



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 August 2025¹
EMA/PRAC/240302/2025
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 7-10 juli 2025

De tekst van de productinformatie in dit document is afkomstig uit het document 'PRAC-aanbevelingen met betrekking tot signalen', dat de volledige tekst van de PRAC-aanbevelingen voor bijwerking van de productinformatie bevat, alsook enkele algemene richtsnoeren over de omgang met signalen. Het is te vinden op de webpagina voor [aanbevelingen van het PRAC over veiligheidssignalen](#) (alleen in het Engels).

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

1. Ciltacabtagene autoleucel; idecabtagene vicleucel; tisagenlecleucel – Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (EPITT-nr. 20153)

Kymriah

Samenvatting van de productkenmerken

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Serologische testen

Er is op dit ogenblik geen ervaring met de productie van Kymriah voor patiënten die positief testen op HBV, HCV en HIV.

Screening op HBV, HCV en HIV moet worden uitgevoerd in overeenstemming met de klinische richtlijnen voordat er cellen worden verzameld voor productie van Kymriah. ~~Reactivatie van hepatitis B-virus (HBV) kan voorkomen bij patiënten behandeld met geneesmiddelen die gericht zijn tegen B-cellen en dit kan leiden tot fulminante hepatitis, leverfalen en overlijden.~~

Virale reactivatie

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



Reactivatie van hepatitis B-virus (HBV) kan voorkomen bij patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen die gericht zijn tegen B-cellen en dit kan leiden tot fulminante hepatitis, leverfalen en overlijden.

Bij patiënten die met Kymriah werden behandeld en die eerder ook met andere immunosuppressieve geneesmiddelen waren behandeld, is melding gemaakt van reactivatie van het John-Cunninghamvirus (JC-virus), met progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) als gevolg. Er zijn gevallen met fatale afloop gemeld.

Abecma

Samenvatting van de productkenmerken

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Virale reactivatie

[...]

Bij patiënten die met Abecma werden behandeld en die eerder ook met andere immunosuppressieve geneesmiddelen waren behandeld, is melding gemaakt van reactivatie van het John-Cunninghamvirus (JC-virus), met progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) als gevolg.

Carvykti

Samenvatting van de productkenmerken

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Virale reactivatie

[...]

Bij patiënten die met Carvykti werden behandeld en die eerder ook met andere immunosuppressieve geneesmiddelen waren behandeld, is melding gemaakt van reactivatie van het John-Cunninghamvirus (JC-virus), met progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) als gevolg. Er zijn gevallen met fatale afloop gemeld.

2. Clozapine – Nieuw aspect van het bekende risico op neutropenie/agranulocytose met mogelijke gevolgen voor de risicobeperkende maatregelen (EPITT-nr. 20141)

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

[...]

Dit middel kan agranulocytose veroorzaken. Het gebruik ervan moet worden beperkt tot patiënten:
--

- met schizofrenie die niet reageren op of intolerant zijn voor behandeling met antipsychotica, of
- met psychose bij de ziekte van Parkinson, wanneer andere behandelingsstrategieën hebben gefaald (zie rubriek 4.1),
- die aanvankelijk normale leukocytenwaarden (~~aantal witte bloedcellen $\geq 3\,500/\text{mm}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$) en ANC $\geq 2\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$)~~, en neutrofielenwaarden (absoluut aantal neutrofielen; ANC) vertonen van $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) in de algemene populatie en $\geq 1\,000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) bij patiënten met bevestigde benigne etnische neutropenie (BEN), en
- bij wie regelmatige bepaling van ~~het aantal witte bloedcellen (WBC)~~ en het absolute aantal neutrofielen (ANC) als volgt kan worden uitgevoerd: wekelijks tijdens de eerste 18 weken van de behandeling, en daarna ten minste iedere 4 weken voor de duur van de behandeling en daarna maandelijks gedurende de volgende 34 weken (d.w.z. tot het einde van het eerste behandeljaar). Na twaalf maanden moeten de ANC-controles worden teruggebracht tot eenmaal per twaalf weken als er in het eerste jaar geen neutropenie is voorgekomen. Na 24 maanden moet eenmaal per jaar een ANC-bepaling worden gedaan, op voorwaarde dat er in de twee voorgaande jaren geen neutropenie is voorgekomen. Als tijdens de behandeling lichte neutropenie is opgetreden en vervolgens gestabiliseerd en/of verdwenen is, moet het ANC gedurende de hele behandeling maandelijks worden gecontroleerd. Wanneer er klachten of verschijnselen van infectie optreden (bijv. koorts, keelpijn, mond-/keelzweren), moet onmiddellijk een ANC-bepaling worden gedaan. Bij oudere patiënten en na toevoeging van valproïnezuur aan clozapine moeten aanvullende ANC-bepalingen worden overwogen, vooral tijdens de aanvangsperiode. Controle moet worden voortgezet gedurende de hele behandeling en gedurende vier weken na volledige stopzetting van de behandeling met dit middel (zie de rubrieken 4.4 en 4.5).

