



1 October 2018¹
EMA/PRAC/621112/2018 Corr²
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nieuwe tekst voor de productinformatie – Uittreksels uit de PRAC-aanbevelingen met betrekking tot signalen

Vastgesteld tijdens de PRAC-bijeenkomst van 3-6 september 2018

De tekst van de productinformatie in dit document is afkomstig van het document genaamd 'PRAC-aanbevelingen met betrekking tot signalen' dat de volledige tekst van de PRAC-aanbevelingen voor aanpassing van de productinformatie alsook enkele algemene richtsnoeren over het omgaan met signalen bevat. Het document vindt u [hier](#) (alleen in het Engels).

Nieuwe tekst die aan de productinformatie dient te worden toegevoegd, is onderstreept. Huidige tekst die dient te worden geschrapt, is ~~doorgehaald~~.

1. Alemtuzumab – Infectie met cytomegalovirus (EPITT-nr. 19193)

Samenvatting van de productkenmerken

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Infecties

[...]

Er zijn infecties met cytomegalovirus (CMV) gemeld bij patiënten die met LEMTRADA werden behandeld waaronder gevallen van reactivering van CMV infectie. De meeste gevallen deden zich voor binnen twee maanden na toediening van alemtuzumab. Vóór de start van de behandeling met alemtuzumab dient een beoordeling van de immune serostatus te worden overwogen, in overeenstemming met lokale richtlijnen.

4.8. Bijwerkingen

Tabel 1

Infecties en parasitaire aandoeningen: infectie met cytomegalovirus - frequentie 'soms'

¹ Intended publication date. The actual publication date can be checked on the webpage dedicated to [PRAC recommendations on safety signals](#).

² The Dutch translation of the hydrochlorothiazide product information was amended on 9 October (see page 5).



Bijsluiter

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?

Infecties

[...]

Er zijn infecties met een virus genaamd **cytomegalovirus** gemeld bij patiënten die met LEMTRADA werden behandeld. De meeste gevallen deden zich voor binnen twee maanden na toediening van alemtuzumab. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u symptomen van infectie krijgt zoals koorts of opgezwollen lymfeklieren.

4. Mogelijke bijwerkingen

Soms (kan bij maximaal 1 op 100 personen voorkomen)

Infecties: [...], infectie met cytomegalovirus

2. Dimethylfumaraat (Tecfidera) – Immune trombocytopenische purpura en trombocytopenie (EPITT-nr. 19192)

Samenvatting van de productkenmerken

4.8. Bijwerkingen

Tabel met de lijst van bijwerkingen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Frequentie 'soms': Trombocytopenie

Bijsluiter

4. Mogelijke bijwerkingen

Soms optredende bijwerkingen

Deze kunnen bij maximaal 1 op 100 personen voorkomen:

- daling van het aantal bloedplaatjes

3. Duloxetine – Interstitiële longziekte (EPITT-nr. 19175)

Samenvatting van de productkenmerken

4.8. Bijwerkingen

Tabel met de lijst van bijwerkingen

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Frequentie 'zelden': Interstitiële longziekte^X

^XGeschatte frequentie op basis van placebogecontroleerde klinische proeven

en

Frequentie 'zelden': Eosinofiele pneumonie^Y

^YGeschatte frequentie van bijwerkingen die na het in de handel brengen zijn gemeld; niet waargenomen in placebogecontroleerde klinische proeven.

Bijsluiter

4. Mogelijke bijwerkingen

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 op 1000 personen voorkomen)

[...]

Hoesten, piepende ademhaling en kortademigheid die gepaard kunnen gaan met een hoge temperatuur

4. Fluoroquinolonen voor systemisch gebruik en gebruik via inhalatie³ – Aorta aneurysma en dissectie (EPITT-nr. 18651)

Samenvatting van de productkenmerken

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In epidemiologische studies wordt melding gemaakt van een verhoogd risico op aorta-aneurysma en aorta dissectie na inname van fluoroquinolonen, met name bij de oudere populatie.

Fluoroquinolonen mogen alleen worden gebruikt na een zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's en na afweging van andere therapeutische opties bij patiënten met een positieve familiale voorgeschiedenis van aneurysma of bij patiënten bij wie een reeds bestaand(e) aorta aneurysma en/of aorta dissectie zijn/is vastgesteld of bij aanwezigheid van andere risicofactoren of predisponerende aandoeningen voor aorta-aneurysma en aorta dissectie (bijvoorbeeld Marfansyndroom, vasculair Ehlers-Danlossyndroom, Takayasu-arteritis, reuzencelarteritis, ziekte van Behçet, hypertensie, bekende atherosclerose).

