzondere meldingen verder toegelicht.



Grafiek 8: Cumulatief aantal meldingen bij fyto-oestrogenen

Lareb signaleringen:

- in 2015 is een Signalering gedeeld met de NVWA (18) over Hop en soja bevattende fyto-preparaten en postmenopauzale bloedingen.
- In 2017 had Lareb in totaal tien meldingen van de postmenopauzale bloedingen na gebruik van hop en soja bevattende fyto-preparaten ontvangen en heeft deze opgenomen in een update Signalering (19).
- Over de in totaal 51 meldingen van de fyto-oestrogene bevattende preparaten is in november 2019 op verzoek van NVWA een overzicht gemaakt (20).

Publicaties

- In 2012 heeft Lareb in NTVG gepubliceerd over Postmenopauzaal bloedverlies en voedingssupplementen (21).
- Over het hop bevattende preparaat MenoCool® en postmenopauzale bloedingen heeft Lareb in 2015 een artikel gepubliceerd (22).

Overige (groepen) supplementen

Tabex

Tabex® is een geneesmiddel om ontwenningsverschijnselen bij stoppen met roken tegen te gaan. Het kan alleen via internet besteld worden en is in Nederland niet officieel geregistreerd. Onder de naam Asmoken® is het middel wel als geneesmiddel geregistreerd via het CBG (23). De actieve stof in Tabex® is cytisine, een chinolizidine-alkaloïde, dat voorkomt bij planten uit de vlinderbloemenfamilie, zoals in de zaden van de goudenregen. In 2020 heeft Lareb een zevende melding ontvangen van klachten na het gebruik van Tabex®. In de meldingen was er vier keer een psychose beschreven, één keer paniek aanvallen, één keer hallucinatie met braken en in één melding zelfmoordgedachten, wanen, toegenomen angsten en schuldgevoel.

Lareb signaleringen:

- Lareb heeft in 2017 en Signalering over de bijwerkingen van Tabex® geschreven en in 2019 en 2020 is een update van de meldingen gemaakt. Deze Signaleringen zijn gedeeld met de IGJ (24, 25).

Melatonine

In totaal zijn in 2020, negen meldingen ontvangen bij melatonine. Het is niet altijd duidelijk of het melatonine product een geneesmiddel betreft of een product dat onder de Warenwet valt. Van negen meldingen was er zeven keer alleen generiek melatonine vermeld.

In de overzichtstabel in de bijlage zijn alleen generieke melatonine (status niet bekend en melatonine Sleepzz® (warenwet) opgenomen.

Lareb signaleringen:

- Lareb heeft in 2019 een overzicht van alle meldingen op melatonine gemaakt en gedeeld met de NVWA en de IGJ (26).

Cannabis

In 2020 zijn acht meldingen over cannabisproducten ontvangen. In totaal zijn er 61 meldingen over cannabis in de database opgenomen. Uit de meldingen is niet altijd duidelijk welk preparaat precies gebruikt was.

Medicinale cannabis wordt via de apotheek verstrekt. Het is verkrijgbaar op recept onder de naam Bedrobinol®, Bedica®, Bediol®, Bedrocan® en Bedrolite® (27). Deze cannabisproducten vallen onder de Opiumwet (28). CBD-olie zonder tetrahydrocannabinol (THC) valt onder de warenwet. Het THC gehalte moet lager zijn dan 0.05%. Het heeft daarom geen psychoactieve werking (29). Deze CBD-olie wordt gezien als een voedingssupplement en is vrij verkrijgbaar bij drogisterijen. De samenstelling en kwaliteit zijn daarom niet gegarandeerd (27). CBD-olie met meer dan de wettelijk toegestane hoeveelheid THC is in Nederland illegaal, maar is wel via internet verkrijgbaar.

Van de ontvangen meldingen in 2020 betreft het één melding bij supplement CBD capsules Lucovitaal®, en één melding bij een onbekend merk cannabidiol druppels. Overige meldingen betreffen medicinale cannabis producten.

Publicaties

- In 2020 heeft Lareb in het Pharmaceutisch Weekblad een artikel gepubliceerd over cannabis en meldingen bij Lareb (30).