Voorschrijvende artsen moeten zich strikt houden aan de vereiste veiligheidsmaatregelen. Bij elk consult moet een patiënt die dit middel krijgt, erop worden gewezen dat onmiddellijk contact met de behandelend arts moet worden opgenomen als enige vorm van infectie zich begint te ontwikkelen. Speciale aandacht moet worden besteed aan griepachtige klachten, zoals koorts of keelpijn, alsook aan andere tekenen van infectie, welke op neutropenie kunnen duiden.

Dit middel moet onder strikt medisch toezicht worden verstrekt, in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

[...]

4.2 Dosering en wijze van toediening

[...]

Het starten van de behandeling met dit middel moet worden beperkt tot patiënten met een ~~WBC-aantal van $\geq 3\,500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) en een ANC van $\geq 1\,520\,000/\text{mm}^3$ ($1,52,0 \times 10^9/\text{l}$)~~ binnen de gestandaardiseerde normale waarden.

[...]

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Agranulocytose

Dit middel kan agranulocytose veroorzaken. De incidentie van agranulocytose en het sterftcijfer bij diegenen die agranulocytose ontwikkelen, zijn aanzienlijk afgenomen sinds het instellen van controle op het ~~aantal witte bloedcellen (WBC)~~ en absolute aantal neutrofielen (ANC). De volgende voorzorgsmaatregelen zijn daarom verplicht en moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met officiële aanbevelingen. Vanwege de risico's van dit middel is het gebruik ervan beperkt tot patiënten bij wie behandeling is geïndiceerd zoals uiteengezet in rubriek 4.1 (Therapeutische indicaties) en die:

- ~~aanvankelijk normale leukocytenwaarden (aantal witte bloedcellen $\geq 3\ 500/\text{mm}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$) en ANC $\geq 2\ 000/\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$)), en neutrofielenwaarden (absoluut aantal neutrofielen; ANC) vertonen van $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) in de algemene populatie en $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) bij patiënten met bevestigde benigne etnische neutropenie (BEN), en~~
- patiënten waarbij regelmatige bepaling van ~~het aantal WBC en~~ het ANC kan worden uitgevoerd: wekelijks gedurende de eerste 18 weken en ~~en daarna ten minste eens in de 4 weken. Controle moet worden voortgezet gedurende de hele behandeling en tot vier weken na volledige stopzetting van de behandeling met [productnaam], daarna maandelijks gedurende de volgende 34 weken. Na twaalf maanden moet het ANC om de twaalf weken worden gecontroleerd, als er in het eerste jaar geen neutropenie is voorgekomen. Na 24 maanden hoeft het ANC slechts eenmaal per jaar te worden bepaald, als er in de voorafgaande twee jaar geen neutropenie is voorgekomen. Als tijdens de behandeling lichte neutropenie is opgetreden en vervolgens gestabiliseerd en/of verdwenen is, moet het ANC gedurende de hele behandeling maandelijks worden gecontroleerd.~~

Voordat behandeling met clozapine wordt gestart, moeten patiënten een bloedonderzoek (zie 'agranulocytose') laten doen, een anamnese laten afnemen en een lichamelijk onderzoek ondergaan. [...]

Voorschrijvende artsen moeten zich strikt houden aan de vereiste veiligheidsmaatregelen.

Voor aanvang van de behandeling moeten artsen zich er naar beste weten van vergewissen dat de patiënt niet eerder een hematologische reactie op clozapine heeft gehad die stopzetting van het gebruik ervan noodzakelijk maakte. Voorschriften mogen niet worden afgegeven voor perioden die langer zijn dan de tijd tussen twee bloedbepalingen.

Onmiddellijke stopzetting van dit middel is verplicht als ~~het aantal WBC lager is dan $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$)~~ of het ANC lager is dan $1\ 050/\text{mm}^3$ ($1,05 \times 10^9/\text{l}$) op enig moment tijdens de behandeling met dit middel.

Patiënten bij wie de behandeling met dit middel is stopgezet vanwege een deficiënt ~~aantal WBC of~~ ANC, mogen niet opnieuw worden blootgesteld aan dit middel.