Patiënten dienen erop te worden gewezen dat ze in geval van plotselinge buik- borst- of rugpijn onmiddellijk een arts op een afdeling Spoedeisende hulp moeten raadplegen.

³ Ciprofloxacin; flumequine; levofloxacin; lomefloxacin; moxifloxacin; norfloxacin; ofloxacin; pefloxacin; prulifloxacin; rufloxacin.

Bijsluiter

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?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

[...]

- als bij u een vergroting of uitstulping van een groot bloedvat (aorta aneurysma of perifere aneurysma van een groot bloedvat) is vastgesteld;

- als u een eerdere episode van aorta dissectie (een scheur in de wand van de aorta) heeft gehad;

- als u een familiale voorgeschiedenis van aorta aneurysma of aorta dissectie of andere risicofactoren of gerelateerde aandoeningen heeft (bijvoorbeeld bindweefselaandoeningen zoals Marfansyndroom, of vasculair Ehlers-Danlossyndroom, of vasculaire aandoeningen zoals Takayasu-arteritis, reuzencelarteritis, ziekte van Behçet, hoge bloeddruk, of bekende atherosclerose).

[...]

Ga onmiddellijk naar een afdeling Spoedeisende hulp als u een plotselinge, ernstige pijn in uw buik, borstkas of rug voelt.

5. Hydrochloorthiazide – Huidkanker (EPITT-nr. 19138)

Samenvatting van de productkenmerken

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Niet-melanome huidkanker

Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochloorthiazide (HCTZ) waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

Patiënten die HCTZ innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moet worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te worden aanbevolen om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van HCTZ bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

4.8. Bijwerkingen

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Frequentie 'niet bekend': Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik (~25 000 mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~100 000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

Bijsluiter

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?

Neem contact op met uw <arts> <,> <of> <apotheker> <of verpleegkundige> voordat u dit middel <gebruikt> <inneemt>

- als u huidkanker heeft gehad of als u tijdens de behandeling een verdachte huidafwijking⁴ krijgt. Behandeling met hydrochloorthiazide, vooral langdurig gebruik met hoge doses, kan het risico op sommige soorten huid- en lipkanker (niet-melanome huidkanker) vergroten. Bescherm uw huid tegen blootstelling aan de zon en uv-stralen terwijl u dit middel <gebruikt> <inneemt>

4. Mogelijke bijwerkingen

Frequentie 'niet bekend': Huid- en lipkanker (Niet-melanome huidkanker)

6. Ipilimumab – Gastro-intestinale infectie met cytomegalovirus (EPITT-nr. 19207)

Samenvatting van de productkenmerken

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Immuungerelateerde gastro-intestinale bijwerkingen:

⁴ 'Onverwachte huidbeschadiging' was replaced by 'verdachte huidafwijking' on 9 October 2018.

[...]

Patiënten moeten worden gemonitord op gastro-intestinale klachten en symptomen die kunnen wijzen op immuungerelateerde colitis of gastro-intestinale perforatie. De klinische symptomen kunnen bestaan uit diarree, toename van het aantal ontlastingen, buikpijn of bloederige faeces met of zonder koorts. ~~Diarree of colitis die na initiatie van ipilimumab optreden, moeten direct worden geëvalueerd om infectieuze of andere mogelijke etiologieën uit te sluiten.~~ In klinische onderzoeken werd immuungerelateerde colitis geassocieerd met tekenen van ontsteking van het slijmvlies, met of zonder ulceraties, en lymfocytair en neutrofiele infiltratie. Na het in de handel brengen zijn er gevallen van infectie met/reactivering van cytomegalovirus (CMV) gemeld bij patiënten met corticosteroiden refractaire immuungerelateerde colitis. Bij het optreden van diarree of colitis dient ontlastingsonderzoek te worden uitgevoerd om infectieuze of andere alternatieve etiologieën uit te sluiten.

[...]

De ervaring in klinische onderzoeken met de behandeling van corticosteroiden refractaire diarree of colitis is beperkt. Een ander immuunonderdrukkend middel in aanvulling op de behandeling met corticosteroiden ~~kanechter~~ moet worden overwogen bij corticosteroiden refractaire immuungerelateerde colitis als andere oorzaken (waaronder infectie met/reactivering van cytomegalovirus (CMV) beoordeeld met virale PCR bij biopsie, en andere virale, bacteriële en parasitaire etiologie) zijn uitgesloten worden overwogen. In klinische onderzoeken werd een enkele dosis infliximab 5 mg/kg toegevoegd tenzij dit gecontra-indiceerd was. Infliximab mag niet worden gebruikt bij vermoeden van gastro-intestinale perforatie of sepsis (zie de Samenvatting van de Productkenmerken voor infliximab).