Bijzondere (ernstige) meldingen

Rhodiola en paroxetine

Deze melding van een patiënt betreft een vrouw van 61-70 jaar die werd behandeld voor haar depressie met paroxetine en daarnaast het kruidenpreparaat Rhodiola® gebruikte. De gemelde klachten waren zelfmoordgedachten, beven, en misselijkheid. Er is een mogelijke interactie tussen Rhodiola rosea en paroxetine gemeld. In de literatuur is een casus-beschrijving te vinden van het serotonine-syndroom bij gelijktijdig gebruik (31). Maar de gemelde zelfmoordgedachte past hier niet bij. Mogelijk speelde hier de onderliggende depressie ook een rol.

Iomax

Deze melding van een neuroloog betreft een vrouw van 31-40 jaar. Zij was opgenomen in het ziekenhuis met een subarachoidale bloeding nadat ze afslankpreparaat Iomax® heeft gebruikt. De behandelend neuroloog vermoedde een reversibel vasoconstrictie syndroom. Op Internet zijn diverse waarschuwingen van de mogelijke verontreinigingen gevonden (32-34). Het restant pillen is daarom ter analyse naar het RIVM opgestuurd. Er zijn amfetamine, cafeïne en di(β-phenylisopropyl)amine, een synthesebijproduct, aangetroffen. Een officieel Signaal over dit product is in voorbereiding.

BreastGro

Deze melding van een patiënt betreft een vrouw van 51-60 jaar met vaginale bloedingen en verdikking van endometrium. Ze was al twee jaar postmenopauzaal. Klachten ontstonden nadat ze gedurende vier jaar het kruidenpreparaat BreastGro® heeft gebruikt. Oestrogenen in BreastGro® zijn drie soorten hop, zeven soorten granen (boekweit, haver, mout, gerst, rogge, tarwe, mais) en soja-extract. De vrouw moest belastende gynaecologische onderzoeken ondergaan. Ze is gestopt met de inname en is hersteld. Naast BreastGro® gebruikte deze patiënte ook Promesil original® en Omega 3-6-9 van VitOrtho® en omeprazol en desloratadine. Het is onduidelijk in hoeverre het gebruik van Promesil original® met rode klaver, ook een fyto-oestrogeen, heeft bijgedragen aan het optreden van de bijwerkingen.

Vaginal tightening stick

Deze melding van een gynaecoloog betreft een vrouw van 31-40 jaar die ernstige klachten kreeg na verkeerd gebruik van een "Vagina tightening stick". Er werden ernstige uitwendige en inwendige vaginale chemische brandwonden gemeld, nadat de staaf vier tot vijf uur vaginaal was ingebracht. De staaf was afgebrokkeld en deels opgelost. De vrouw moest in het ziekenhuis behandeld worden. De zogenaamde "Vaginal tightening stick", is een product dat verkocht wordt onder verschillende namen via buitenlandse webshops. De stick zou een vernauwende en reinigende werking op de vaginawand hebben. Het is een staaf met onder andere Chinese kruiden maar de precieze samenstelling is onbekend. Volgens de gebruiksaanwijzing mag de staaf 30 seconden tot maximaal één minuut vaginaal ingebracht worden, gedurende een periode van drie tot vijf dagen. Vrouwen worden onvoldoende gewaarschuwd voor de mogelijke gezondheidsrisico's. Op diverse buitenlandse websites

zijn al waarschuwingen voor dit soort producten geplaatst. Dit heeft ertoe geleid dat het product van sommige websites is verwijderd. Het product is echter nog steeds te koop. Deze melding is besproken met de NVWA en IGJ en heeft geleid tot een waarschuwing op de Lareb-website (35).



3 Beschouwing

Sinds 2015 informeert Bijwerkingencentrum Lareb de NVWA over de ontvangen meldingen van vermoede bijwerkingen van warenwet middelen. Sinds 2015 wordt een jaaroverzicht gemaakt met daarin de bevindingen aangaande de meest gemelde productengroepen, vanaf 2020 wordt het ook een tussentijdse halfjaarlijkse rapportage gemaakt. Ook individuele bijzondere meldingen met de signaalwaarde worden in het overzicht opgenomen.

Vitaminen- In 2020 is het aantal meldingen van vitamine B6 gerelateerde neuropathische pijn opvallend minder dan in de voorgaande jaren. Mogelijk is dit een effect van de wettelijke maximale norm. Aan andere kant valt op dat in de multivitaminen preparaten steeds vaker naast vitaminen en mineralen ook andere ingrediënten worden toegevoegd, zoals co-enzym Q10, animozuren, liponzuur, flavonoïden etc. De toevoeging van kruiden blijkt ook een nieuwe trend. De hoeveelheid en diversiteit van de bestanddelen maakt causaliteitsbeoordeling van de vermoede bijwerkingen steeds moeilijker.

