



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

5 February 2024<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/29773/2024  
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 8-11 januari 2024

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. Deze is te vinden op de webpagina voor [PRAC-aanbevelingen met betrekking tot 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. Amfotericine B, lipideformuleringen – hyperkaliëmie (EPITT nr. 19966)

#### AmBisome\*

#### Samenvatting van de productkenmerken

##### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er is aangetoond is dat AmBisome aanzienlijk minder toxisch is dan conventionele amfotericine B, met name wat betreft de nefrotoxiciteit; er kunnen echter nog steeds bijwerkingen optreden, waaronder renale bijwerkingen.

In studies waarin AmBisome 3 mg/kg per dag werd vergeleken met hogere doses (5, 6 of 10 mg/kg per dag), bleek dat de incidentie van verhoogde serumcreatinine, hypokaliëmie en hypomagnesiëmie aanzienlijk hoger was in de groepen met een hoge dosis.

Er moet regelmatig een laboratoriumevaluatie van het serumelektrolytengehalte, met name van kalium en magnesium, evenals van de nier-, lever- en hematopoësefunctie worden uitgevoerd ~~zowel bij patiënten die gelijktijdig nefrotoxische medicatie krijgen toegediend als bij andere patiënten die met~~

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



~~AmBisome worden behandeld (zie rubriek 4.5).~~ In verband met het risico van hypokaliëmie kan adequate kaliumsuppletie noodzakelijk zijn tijdens de toedieningskuur van AmBisome. Als een klinisch significante vermindering van de nierfunctie of verslechtering van andere parameters optreedt, moet worden overwogen de dosis te verlagen, de behandeling te onderbreken of te staken. Er zijn gevallen van hyperkaliëmie (waarvan sommige leidden tot hartritmestoornissen en hartstilstand) gemeld. De meeste gevallen deden zich voor bij patiënten met nierinsufficiëntie en enkele gevallen na kaliumsuppletie bij patiënten met eerdere hypokaliëmie. Daarom moeten de nierfunctie en de laboratoriumwaarde van kalium voorafgaand aan de behandeling en tijdens de behandeling worden gemeten. Dit is met name belangrijk bij patiënten met reeds bestaande nierziekte, die al nierfalen hebben gehad, of bij patiënten die gelijktijdig nefrotoxische geneesmiddelen toegediend krijgen (zie rubriek 4.5).

#### 4.8 Bijwerkingen

Onder systeem/orgaanklasse 'Voedings- en stofwisselingsstoornissen' met de frequentie 'vaak'

##### Hyperkaliëmie

#### **Bijsluiter**

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- **Als u andere geneesmiddelen gebruikt die nierschade kunnen veroorzaken**, zie de rubriek *Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?*. AmBisome kan schade aan de nieren veroorzaken. Uw arts of verpleegkundige zal regelmatig bloed afnemen om uw creatininegehalte (een chemische stof in het bloed die de nierfunctie weergeeft) en uw elektrolytengehalte (met name kalium en magnesium) te bepalen vóór en tijdens de behandeling met AmBisome, omdat beide abnormaal kunnen zijn bij veranderingen in uw nierfunctie. Dit is vooral belangrijk als u al nierschade hebt of als u andere geneesmiddelen gebruikt die van invloed kunnen zijn op de werking van uw nieren. De bloedmonsters worden ook getest op veranderingen in uw lever en op het vermogen van uw lichaam om nieuwe bloedcellen en bloedplaatjes aan te maken. **Als uit bloedonderzoek een verandering in de nierfunctie blijkt** of een andere belangrijke verandering, kan uw arts u een lagere dosis AmBisome geven of de behandeling stopzetten.
- **Als uit bloedonderzoek blijkt dat uw kaliumgehalte laag is**, kan uw arts u een kaliumsupplement voorschrijven dat u moet innemen terwijl u met AmBisome wordt behandeld.
- **Als uit bloedonderzoek blijkt dat uw kaliumgehalte hoog is**, kunt u last krijgen van een onregelmatige hartslag, soms ernstig.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

- Vaak voorkomende bijwerkingen (die bij maximaal 1 op de 10 behandelde personen kunnen optreden)
- .....
- Hoog kaliumgehalte in het bloed

## Abelcet\*

### Samenvatting van de productkenmerken

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aangezien Abelcet een potentieel nefrotoxisch geneesmiddel is, moet de nierfunctie vóór aanvang van de behandeling en tijdens de behandeling worden gecontroleerd. Dit is met name belangrijk bij patiënten met bestaande nierziekte of die al nierfalen hebben gehad, of bij patiënten die nefrotoxische geneesmiddelen toegediend krijgen. Er moet regelmatig een laboratoriumevaluatie van het serumelektrolytengehalte, met name van kalium ~~evenals de nierfunctie~~ worden uitgevoerd vóór aanvang van de behandeling en tijdens de behandeling. Er zijn gevallen van hyperkaliëmie (waarvan sommige leidden tot hartritmestoornissen en hartstilstand) gemeld. Sommige van deze gevallen deden zich voor bij patiënten met nierinsufficiëntie of na kaliumsuppletie bij patiënten met eerdere hypokaliëmie.

#### 4.8 Bijwerkingen

Onder systeem/orgaanklasse 'Voedings- en stofwisselingsstoornissen' met de frequentie 'vaak'

Hyperkaliëmie\*

### Bijsluiter

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Als u met het lipidencomplex Abelcet wordt behandeld, zal uw arts de nierfunctie en de elektrolyten zoals kalium vóór aanvang van de behandeling en tijdens de behandeling met Abelcet controleren. Dit is vooral belangrijk als u al nierschade hebt of als u andere geneesmiddelen gebruikt die van invloed kunnen zijn op de werking van uw nieren. Als uit bloedonderzoek blijkt dat uw kaliumgehalte hoog is, kunt u last krijgen van een onregelmatige hartslag, soms ernstig.

