



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 May 2015  
EMA/PRAC/356841/2015  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

## PRAC-aanbevelingen met betrekking tot signalen voor bijwerking van productinformatie

Vastgesteld tijdens de PRAC-bijeenkomst van 4-7 mei 2015

### 1. Fingolimod – Progressieve multifocale leuko- encefalopathie (PML) (EPITT-nr. 18241)

Na beoordeling van het beschikbare bewijs, inclusief door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (MAH) ingediende gegevens, en gezien het feit dat progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) een complexe ziekte is waarbij het lang kan duren voordat deze klinisch symptomatisch wordt, is het PRAC overeengekomen dat aanpassing van de productinformatie noodzakelijk is. Daarom moet de MAH van fingolimod binnen twee maanden een aanvraag tot wijziging indienen om de productinformatie zoals hieronder beschreven (nieuwe tekst onderstreept) aan te passen en om PML in het RMP op te nemen als een belangrijk vastgesteld risico (onder het risico op infecties). De informatiegids voor artsen dient met dit risico te worden bijgewerkt en ook dient PML in toekomstige PSUR's nauwlettend te worden gemonitord.

Het PRAC kwam overeen een wetenschappelijke adviesgroep (SAG) om advies te vragen met betrekking tot de risicofactoren en de controle (bijv. MRI, JCV-status, CD4+/CD8+-verhouding) van de met fingolimod behandelde patiënten, om te adviseren over mogelijkheden om de prognose van vroegtijdig gediagnosticeerde patiënten te verbeteren, en om patiënten met risico op het ontwikkelen van PML te identificeren.

#### Samenvatting van de productkenmerken (SPC):

Rubriek 4.4 – Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Infecties

[...]

Sinds de vergunning voor het in de handel brengen werd verleend, is bij behandeling met fingolimod melding gemaakt van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) (zie rubriek 4.8). PML is een door het John-Cunningham-virus (JCV) veroorzaakte opportunistische infectie die fataal kan zijn of kan resulteren in ernstige invaliditeit. Tijdens standaard-MRI dienen artsen te letten op laesies die kunnen duiden op PML. Indien PML wordt vermoed, dient de behandeling met fingolimod te worden stopgezet.



Rubriek 4.8 – Bijwerkingen

Infecties en parasitaire aandoeningen

Frequentie 'niet bekend': Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

**Bijsluiter:**

Rubriek 4: Mogelijke bijwerkingen

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn of worden

[...]

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Risico op een zeldzame herseninfectie met de naam progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). De symptomen van PML kunnen vergelijkbaar zijn met die van een MS-relaps. Mogelijke symptomen zijn nieuwe of verergerende zwakte aan één zijde van het lichaam: onhandigheid, veranderingen in gezichtsvermogen, spraak, denken of geheugen; of verwardheid of persoonlijkheidsveranderingen die langer dan enkele dagen aanhouden.

## **2. Latanoprost (Xalatan) – Toegenomen melding van oogandoeningen, met name van oogirritatie, na verandering van formulering (EPI TT-nr. 18068)**

Na beoordeling van het beschikbare bewijs van spontane meldingen, EudraVigilance en de literatuur is het PRAC van oordeel dat patiënten die Xalatan krijgen dienen te worden gewaarschuwd met betrekking tot het belang van het raadplegen van een arts als zij overmatige oogirritatie ondervinden. Daarom moet de MAH van Xalatan (latanoprost) binnen twee maanden een aanvraag tot wijziging indienen om de bijsluiter aan te passen zoals hieronder beschreven (nieuwe tekst onderstreept).

Rubriek 4:

- Oogirritatie (een branderig, korrelig, jeukend, stekend gevoel of het gevoel dat er iets in het oog zit).

Als u oogirritatie ondervindt die ernstig genoeg is om uw ogen overmatig te laten tranen of om u te laten overwegen met dit geneesmiddel te stoppen, praat dan zo snel mogelijk (binnen een week) met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Mogelijk moet uw behandeling worden herzien om te verzekeren dat u passende behandeling voor uw aandoening blijft krijgen.

Verder dient de MAH gevallen van oogirritatie te blijven monitoren en in de volgende PSUR bijgewerkte gegevens te presenteren. Er dient een gerichte vragenlijst te worden geïmplementeerd om de via toekomstige gevallen verkregen informatie te optimaliseren.

## **3. Leflunomide – Colitis (EPI TT-nr. 18189)**

Na beoordeling van het beschikbare bewijs van klinische studies (waarbij colitis in 1% tot <3% in de behandelingsarm werd gemeld), van spontane gevallen waaronder gemelde gevallen van het verdwijnen van symptomen na discontinuering/staken van de behandeling (positieve de-challenge) en het

opnieuw optreden van symptomen na hervatting van de behandeling (positieve re-challenge), alsmede ondersteunende meldingen in de literatuur, is het PRAC overeengekomen dat de MAH('s) van leflunomide-bevattende producten binnen twee maanden een aanvraag tot wijziging van de productinformatie moet(en) indienen zoals hieronder beschreven (nieuwe tekst onderstreept).

**SPC:**

Paragraaf 4.4 – Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:

Bij met leflunomide behandelde patiënten is melding gemaakt van colitis, waaronder microscopische colitis. Bij met leflunomide behandelde patiënten die zich met onverklaarde chronische diarree presenteren, dienen passende diagnostische procedures te worden uitgevoerd.

Rubriek 4.8 – Bijwerkingen:

Maagdarmstelselaandoeningen

Frequentie 'vaak': Colitis waaronder microscopische colitis zoals lymfocyttaire colitis, collageneuze colitis.

**Bijsluiter:**

Rubriek 2: Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Vertel het aan uw arts als u onverklaarde chronische diarree hebt. Uw arts kan besluiten aanvullende tests uit te voeren om de oorzaak vast te stellen.

Rubriek 4: Mogelijke bijwerkingen

Frequentie 'vaak': colitis

## **4. Natalizumab – Anemie (EPITT- nr. 18137)**

Na beoordeling van de door de MAH voorgelegde gegevens, alsmede van het bewijs van EudraVigilance-meldingen en de literatuur, is het PRAC overeengekomen dat de MAH van Tysabri binnen zestig dagen een aanvraag tot wijziging moet indienen om 'anemie' en 'hemolytische anemie' aan paragraaf 4.8 van de SPC toe te voegen en om de bijsluiter dienovereenkomstig aan te passen. De frequentie kan worden berekend op basis van de frequentie van anemie en hemolytische anemie in studies.