Naar aanleiding van de vijf meldingen van allergische reacties op Multivitamine Bruis® Unipharma, waarvan drie in 2020, is het contact opgenomen met de fabrikant. Die liet in een reactie weten dat ze naar aanleiding van onze berichtgeving op zoek zijn gegaan naar de oorzaken van allergische reacties. Dit heeft geleid tot het vervangen van cyancobalamine door methylcobalamine en verlaging van de hoeveelheden van de overige B vitaminen in hun producten.

Melatonine- In 2020 zijn er ook minder meldingen ontvangen van melatonine supplementen. Dit heeft te maken met de verscherpt toezicht van Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) en de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit waardoor steeds meer fabrikanten hun melatonine producten laten registreren via het CBG. Bij constatering van een overtreding wordt fabrikant vanaf 1 juli 2020 beboet (36).

Midalgan- Het assortiment is uitgebreid met Midalgan met magnesium. Hierop is tot op heden één melding ontvangen. Hoewel het aantal meldingen ten opzichte van de voorgaande jaar kleiner is, blijft de bijzondere aard van de buikklachten opmerkelijk.

Rode gistrijst- Van rode gist rijst zijn in 2020, 31 meldingen ontvangen. De verkoop van rode gist rijst supplementen, met de actieve stof monacoline K, wordt in Europa mogelijk aan banden gelegd. EFSA kan op basis van beschikbare informatie geen hoeveelheid/dosering van monacoline K in voeding vaststellen die veilig zou zijn voor iedereen (37). Er ligt een wetsvoorstel van de Europese Commissie waarmee ze gebruik van monacoline K in voedingsmiddelen, waaronder supplementen, willen gaan verbieden bij een dosering van 3 mg of meer. De statusbepaling per dosering van rode gist rijst wordt momenteel behandeld (38).

Sint-janskruid- De Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit onderzocht in de periode oktober 2018 tot en met februari 2019 47 kruidenpreparaten met Sint-janskruid op de aanwezigheid van pyrrolizidinealkaloïden. De NVWA monitorde in dit onderzoek ook op de (nog niet verplichte) aanwezigheid van een waarschuwing op het etiket voor interactie met geneesmiddelen

Op 93% van de onderzochte etiketten van Sint-janskruidproducten stond hiervoor een waarschuwing. Daarnaast heeft het RIVM in opdracht van de NVWA in 2015 een rapport over de interacties tussen kruiden (waaronder Sint-janskruid) en geneesmiddelen gepubliceerd. Informatie hierover is op de website van de NVWA en het RIVM te vinden (39).

Fyto-oestrogenen- In twee van de vijf ontvangen meldingen in 2020 zit zilverkaars: Ymea silhuet® en in Davitamon compleet vrouw overgang®. Toevoeging van kruiden in een multivitaminen preparaat wordt steeds vaker gezien. De toegankelijkheid van de informatie over de productsamenstelling wordt daarom steeds belangrijker. De NVWA heeft in 2020 een onderzoek naar de veiligheid van zilverkaars uitgevoerd. Er wordt aan de Minister van VWS geadviseerd om eisen te stellen aan het productieproces en de grondstoffen en ingrediënten die worden gebruikt voor kruidenpreparaten met zilverkaars. Ook wordt geadviseerd om zilverkaarsproducten etiketteren en voorzien van waarschuwingen voor overdosering bij gebruik, met name door hoog risicogroepen (40).

Tabex- Hoewel dit product niet via de Nederlandse verkoopkanalen verkrijgbaar is maar via de buitenlandse webshops, is het ter informatie opgenomen in dit overzicht.

Lareb zet zich in voor betere veiligheidsbewaking van dit soort producten. Het is belangrijk dat consumenten de mogelijke bijwerkingen van gezondheidsproducten erkennen en dat ze deze ook melden. Daarom deelt Lareb alle geïdentificeerde risico's met de NVWA en waar nodig ook andere partijen (IGJ, NVIC, CBG, CBD). Goede onderlinge samenwerking en communicatie zijn van cruciaal belang. In 2020 zijn goede vervolgafspraken gemaakt hierover tussen Lareb en NVWA.