Bij elk consult moet een patiënt die dit middel krijgt, erop worden gewezen dat onmiddellijk contact met de behandelend arts moet worden opgenomen als enige vorm van infectie zich begint te

ontwikkelen. Speciale aandacht moet worden besteed aan griepachtige klachten, zoals koorts of keelpijn, alsook aan andere tekenen van infectie, welke op neutropenie kunnen duiden. Patiënten en hun verzorgers moeten ervan in kennis worden gesteld dat zij bij het optreden van een van deze symptomen onmiddellijk een bloedcelbepaling moeten laten uitvoeren. Voorschrijvende artsen worden aangemoedigd van alle patiënten de bloedsuitslagen bij te houden en de nodige maatregelen te nemen om te voorkomen dat deze patiënten in de toekomst onbedoeld opnieuw worden blootgesteld.

Patiënten met een voorgeschiedenis van primaire beenmergaandoeningen mogen alleen worden behandeld als het voordeel groter is dan het risico. Zij moeten zorgvuldig worden onderzocht door een hematoloog voordat zij beginnen met dit middel.

Speciale aandacht moet worden besteed aan patiënten met benigne etnische neutropenie (BEN): behandeling met dit middel kan uitsluitend worden gestart met instemming van een hematoloog (zie de rubriek 'Patiënten met benigne etnische neutropenie (BEN)').

Controle van ~~het aantal WBC en~~ het ANC

~~Het aantal WBC en de~~ De bloedceldifferentiatie moeten binnen tien dagen vóór aanvang van de behandeling met dit middel worden bepaald om te waarborgen dat alleen patiënten met een normaal aantal WBC en een normaal ANC (aantal WBC $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) en een ANC van $> 201500/\text{mm}^3$ ($12,50 \times 10^9/\text{l}$)) het geneesmiddel zullen krijgen. Na de start van de behandeling met dit middel ~~moeten het aantal WBC en~~ moet het ANC worden gecontroleerd, en wel wekelijks gedurende de eerste 18 weken en ~~daarna ten minste eens in de vier weken~~ vervolgens maandelijks gedurende de volgende 34 weken. Na twaalf maanden moet het ANC om de twaalf weken worden gecontroleerd, als er in het eerste jaar geen neutropenie is voorgekomen. Na 24 maanden hoeft het ANC slechts eenmaal per jaar te worden bepaald, als er in de voorafgaande twee jaar geen neutropenie is voorgekomen. Als tijdens de behandeling lichte neutropenie is opgetreden en vervolgens gestabiliseerd en/of verdwenen is, moet het ANC gedurende de hele behandeling maandelijks worden gecontroleerd.

Controle moet worden voortgezet gedurende de hele behandeling zoals hierboven uiteengezet, en gedurende vier weken na volledige stopzetting van het gebruik van dit middel of totdat hematologisch herstel heeft plaatsgevonden (zie hieronder, Laag ~~aantal WBC/ANC~~). Bij elk consult moet de patiënt erop worden gewezen dat onmiddellijk contact met de behandelend arts moet worden opgenomen als enige vorm van infectie, koorts, keelpijn of andere griepachtige symptomen zich begint te ontwikkelen.

~~Het aantal WBC en de~~ De bloedceldifferentiatie moeten onmiddellijk worden bepaald als er klachten of verschijnselen van een infectie optreden.

Laag ~~aantal WBC/ANC~~

Als tijdens de behandeling met dit middel ~~het aantal WBC daalt tot waarden tussen~~ $3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) en $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) of het ANC daalt tot waarden tussen $201500/\text{mm}^3$ ($12,50 \times 10^9/\text{l}$) en $151000/\text{mm}^3$ ($1,015 \times 10^9/\text{l}$), dan moet ten minste tweemaal per week hematologische controle worden uitgevoerd tot ~~het aantal WBC en~~ het ANC zijn is gestabiliseerd binnen

een bereik van ~~3 000-3 500/mm³ (3,0-3,5x10⁹/l)~~, resp. 1 0500-1 52 000/mm³ (1,05-12,50x10⁹/l) of hoger. Na stabilisatie en/of herstel moet het ANC gedurende de hele behandeling maandelijks worden gecontroleerd.

Onmiddellijke stopzetting van de behandeling met dit middel is verplicht als ~~het aantal WBC lager is dan 3000/mm³ (3,0x10⁹/l)~~ of het ANC lager is dan 1 0500/mm³ (1,05x10⁹/l) tijdens de behandeling met dit middel.

~~Het aantal WBC en de~~ De bloedceldifferentiatie moeten dan dagelijks worden bepaald en patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op griepachtige symptomen of andere symptomen die op infectie wijzen. Het wordt aangeraden om de hematologische waarden te bevestigen met twee bepalingen op twee achtereenvolgende dagen. De behandeling met dit middel moet echter worden stopgezet na de eerste bloedbepaling.

Na stopzetting van dit middel is hematologische controle vereist totdat hematologisch herstel heeft plaatsgevonden.