Uw arts zal de werking van uw ~~nieren en lever~~ regelmatig controleren ~~en regelmatig bloedtests uitvoeren~~, met name als u in het verleden al een leveraandoening hebt gehad ~~en nierproblemen heeft gehad~~.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Vaak optredende bijwerkingen

.....

Hoog kaliumgehalte in het bloed\*

*\* Er wordt onderkend dat, wegens verschillen in de nationale samenvattingen van de productkenmerken en de bijsluiters, verdere tekst die reeds in de productinformatie is opgenomen, moet worden gewijzigd/aangepast om de in deze aanbeveling van het PRAC vermelde nieuwe tekst te verwerken.*

## 2. Avatrombopag – Antifosfolipidensyndroom (EPITT-nr. 19954)

### Samenvatting van de productkenmerken

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Trombotische/trombo-embolische voorvallen

[...] Doptelet werd niet onderzocht bij patiënten met eerdere trombo-embolische voorvallen. Houd rekening met het potentieel verhoogde trombotische risico bij toediening van Doptelet aan patiënten met bekende risicofactoren voor trombo-embolie, zoals onder meer genetische protrombotische aandoeningen (bijv. factor V Leiden, protrombine 20210A, antitrombinedeficiëntie of proteïne C- of S-deficiëntie), verworven risicofactoren (bijv. antifosfolipidensyndroom), gevorderde leeftijd, patiënten met langdurige perioden van immobilisatie, maligniteiten, anticonceptiva en hormoonsubstitutie therapie. [...]

## 3. Cefotaxime – Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (EPITT-nr. 19960)

### Samenvatting van de productkenmerken

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De huidige tekst dient te worden vervangen door de volgende tekst:

##### Ernstige huidreacties

Ernstige huidreacties (SCARs), waaronder acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn post-marketing gemeld in verband met behandeling met cefotaxim.

Op het moment van het voorschrijven dienen patiënten te worden voorgelicht over de klachten en symptomen van huidreacties.

Als zich klachten en symptomen voordoen die duiden op deze reacties, dient het gebruik van cefotaxime onmiddellijk te worden stopgezet. Als de patiënt bij gebruik van cefotaxime AGEP, SJS, TEN of DRESS heeft ontwikkeld, mag de behandeling met cefotaxime niet worden hervat en dient deze definitief te worden gestaakt.

Bij kinderen kan het optreden van huiduitslag ten onrechte worden toegeschreven aan de onderliggende infectie of een ander infectieproces. Bij kinderen die tijdens de behandeling met cefotaxime symptomen van huiduitslag en koorts ontwikkelen moeten artsen rekening houden met een mogelijke reactie op cefotaxime.

#### 4.8 Bijwerkingen

Onder SOC 'Huid- en onderhuidaandoeningen' met de frequentie 'niet bekend'

Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4)

## **Bijsluiter**

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

### **Gebruik dit middel niet als:**

.....

u na het gebruik van cefotaxime of andere cefalosporinen ooit last hebt gehad van ernstige huiduitslag of loslatende huid, blaarvorming en/of aften in de mond.

Als een van de hierboven beschreven situaties op u van toepassing is, gebruik dit middel dan niet of neem contact op met uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

### **Wees bijzonder voorzichtig met dit middel.**

Er zijn ernstige huidreacties gemeld in verband met de behandeling met cefotaxime, waaronder het syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP). Stop met het gebruik van cefotaxime en roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de in rubriek 4 beschreven symptomen in verband met deze ernstige huidreacties opmerkt.

## 4. Mogelijke bijwerkingen

De huidige tekst dient te worden vervangen door de volgende tekst:

Stop met het gebruik van cefotaxime en vertel het onmiddellijk aan uw arts als u een van de volgende symptomen opmerkt:

- roodachtige, niet-verhoogde, schijfvormige of cirkelvormige vlekken op de romp, vaak met blaren in het midden ervan, huidafschilfering, zweren in en rond de mond, keel, neus of aan de geslachtsdelen en ogen. Deze ernstige huiduitslag wordt mogelijk voorafgegaan door koorts en griepachtige symptomen (syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse);
- wijdverspreide uitslag, hoge lichaamstemperatuur en vergrote lymfeklieren (DRESS-syndroom of geneesmiddelenovergevoeligheidssyndroom).
- Rode, schilferige, wijdverspreide huiduitslag met bultjes onder de huid en blaren in combinatie met koorts. De symptomen treden meestal op aan het begin van de behandeling (acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose).

## **4. Cobimetinib; vemurafenib – Aften, zweervorming in de mond, stomatitis (EPITT-nr. 19961)**

- **Zelboraf (vemurafenib)**

### **Samenvatting van de productkenmerken**

#### 4.8 Bijwerkingen

#### Maagdarmstelselaandoeningen

Frequentie 'vaak': stomatitis;

### **Bijsluiter**

4. Mogelijke bijwerkingen

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

<...>

\_Een ontsteking van het slijmvlies in uw mond. U kunt last hebben van: pijn, rode mond, branderig gevoel in mond

- **Cotellic (cobimetinib)**

### **Samenvatting van de productkenmerken**

4.8 Bijwerkingen

Maagdarmstelselaandoeningen

Frequentie 'zeer vaak': stomatitis;

### **Bijsluiter**

4. Mogelijke bijwerkingen

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

<...>

- Een ontsteking van het slijmvlies in uw mond. U kunt last hebben van: pijn, rode mond, branderig gevoel in mond