Referenties

1. Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit NVWA. <https://www.nvwa.nl/nieuws-en-media/nieuws/2016/12/16/nvwa-stel-maximum-aan-hoeveelheid-vitamine-b6-in-voedings-supplementen>
2. Bijwerkingencentrum Lareb. Signals_2014_ Pyridoxine in (multi)vitamine preparaten en neuropathie https://www.lareb.nl/media/2991/pyridoxine-in-multivitaminepreparaten-en-neuropathie-_overzicht.pdf
3. Bijwerkingencentrum Lareb. Signals_2016_ Vitamine B6 in (multi)vitamine preparaten en neuropathie – update https://databankws.lareb.nl/Downloads/Signals_2016_Pyridoxine_neuropathie_update.pdf
4. van Hunsel F, van de Koppel S, van Puijenbroek E, Kant A. Vitamin B(6) in Health Supplements and Neuropathy: Case Series Assessment of Spontaneously Reported Cases. Drug Saf. 2018;41(9):859-69.
5. Vrolijk M, Hageman G, van de Koppel S, van Hunsel F, Bast A. Inter-individual differences in pharmacokinetics of vitamin B6: A possible explanation of different sensitivity to its neuropathic effects. PharmaNutrition. 2020;12(June).
6. Bijwerkingencentrum Lareb. Signals_2016_ Meldingen op Midalgan warm® en Midalgan extra warm®. https://www.lareb.nl/media/smubs5u3/signals_2016_overzicht-meldingen-op-midalgan-warm-en-extra-warm.pdf
7. Bijwerkingencentrum Lareb. Signals_2017_ Midalgan warm® en Midalgan extra warm® en buikpijn. https://www.lareb.nl/media/nszeaava/signals_2017_midalgan_buikpijn.pdf
8. Bijwerkingencentrum Lareb. Signals_2018_Verwarrende informatie rondom gebruik Midalgan tijdens zwangerschap, verzonden naar de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit NVWA.
9. Bijwerkingencentrum Lareb. Overview_2019_Midalgan warm en extra warm en risico's, verzonden naar de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit NVWA 26-02-2019.
10. Bijwerkingencentrum Lareb. Signals_2020_Overview_Midalgan warm en extra warm en risico's.
11. Bijwerkingencentrum Lareb. Signals_2017_ Red yeast rice – an overview of the reported ADRs. https://www.lareb.nl/media/3078/signals_2017_rode-gistrijstoverviewadr.pdf.
12. Bijwerkingencentrum Lareb. Signals_2019_ Red yeast rice – an update overview of the reported ADRs. https://www.lareb.nl/media/iiiie12jp/signals_2019_rode-gistrijst_nvwa-update.pdf

13. Vrolijk MF, van de Koppel S, van Hunsel F. Red yeast rice (*Monascus purpureus*) supplements: Case series assessment of spontaneously reported cases to The Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. *Br J Clin Pharmacol*. 2020.
14. Overheid.nl; Kamervragen (Aanhangsel) 2017-2018, nr 1155. <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/ah-tk-20172018-1155.html>.
15. Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit NVWA. Factsheet plantengifstoffen in sint-janskruid - NVWA. www.nvwa.nl › supplementen-en-preparaten › publicaties. <https://www.nvwa.nl/>
16. Bijwerkingencentrum Lareb. Signals_2018_Overview Hypericum perforatum.
17. Teschke R. Black cohosh and suspected hepatotoxicity: inconsistencies, confounding variables, and prospective use of a diagnostic causality algorithm. A critical review. *Menopause*. 2010;17(2):426-40.
18. Bijwerkingencentrum Lareb. Signals_2015_ Hop en soja bevattende fyto-preparaten en postmenopauzale bloedingen. <https://www.lareb.nl/news/postmenopauzale-bloedingen-bij-hop-en-soja-bevattende-kruidenpreparaten-voor-overgangsklachten>
19. Bijwerkingencentrum Lareb. Signalering_2017_ Post-Menopausal Vaginal Hemorrhage Related to the Use of Hop-Containing Phytotherapeutic Products MenoCool® and Meno-hop®. https://www.lareb.nl/media/cvxafldi/signals_2017_post-menopausal-vaginal-hemorrhage_menocool-menohop_doc.pdf
20. Bijwerkingencentrum Lareb. Signals_2019_ Herbal preparations with phytoestrogens- overview of the adverse drug reactions. https://www.lareb.nl/media/glo15oix/signals_2019_overview_herbal-supplements-with-phytoestrogens.pdf#/media?mculture=nl-NL#/media/media/edit/1337?mculture=nl-NL
21. van Hunsel F, Kampschöer P. Postmenopauzaal bloedverlies en voedingssupplementen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012;156.
22. van Hunsel F, van de Koppel S, van Puijenbroek E. Post-Menopausal Vaginal Hemorrhage Related to the Use of a Hop-Containing Phytotherapeutic Product,. *Drug saf-Case Rep*. 2015;2(14).
23. Product informatie Asmoken. https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h118544_smpc.pdf.
24. Bijwerkingencentrum Lareb. Signals_2019_ psychosis_update 2019. https://www.lareb.nl/media/rjdkmmm5/signals_2019_tabex_psychosis_update.pdf.
25. Bijwerkingencentrum Lareb. Signals_2020_tabex_o2pdf. 2020. https://www.lareb.nl/media/xr3df1x3/signals_2020_tabex_update_o2.pdf.