Tabel 1. Te nemen maatregelen met betrekking tot [productnaam] op basis van de ANC-waarden voor de algemene populatie

Aantal bloedcellen		Te nemen maatregel
Aantal WBC/mm ³ (/l)	ANC/mm ³ (/l)	
≥ 3 500 (≥ 3,5x10⁹)	≥ 1 52 000 (≥ 12,50x10⁹)	Behandeling met [productnaam] voortzetten.
3 000-3 500 (3,0x10⁹- 3,5x10⁹)	1 0500-1 52 000 (1,05x10 ⁹ - 12,50x10 ⁹)	Behandeling met [productnaam] voortzetten, tweemaal per week het bloed testen totdat aantallen stabiliseren of toenemen, <u>en vervolgens maandelijks na stabilisatie en/of herstel.</u>
< 3 000 (< 3,0x10⁹)	< 1 0500 (< 1,05x10 ⁹)	Behandeling met [productnaam] onmiddellijk stopzetten, het bloed dagelijks testen totdat hematologische afwijking is hersteld, controleren op infectie. De patiënt niet opnieuw blootstellen.

Als de behandeling met [productnaam] is stopgezet en ~~er een verdere daling optreedt in het aantal WBC tot lager dan 2000/mm³~~

(~~2,0x10⁹/l~~) of het ANC tot lager dan 1 000/mm³ (1,0x10⁹/l) daalt, dan dient de behandeling van deze aandoening te worden begeleid door een ervaren hematoloog.

Patiënten met benigne etnische neutropenie (BEN)

Bij patiënten met bevestigde BEN is de gecorrigeerde ANC-drempelwaarde voor het starten of voortzetten van het gebruik van clozapine een ANC van $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$). Als het ANC tussen 500 en 999/mm³ ($0,5\text{--}0,9 \times 10^9/\text{l}$) ligt, moet tweemaal per week controle plaatsvinden. De behandeling met clozapine moet worden gestaakt als het ANC lager is dan 500/mm³ ($0,5 \times 10^9/\text{l}$).

Tabel 2. Te nemen maatregelen met betrekking tot [productnaam] op basis van de ANC-waarden voor BEN-patiënten

ANC/mm ³ (/l)	Te nemen maatregel
$\geq 1\ 000$ ($\geq 1,0 \times 10^9$)	Behandeling met [productnaam] voortzetten.
500-999 ($0,5 \times 10^9$ - $0,9 \times 10^9$)	Behandeling met [productnaam] voortzetten, <u>tweemaal per week het bloed testen totdat aantallen stabiliseren of toenemen, en vervolgens maandelijks na stabilisatie en/of herstel.</u>
< 500 ($< 0,5 \times 10^9$)	Behandeling met [productnaam] onmiddellijk stopzetten, het bloed dagelijks testen totdat <u>hematologische afwijking is hersteld, controleren op infectie. De patiënt niet opnieuw blootstellen.</u>

Stopzetting van de behandeling om hematologische redenen

Patiënten bij wie de behandeling met [productnaam] is stopgezet vanwege een deficiënt ~~aantal WBC of~~ ANC (zie hierboven), mogen niet opnieuw worden blootgesteld aan dit middel.

Voorschrijvende artsen worden aangemoedigd van alle patiënten de bloeduitslagen bij te houden en de nodige maatregelen te nemen om te voorkomen dat de patiënt ~~in de toekomst~~ onbedoeld opnieuw wordt blootgesteld. In geval van volledige stopzetting dienen patiënten gedurende vier weken wekelijks te worden gecontroleerd.

Stopzetting van de behandeling om andere redenen

Patiënten die [productnaam] langer dan ~~18 weken~~ twee jaar hebben gekregen zonder dat neutropenie is voorgekomen en bij wie de behandeling is onderbroken vanwege andere oorzaken dan neutropenie, hoeven het wekelijkse controleschema niet toe te passen en kunnen het schema hervatten dat vóór de onderbreking werd gebruikt, ongeacht de duur van de onderbreking (d.w.z. jaarlijkse controle). In geval van volledige stopzetting hoeven deze patiënten niet wekelijks te worden gecontroleerd gedurende vier weken.

Bij patiënten die [productnaam] tussen 18 weken en twee jaar of langer dan twee jaar hebben gekregen en die een voorgeschiedenis van lichte neutropenie hebben die niet tot onderbreking van de behandeling heeft geleid, evenals bij patiënten bij wie de behandeling gedurende meer dan drie dagen

maar minder dan vier weken is onderbroken, moeten het ~~aantal WBC en het ANC~~ gedurende nog eens zes weken wekelijks worden gecontroleerd. Als er geen hematologische afwijking optreedt, kan de controle met tussenpozen van niet meer dan vier weken worden hervat. Als de behandeling met [productnaam] vier weken of langer onderbroken is geweest, is wekelijkse controle vereist gedurende de volgende 18 weken van de behandeling en moet de dosis opnieuw worden getitreerd (zie rubriek 4.2, Dosering en wijze van toediening). In geval van volledige stopzetting dienen deze patiënten gedurende 4 weken wekelijks te worden gecontroleerd.