26. Bijwerkingencentrum Lareb. Signals_2019_ Overview of reports on adverse drug reactions of melatonin. https://databankws.lareb.nl/Downloads/Signals_2020_Overview_melatonine.pdf
27. NHG standaard. https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/final_nhg-standpunt_cannabis.pdf
28. Bureau voor Medicinale cannabis. <https://www.cannabisbureau.nl/patienteninformatie>
29. NPN. <https://www.npninfo.nl/2017/10/CBD-olie-veiligheid-en-gebruik>.
30. van de Koppel S, Ekhardt C. Alertheid op bijwerkingen cannabis blijft geboden. Pharmaceutisch Weekblad 2020(03-04-2020).
31. Maniscalco I, Toffol E, Giupponi G, Conca A. [The interaction of Rhodiola rosea and antidepressants. A case report]. Neuropsychiatr. 2015;29(1):36-8.
32. Iomax het verboden afslankpilletje. <https://mens-en-gezondheid.infonu.nl/dieet/132166-iomax-het-verboden-afslankpilletje.html>
33. Iomax pillen verboden vanwege speed. <https://www.fitsociety.nl/voedingssupplementen/iomax-pillen-verboden-vanwege-speed/>
34. Roelen CC, van Riel A, de Vries I. Serious health problems after use of a dietary supplement for weight-loss and sports enhancement. Clin Toxicol (Phila). 2014;52(1):78-9.
35. Bijwerkingencentrum Lareb. Ernstige brandwonden na Vagina vernauwingsstaaf. <https://www.lareb.nl/news/ernstige-brandwonden-na-vagina-vernauwingsstaaf>
36. Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd IGJ. Aankondigingsbrief. <https://www.igj.nl/publicaties/brieven/2020/01/28/aankondigingsbrief-melatonine>
37. EFSA. Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice. EFSA Journal 2018;16(8):5368. 2018:www.efsa.europa.eu/efsajournal.
38. Dossier rode gist rijst (artikel 8): eu commissie wil dosis beperken tot 3 mg. <https://be-sup.be/index.php/nl/nieuwsbrief/dossier-rode-gist-rijst-artikel-8-eu-commissie-wil-dosis-beperken-tot-3-mg-meerderheid>.
39. Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit NVWA. Risico's gelijktijdig gebruik van kruidenpreparaten met geneesmiddelen. p. <https://www.nvwa.nl/onderwerpen/voedingssupplementen-en-kruidenpreparaten/risico-s-gelijktijdig-gebruik-van-kruidenpreparaten-met-geneesmiddelen>.
40. Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit NVWA-BuRo. Voedingssupplementen met zilverkaars zijn ongeschikt voor risicogroepen. 2020. <https://www.nvwa.nl/nieuws-en-media/nieuws/2020/07/10/nvwa-buro-voedingssupplementen-met-zilverkaars-zijn-ongeschikt-voor-risicogroepen>

Bijlage

Overzicht meldingen ontvangen in 2020

	Product	Bijzonderheden samenstelling	Gemelde bijwerking (in MedDRA termen)
Rode gist rijst			
1	Rode gist rijst		myalgia
2	Rode gist rijst		vomiting, myalgia, arthralgia, stomach ache
3	Rode gist rijst		diarrhoea
4	Rode gist rijst Kruidvat		GIT disorder after substitution
5	Rode gist rijst		myalgia of lower extremities
6	Rode gist rijst		heart rate increased
7	Rode gist rijst		myalgia, after substitution
8	Rode gist rijst	5 mg monacoline K	stomach discomfort, nausea
9	Rode gist rijst		arthralgia
10	Rode gist rijst	10 mg monacoline K	muscle weakness
11	Rode gist rijst Lucovitaal	10 mg monacoline	myalgia, dizziness, gastro intestinal disorder nos, fatigue, nausea
12	Rode gist rijst		renal impairment
13*	Rode gist rijst vloeibaar Sanyo Care cardio	Per capsule Lovastatine 12,37mg Berberine 157,45mg	hepatitis
14	Rode gist rijst		gastrointestinal discomfort
15	Rode gist rijst Lucovitaal		blood pressure low, dizziness postural
16	Rode gist rijst	monacolineK	cough
17	Armolidip plus	monacoline K, coenzym Q10, vitamine B11, berberine, polycosanol, astaxanthine	night sweets
18	Rode gist rijst		abdominal pain
19	Rode gist rijst		insomnia
20	Rode gist rijst Lucovitaal		diarrhoea, intestinal cramps
21	Rode gist rijst		arrhythmia, kidney pain, memory impaired, fatigue, back pain, knee pain
22	Rode gist rijst met Q10 Hema	MonacolineK en Q10	pyrosis, nausea, myalgia, feeling hot, abdominal pain
23	Rode gist rijst & 50 mg Q10 capsules Golden Naturals	rode gist rijst extract, co-enzym Q10, bioperine	hypersensitivity
24	Rode gist rijst		muscle weakness
25	Rode gist rijst		pruritus
26	Rode gist rijst		myalgia, muscle spasms
27	Rode gist rijst Lucovitaal		general physical condition decreased, fatigue, gastrointestinal discomfort, tinnitus

	Product	Bijzonderheden samenstelling	Gemelde bijwerking (in MedDRA termen)
28	Rode gist rijst Lucovitaal		general physical condition decreased, fatigue, gastrointestinal discomfort, tinnitus, muscle weakness lower limb
29	Rode gist rijst		tinnitus
30	Rode gist rijst		arthralgia
31	Rode gist rijst		stomach discomfort
Vitaminen			
1	Formula VM 2000 Solgar	5mg B6	paresthesia feet/hand
2	Multivitaminen met B6	1,4mg B6	tingling tongue
3	Orthica B12-1000 SR tablet		blister of soles
4	B6 25 Coenzym Orthica	25 mg pyridoxaal-5-fosfaat = 17 mg B6	muscle spasm, myalgia
5	B 12 Combi met folaat Vitakruid		acne
6	Multivitaminen Bruiis unipharma		erythema facial
7	Huid, haar, nagels supplement Kruidvat	5,6mg B6	paraesthesia, fatigue, pain
8	Vitamine B12 Lamberts		hyperhidrosis
9	niacin, orthica hair, skin and nail care		Allergic reaction
10	Super haar formule Holland&Barrett	21mg B6	fingers stiffness, pain in fingers, hands weakness
11	Magnesium L-tryptofaan en B6 Leefvitaal	1,5 B6, 25mg L-tryptofaan en 400mg Mg	musculoskeletal pain
12	Multi totaal Hema	2,1mg vit B6	tremor, loss of strength arms and legs
13	220 pyridoxaal fosfaat AOV	31,5mg P5P= 20mg B6	nausea, headache, paraesthesia
14	Elke dag platinum Vitals	Mineralen, vitaminen, cholinebitartraat, taurine, acetyl-L-carnitine, alfaliponzuur, luteïne, co-enzym Q10, meso-zeaxanthine, citrusbioflavonoïdencomplex, gemengde tocoferolen, Dunaliella salina, zeaxanthine, pyrroloquinoline quinon	arthralgia, myalgia
15	Vitamine D druppels Kruidvat	vit D	abdominal cramps, regurgitation of food
16	Vitamine B12 Lamberts	B12	arthralgia, headache
17	pyridoxaal fosfaat		unilateral weakness of limbs, cramp, paraesthesia , neuropathic pain, spasms
18	Multi zwangerschap ABC plus Holland&Barrett	2mg pyridoxine	exacerbation MS
19	Haar, huid en nagels Lucovitaal	16,6 pyridoxine	palpitations, nausea
20	Vitamine D Kruidvat	D3	insomnia
21	Davitamon compleet vrouw overgang= FemFit overgang Davitamon	o.a Cimicifuga racemo	nausea, decreased appetite
22	Multivitamine bruiis Unipharma		abdominal pain, hot flush