Tabel 3 hieronder geeft een overzicht van de ANC-controles na onderbreking van de behandeling met dit middel.

Tabel 3. ANC-controles bij hervatting van clozapine na onderbreking van de behandeling om andere (niet-hematologische) redenen

<u>Duur van de behandeling vóór onderbreking</u>	<u>Neutropenie-episoden vóór onderbreking</u>	<u>Duur van de onderbreking</u>	<u>Aanbevolen ANC-controles</u>
<u>≥ twee jaar</u>	<u>nee</u>	<u>irrelevant</u>	<u>Schema vóór de onderbreking (d.w.z. jaarlijkse controle).</u>
<u>≥ twee jaar</u>	<u>ja</u>	<u>drie dagen tot < vier weken</u>	<u>Wekelijks gedurende zes weken. Indien na die periode geen hematologische afwijking optreedt, moeten controles met tussenpozen van niet meer dan vier weken plaatsvinden.</u>
<u>> 18 weken – twee jaar</u>	<u>ja/nee</u>	<u>drie dagen tot < vier weken</u>	
<u>≥ twee jaar</u>	<u>ja</u>	<u>≥ vier weken</u>	<u>Wekelijks gedurende de volgende 18 weken van de behandeling, vervolgens maandelijks. De dosis moet opnieuw worden getitreerd.</u>
<u>> 18 weken – twee jaar</u>	<u>ja/nee</u>	<u>≥ vier weken</u>	

Overige voorzorgsmaatregelen

[...]

Koorts

Tijdens de behandeling met dit middel kunnen bij patiënten tijdelijke temperatuurverhogingen van meer dan 38 °C optreden, met de hoogste incidentie in de eerste drie weken van de behandeling. Deze koorts is in het algemeen benigne. Soms kan dit gepaard gaan met een toename of afname van het

~~aantal WBC of ANC~~. Patiënten met koorts moeten zorgvuldig worden onderzocht om de mogelijkheid van een onderliggende infectie of de ontwikkeling van agranulocytose uit te sluiten. Bij aanwezigheid van hoge koorts moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van maligne neurolepticasyndroom (MNS). Als de diagnose MNS wordt bevestigd, dient de behandeling met [productnaam] onmiddellijk te worden gestopt en dient adequate medische interventie te worden toegepast.

[...]

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

[...]

Overige

[...]

Er is melding gemaakt van zeldzame maar ernstige aanvallen, waaronder het optreden van aanvallen bij niet-epileptische patiënten, en geïsoleerde gevallen van delirium wanneer [productnaam] samen met valproïnezuur werd toegediend. Deze effecten zijn mogelijk het gevolg van een farmacodynamische interactie; het mechanisme daarvan is nog niet opgehelderd.

Gelijktijdige behandeling met clozapine en valproïnezuur kan het risico op neutropenie verhogen. Als gelijktijdig gebruik van clozapine met valproïnezuur noodzakelijk is, is zorgvuldige controle vereist.

[...]

4.8 Bijwerkingen

[...]

Bloed- en lymfestelsel

De ontwikkeling van granulocytopenie en agranulocytose is een inherent risico van behandeling met dit middel. Hoewel agranulocytose bij stopzetting van de behandeling in het algemeen omkeerbaar is, kan het leiden tot sepsis met mogelijk een fatale afloop. Omdat onmiddellijke stopzetting van de behandeling nodig is ter voorkoming van de ontwikkeling van levensbedreigende agranulocytose, is controle van het ~~aantal WBC en ANC~~ verplicht (zie rubriek 4.4).

[...]

Bijsluiter

1. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

[...]

Medische controles en bloedonderzoeken

Voordat u dit middel gaat gebruiken, zal uw arts vragen stellen over uw medische voorgeschiedenis en een bloedonderzoek uitvoeren om vast te stellen of het aantal witte bloedcellen normaal is. Het is belangrijk dat dit wordt nagegaan omdat uw lichaam witte bloedcellen nodig heeft om infecties tegen te gaan.

Zorg ervoor dat uw bloed vóór, tijdens en na de behandeling met dit middel regelmatig wordt onderzocht.