	Product	Bijzonderheden samenstelling	Gemelde bijwerking (in MedDRA termen)
23	Multi A-Z compleet Kruidvat		blood sugar level fluctuation
24	Magnesium Lucovitaal		dizziness
Warmtesmeermiddelen waaronder Midalgan			
1	Midalgan warm		erythema, burning sensation
2	Midalgan extra warm		palpitations, bullae
3	Midalgan warm		erythema, skin swelling
4	Midalgan extra warm		nausea, abdominal pain, dizziness
5	Midalgan warm		urticaria, dyspnoe, asthenia, dizziness
6	Midalgan warm		burning skin, erythema
7	Midalgan		abdominal pain, presyncope
8	Spiroflor warm VSM		vesicular rash
9	Spierbalsem hyrofile creme Kruidvat		erythema, skin irritation (itch)
10	Spiroflor SRI spier en gewrichtscreme VSM	Symphytum officinale Rhus toxicodendron Ledum palustre.	allergic skin reaction
11	Spiroflor warm VSM	Bellis perennis triethanolamine, Arnica montana, Spiraea ulmaria, methyl nicotinate	erythema, blisters
12	Midalgan		abdominal pain
13	Midalgan		burning skin and erythema
14	Midalgan extra warm		abdominal pain, application site erythema
15	Midalgan		maternal exposure during pregnancy, third trimester, nausea, dyspnoea, malaise
16	Midalgan		abdominal pain, vomiting, pruritus, swelling
17	Midalgan extra warm + magnesium		dyspnoea
18	Spierbalsem hydrofile creme Kruidvat	methylnicotinaat glycolsalicylaat	pplication site pruritus, application site erythema, application site warmth
Fyto-oestrogenen			
1	Hop for her	Humulus lupulus , Glycine max	vaginal bleeding
2	Ymea silhuet	Prunus cerasusextract, Capsicum annumextract, Cimicifuga racemosa-extract, mineralen, vitamines,	stomach discomfort
3	Vitex Agnus castus Bonusan	Vitex agnus castus	depressed mood, polymenorrhoea
4	Vitex agnus castus Bonusan	(monnikspeper) extract, gestandaardiseerd op minimaal 0,5% agnusiden en minimaal 0,4% aucubine 225 mg	suicidal ideation, skin desquamation, nausea, weight increased, anxiety, vomiting, depressed mood, appetite decreased
5	BrestGRO		postmenopausal bleeding, endometriosis
Melatonine			
1	Melatonine 0,5mg Sleepz	0,5mg melatonine	insomnia
2	Melatonine 2mg Lucovitaal		nausea, vomiting, abdominal pain, substitution

	Product	Bijzonderheden samenstelling	Gemelde bijwerking (in MedDRA termen)
3	Melatonine 1mg Eazzysleep		dry eyes
4	Melatonine 5mg		accomodation disorder , unilateral pupillary disorder
5	Melatonine en levothyroxine	Magistrale bereiding	hyperthyroidism symptoms: increased core body temperature hot and dry exhaled breath, looking feverish, sweating, unrest, near fainting ,feeling bad
6	Melatonine 5 mg		somnolence, feeling abnormal
7	Melatonine Sleepzz	3mg melatonine	manic state, confusion, anxiety, fatigue
8	Melatonine	0,1mg melatonine per tablet	headache, nightmare
9	Melatonin	5mg	itchy rash, dizziness, flatulence, nausea, hot flushes, weight gain
Valeriaan			
1	Valdispert rust extra sterk		writing impaired, attention impaired, blood pressure increased, arrhythmia, depressed mood, incontinence, numbness in leg, fatigue
2	Valeriaan		headache, dizziness
3	Valeriaan/hop tabletten en omeprazol	valeriaan extract en hop extract	therapeutic respons decreased of omeprazole
4	Valeriaan 250 mg		diarrhea
Cannabis			
1	CBD olie 5% Clinical cannabis care	5% cannabidiol	weight decreased
2	Cannabidiol/dronabinol		constipation
3	cannabidiol/dronabinol druppels sublin 50/100mg/ml		palpitations
4	CBD capsuled Lucovitaal	5mg cannabidiol	palpitations, dyspnoea
5	CBD 2%/THC 1,3% olie		palpitations, hypertension
6	Cannabidiol/dronabinol 20/13 druppels - Clinical Cannabis Care		tachycardia, hyperhidrosis
7	CBD/THC Clinical Cannabis Care 2%/1,3%		abdominal cramps, blood pressure high, palpitations, after drug substitution
8	CBD/THC(Clinical Cannabis Care) 2%/1,3%		bloody stool, stomach pain, gastrointestinal discomfort
Sint-Janskruid			
1	Sint-Janskruid		suicidal behaviour
2	Sintjanskruid Arkocaps		micturition urgency, lower abdominal pressure sensation
Perio aid			
1	Perio aid	0,12% chloorhexidine	uvulitis
2	Perio-aid	chloorhexidine	local swelling
3	Perio-aid	chloorhexidine	salivary gland swelling
4	Perio-aid	chloorhexidine	ageusia, loss of tongue sensation