- Uw arts zal u precies vertellen wanneer en waar de onderzoeken zullen plaatsvinden. [Productnaam] mag alleen worden gebruikt als uw bloedwaarden normaal zijn.
- Het kan een ernstige afname veroorzaken van het aantal witte bloedcellen in uw bloed (agranulocytose). Het regelmatig uitvoeren van bloedonderzoek is de enige manier voor uw arts om te zien of u risico loopt op agranulocytose (zie rubriek 4).
- Tijdens de eerste 18 weken van de behandeling zal wekelijks een bloedonderzoek moeten worden uitgevoerd, daarna zal dit gedurende de volgende 34 weken minstens eenmaal per maand gebeuren.
- Na twaalf maanden behandeling moet er een jaar lang om de twaalf weken een bloedonderzoek worden uitgevoerd, en daarna jaarlijks, als er geen vermindering van het aantal witte bloedcellen in uw bloed wordt gevonden.
- Als het aantal witte bloedcellen verminderd is, zult u onmiddellijk moeten stoppen met de behandeling met dit middel. Uw witte bloedcellen zullen dan terugkomen op de normale waarden.
- U zult nog eens vier weken lang bloedonderzoeken moeten laten doen na het stoppen van de behandeling met [productnaam] in geval van volledige stopzetting om hematologische redenen (d.w.z. agranulocytose) of in geval van een controleduur van < twee jaar en/of wanneer neutropenie is voorgekomen die niet tot onderbreking van de behandeling heeft geleid.

[...]

3. Vaccin tegen varicella (levend); vaccin tegen mazelen, bof, rodehond en varicella (levend) – Nieuw aspect van het bekende risico op encefalitis (EPITT-nr. 20180)

1. Varilrix

Samenvatting van de productkenmerken

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Encefalitis

Encefalitis is gemeld tijdens post-marketing gebruik van levende verzwakte varicellavaccins. In sommige gevallen is een fatale afloop waargenomen, met name bij immuungecompromitteerde patiënten (zie rubriek 4.3). Gevaccineerde personen/ouders dienen geïnstrueerd te worden om onmiddellijk medische hulp in te roepen als zij/hun kind na vaccinatie symptomen ervaart die wijzen op encefalitis, zoals bewustzijnsverlies of verminderd bewustzijn, convulsies of ataxie gepaard gaande met koorts en hoofdpijn.

4.8 Bijwerkingen

Post-marketing gegevens

Zenuwstelselaandoeningen: encefalitis*, cerebrovasculair accident, epileptische aanval, cerebellitis, cerebellitisachtige symptomen (waaronder transiënte loopstoornis en transiënte ataxie)

* Zie de beschrijving van geselecteerde bijwerkingen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er is encefalitis waargenomen na vaccinatie met levende verzwakte varicellavaccins. In sommige gevallen is een fatale afloop gemeld, met name bij immuungecompromitteerde personen (zie rubriek 4.4).

Bijsluiter

4 Mogelijke bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn enkele malen gemeld bij normaal gebruik van Varilrix:

- Infectie of ontsteking van de hersenen (encefalitis) is waargenomen na vaccinatie met levende verzwakte varicellavaccins. In sommige gevallen was deze aandoening dodelijk, met name bij mensen met een verzwakt immuunsysteem (zoals vermeld in rubriek 2 mag Varilrix niet worden gebruikt bij patiënten met een verzwakt immuunsysteem). Roep onmiddellijk medische hulp in als u of uw kind bewustzijnsverlies of verminderd bewustzijn, verkrampen van uw spieren en schokken door uw hele lichaam (convulsies) of ongecontroleerde lichaamsbewegingen heeft, gepaard gaande met koorts en hoofdpijn, want dit kan een teken van infectie of ontsteking van de hersenen zijn. Laat het uw arts of apotheker weten dat u of uw kind een levend verzwakt varicellavaccin heeft gekregen.
- Infectie of ontsteking van ~~de hersenen~~, het ruggenmerg en de perifere zenuwen die leidt tot tijdelijke moeite met lopen (onvastheid) en/of tijdelijke ongecontroleerde lichaamsbewegingen, ~~beroerte (herschade veroorzaakt door een onderbreking van de bloedtoevoer naar de hersenen).~~
- *[‘Beroerte’ moet onder een apart punt worden ondergebracht.]*
- Beroerte (herschade veroorzaakt door een onderbreking van de bloedtoevoer naar de hersenen).
- Aanvallen of insulten.
- [...]

2. Varivax

Samenvatting van de productkenmerken

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Encefalitis

Encefalitis is gemeld tijdens post-marketing gebruik van levende verzwakte varicellavaccins. In sommige gevallen is een fatale afloop waargenomen, met name bij immuungecompromitteerde patiënten (zie rubriek 4.3). Gevaccineerde personen/ouders dienen geïnstrueerd te worden om onmiddellijk medische hulp in te roepen als zij/hun kind na vaccinatie symptomen ervaart die wijzen op encefalitis, zoals bewustzijnsverlies of verminderd bewustzijn, convulsies of ataxie gepaard gaande met koorts en hoofdpijn.

4.8 Bijwerkingen

Post-marketing gegevens

Infecties en parasitaire aandoeningen: encefalitis*‡, faryngitis, pneumonie*, varicella (vaccinstam), herpes zoster*‡, aseptische meningitis‡

* Deze geselecteerde bijwerkingen die bij gebruik van het varicellavaccin (levend) (Oka/Merck-stam) zijn gemeld, zijn ook een gevolg van infectie met wildtypevaricella. Er zijn geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op deze bijwerkingen na vaccinatie in vergelijking met wildtypeziekte op basis van actieve post-marketing surveillancestudies of passieve post-marketing surveillancemeldingen (zie rubriek 5.1).

‡ Zie onder c.

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Complicaties in verband met varicella

Complicaties door varicella van de vaccinstam, waaronder herpes zoster en gedissemineerde ziekte zoals aseptische meningitis en encefalitis, zijn gemeld bij immuungecompromitteerde en immunocompetente personen. Er zijn enkele gevallen van encefalitis met een fatale afloop waargenomen na vaccinatie met levende verzwakte varicellavaccins, vooral bij immuungecompromitteerde personen (zie rubriek 4.4).

Bijsluiter

4 Mogelijke bijwerkingen

Er is melding gemaakt van onder andere de volgende bijwerkingen bij het gebruik van Varivax nadat het in de handel was gebracht:

- Infectie of ontsteking van de hersenen (encefalitis) is waargenomen na vaccinatie met levende verzwakte varicellavaccins. In sommige gevallen was deze aandoening dodelijk, met name bij mensen met een verzwakt immuunsysteem (zoals vermeld in rubriek 2 mag Varivax niet worden gebruikt bij patiënten met een verzwakt immuunsysteem). Roep onmiddellijk medische hulp in als u of uw kind bewustzijnsverlies of verminderd bewustzijn, verkrampen van uw spieren en schokken door uw hele lichaam (convulsies) of ongecontroleerde lichaamsbewegingen heeft, gepaard gaande met koorts en hoofdpijn, want dit kan een teken van infectie of ontsteking van de hersenen zijn. Laat het uw arts of apotheker weten dat u of uw kind een levend verzwakt varicellavaccin heeft gekregen.
- Ziekten van het zenuwstelsel (hersenen en/of ruggenmerg), zoals verslapping van gezichtsspieren en een afhankelijk ooglid aan één zijde van het gezicht (verlamming van Bell), onvast lopen, duizeligheid, tintelingen of gevoelloosheid in de handen en voeten, ~~ontsteking van de hersenen (encefalitis)~~, ontsteking van het vlies rond de hersenen en het ruggenmerg die niet wordt veroorzaakt door een bacteriële infectie (aseptische meningitis), flauwvallen.
- [...]

3. Priorix Tetra

Samenvatting van de productkenmerken

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Encefalitis

Bij postmarketinggebruik van levend verzwakte vaccins tegen mazelen, bof, rodehond en waterpokken zijn gevallen van encefalitis gemeld. In sommige gevallen is een fatale afloop waargenomen, vooral bij immuungecompromitteerde patiënten (zie rubriek 4.3). Gevaccineerde personen/ouders dienen geïnstrueerd te worden om onmiddellijk medische hulp in te roepen als zij/hun kind na vaccinatie symptomen ervaart die wijzen op encefalitis, zoals bewustzijnsverlies of verminderd bewustzijn, convulsies of ataxie gepaard gaande met koorts en hoofdpijn.

4.8 Bijwerkingen

Post-marketing gegevens

Zenuwstelselaandoeningen: encefalitis*[‡], cerebellitis, cerebrovasculair accident, Guillain-Barrésyndroom, myelitis transversa, perifere neuritis, cerebellitisachtige symptomen (waaronder transiënte loopstoornis en transiënte ataxie)

* Deze geselecteerde bijwerkingen die na vaccinatie zijn gemeld, zijn ook een gevolg van infectie met wildtypevaricella. Er zijn geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op deze bijwerkingen na vaccinatie in vergelijking met wildtypeziekte.

[‡] Zie de beschrijving van geselecteerde bijwerkingen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er zijn gevallen van encefalitis waargenomen na vaccinatie met levend verzwakte vaccins tegen mazelen, bof, rodehond en waterpokken. In sommige gevallen is een fatale afloop gemeld, met name bij immuungecompromitteerde personen (zie rubriek 4.4).