	Product	Bijzonderheden samenstelling	Gemelde bijwerking (in MedDRA termen)
5	Perio-aid	chloorhexidine	sialadenitis
6	Perio-aid	chloorhexidine	salivary gland inflammation, taste disorder
7	Perio-aid	chloorhexidine	tongue black
8	Perio-aid	chloorhexidine	salivary gland enlargement
9	Perio-aid	chloorhexidine	eye discomfort, headache, malaise
Tabex			
1	Tabex	cytisine	panic attacks
2	Tabex	cytisine	psychosis, facial paresis, hemiparesis leg, arm
3	Tabex	cytisine 1,5mg	hallucination
Overige producten			
*	Iomax	amfetamine en cafeïne in sterke aanwezigheid van di(β-phenylisopropyl)amine*	subarachnoid haemorrhage
	Zuur base in balance druppels Lucovitaal		pyrexia, dizziness, diplopia, feeling cold
	Curcumin full spectrum		abdominal discomfort, loss of energy
	Cocculine Boiron	Cocculus indicus 4CH Nux vomica 4CH Petroleum 4CH	poor vision, gastric acid increased
	Chamodent tandgel VSM	Malva silvestris, xylitol, panthenol	lip swelling
	Hair GRO shampoo	Trigonella foenum graecum, Trifolium pratense flos extract	hair discoloration (from white to gray-black)
	Deet Care plus	deet	application site erythema and burning
	Rhodiola en Paroxetine	Rhodiola 500mg	suspect drug interaction (serotonine syndrome) suicidal ideation, shaking, nausea
	Cholesterol Arterin	Citrus x limon (L.) Osbeck Plantensterolen 120 mg (12.24 g/100g) Cynara scolymus Vitamine C	nausea, vomiting, gastrointestinal bleeding, muscle cramps
	zilvernitraat	AgNO ₃	face oedema (allergic reaction)
	Biocondil Trenker	glucosamine Chondroitinesulfaat Vitamine C	malaise, dizziness, hyperventilation, palpitations, blood pressure high
	tea tree olie		nail disorder
	Ferula Kalknagel olie Aromed	Lavendel olie, Olijf olie, Tea tree olie, Wilde Marjolein	allergic reaction, chemical burns
	Sensitive tandpasta Zendium		migraine
	Spiroflor SRI spier en gewrichtscreme VSM		allergic skin reaction

	Product	Bijzonderheden samenstelling	Gemelde bijwerking (in MedDRA termen)
	Spiroflor VSM	Symphytum officinale Rhus toxicodendron Ledum palustre hamamelidis avocado-olie pijnboomolie en triethanolamine	erythema, pruritus, skin exfoliation
	Arnik		migraine
	Quercetine		polymyalgia
	Saffran formule golden naturalis	Crocus sativus Lepidium meyenii Centella asiatica Lavandula angustifolia L-tyrosine, L-glutamine, L-leucine Thiamine/vit. B1 Vitamine B6 (pyridoxal-5'-fosfaat Vitamine B12 (methylcobalamine) Vitamine D3 (cholecalciferol Piper nigrum L. extract Capsicum annuum	neuropathy peripheral
	Disolat lactase		vomiting, diarrhoea, hyperhidrosis, body temperature decreased, chills
	L-lysine		renal stones, flank pain
	Professional Callus Softener Voet- spray Footlogix	ureum	application site burning

*Samenstelling gebaseerd op Analyse RIVM



bijwerkingen
centrumlareb

Goudsbloemvallei 7

5237 MH 's-Hertogenbosch

Tel. 073 646 97 00

Fax 073 642 61 36

info@lareb.nl

www.lareb.nl