Bijsluiter

4 Mogelijke bijwerkingen

Nadat Priorix in de handel is gebracht werden de volgende bijwerkingen gemeld:

- Er zijn gevallen van infectie of ontsteking van de hersenen (encefalitis) waargenomen na vaccinatie met levend verzwakte vaccins tegen mazelen, bof, rodehond en waterpokken. In sommige gevallen was deze aandoening dodelijk, met name bij mensen met een verzwakt immuunsysteem (zoals vermeld in rubriek 2 mag Priorix Tetra niet worden gebruikt bij patiënten met een verzwakt immuunsysteem). Roep onmiddellijk medische hulp in als u of uw kind bewustzijnsverlies of verminderd bewustzijn, verkrampen van uw spieren en schokken door uw hele lichaam (convulsies) of ongecontroleerde lichaamsbewegingen heeft, gepaard gaande met koorts en hoofdpijn, want dit kan een teken van infectie of ontsteking van de hersenen zijn. Laat het uw arts of apotheker weten dat u of uw kind Priorix Tetra heeft gekregen.
- Infectie of ontsteking van de ~~hersen~~en, het ruggenmerg en de perifere zenuwen die leiden tot tijdelijke moeite met lopen (onvastheid) en/of tijdelijke ongecontroleerde lichaamsbewegingen. [*'Beroerte' en 'Guillain-Barrésyndroom' moeten onder aparte punten worden ondergebracht.*]
- Beroerte.
- Ontsteking van bepaalde zenuwen, mogelijk met tintelingen of verminderd gevoel of minder goed normaal kunnen bewegen (Guillain-Barrésyndroom).
- Gewrichtspijn en spierpijn.
- [...]

4. ProQuad

Samenvatting van de productkenmerken

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Encefalitis

Bij postmarketinggebruik van levend verzwakte vaccins tegen mazelen, bof, rodehond en waterpokken zijn gevallen van encefalitis gemeld. In sommige gevallen is een fatale afloop waargenomen, met name bij immuungecompromitteerde patiënten (zie rubriek 4.3). Gevaccineerde personen/ouders dienen geïnstrueerd te worden om onmiddellijk medische hulp in te roepen als zij/hun kind na vaccinatie symptomen ervaart die wijzen op encefalitis, zoals bewustzijnsverlies of verminderd bewustzijn, convulsies of ataxie gepaard gaande met koorts en hoofdpijn.

4.8 Bijwerkingen

b. Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Infecties en parasitaire aandoeningen: aseptische meningitis*, encefalitis*, epididymitis, herpes zoster*, infectie, mazelen, orchitis, parotitis

* Zie onder c.

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Complicaties in verband met varicella

Complicaties door varicella van de vaccinstam, waaronder herpes zoster en gedissemineerde ziekte zoals aseptische meningitis en encefalitis, zijn gemeld bij immuungecompromitteerde en immunocompetente personen. Er zijn sommige gevallen van encefalitis met een fatale afloop waargenomen na vaccinatie met levende verzwakte varicellavaccins, met name bij immuungecompromitteerde personen (zie rubriek 4.4).

Bijsluiter

4 Mogelijke bijwerkingen

Andere bijwerkingen die gemeld zijn bij het gebruik van minstens een van de volgende vaccins: ProQuad, eerdere versies van losse of gecombineerde vaccins van het bof-, mazelen-, en rodehondvaccin dat door Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ 07065, VS (hierna 'MSD') wordt gemaakt, of levend varicellavaccin (Oka/Merck). Deze bijwerkingen zijn:

- [...]
- Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):
 - Er zijn gevallen van infectie of ontsteking van de hersenen (encefalitis) waargenomen na vaccinatie met levend verzwakte vaccins tegen mazelen, bof, rodehond en waterpokken. In sommige gevallen was deze aandoening dodelijk, met name bij mensen met een verzwakt immuunsysteem (zoals vermeld in rubriek 2 mag ProQuad niet worden gebruikt bij patiënten met een verzwakt immuunsysteem). Roep onmiddellijk medische hulp in als u of uw kind bewustzijnsverlies of verminderd bewustzijn, verkrampen van uw spieren en schokken door uw hele lichaam (convulsies) of ongecontroleerde lichaamsbewegingen heeft, gepaard gaande met koorts en hoofdpijn, want dit kan een teken van infectie of ontsteking van de hersenen zijn. Laat het uw arts of apotheker weten dat u of uw kind ProQuad heeft gekregen.

- Ongewone bloedingen of bloeduitstorting onder de huid, zwelling van de testikels; tintelend gevoel van de huid, herpes zoster (gordelroos); hersenontsteking (~~encefalitis~~); [...].