



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 July 2017
EMA/PRAC/467495/2017
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 juli 2017

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. Amoxicilline; amoxicilline, clavulaanzuur – geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (EPITT-nr. 18802)

Amoxicilline

Samenvatting van de productkenmerken

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige en soms fatale overgevoelighedsreacties (waaronder anafylactische reacties en ernstige bijwerkingen van de huid) zijn gemeld bij patiënten die met penicilline werden behandeld.

4.8. Bijwerkingen

Huid- en onderhuidaandoeningen

Frequentie 'zeer zelden': Huidreacties zoals erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse, bulleuze en exfoliatieve dermatitis, ~~en~~ acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP) (zie rubriek 4.4) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS).



Bijsluiter

4. Mogelijke bijwerkingen

Zeer zelden

- andere ernstige huidreacties kunnen zijn: veranderingen in huidkleur, bultjes onder de huid, blaarvorming, puistjes, vervelling, roodheid, pijn, jeuk, schilferen. Deze kunnen gepaard gaan met koorts, hoofdpijn en pijn in het lichaam
- griepachtige symptomen met huiduitslag, koorts, gezwollen klieren en afwijkende resultaten van bloedonderzoek (zoals een verhoogde concentratie witte bloedcellen (eosinofilie) en leverenzymen) (geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)).

Amoxicilline + clavulaanzuur

Samenvatting van de productkenmerken

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige en soms fatale overgevoelighedsreacties (waaronder anafylactische reacties en ernstige bijwerkingen van de huid) zijn gemeld bij patiënten die met penicilline werden behandeld.

4.8. Bijwerkingen

Huid- en onderhuidaandoeningen

Frequentie 'niet bekend': Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)

Bijsluiter

4. Mogelijke bijwerkingen

Frequentie niet bekend

- Ernstige huidreacties:
 - een uitgebreide huiduitslag met blaren en vervelling van de huid, vooral rond de mond, neus, ogen en geslachtsdelen (*Stevens-Johnson-syndroom*), en een ernstigere vorm die uitgebreide vervelling van de huid veroorzaakt (meer dan 30% van het lichaamsoppervlak, *toxische epidermale necrolyse*)
 - uitgebreide rode huiduitslag met kleine blaren met pus (*bulleuze exfoliatieve dermatitis*)
 - een rode, schilferige uitslag met bultjes onder de huid en blaren (*exanthemateuze pustulose*)
 - griepachtige symptomen met huiduitslag, koorts, gezwollen klieren en afwijkende resultaten van bloedonderzoek (zoals een verhoogde concentratie witte bloedcellen (eosinofilie) en leverenzymen) (geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)).

2. Ciprofloxacin; meropenem – Onverenigbaarheid leidend tot mogelijke precipitatie wanneer gelijktijdig intraveneus toegediend (EPITT-nr. 18790)

Voor oplossingen voor infusie met ciprofloxacin

Samenvatting van de productkenmerken

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

Tenzij de verenigbaarheid met andere oplossingen voor infusie/geneesmiddelen bevestigd is, moet de oplossing voor infusie altijd afzonderlijk worden toegediend. De zichtbare tekenen van onverenigbaarheid zijn bijvoorbeeld precipitatie, troebelheid en verkleuring. Onverenigbaarheid treedt op met alle oplossingen voor infusie/geneesmiddelen die fysisch of chemisch instabiel zijn bij de pH van de ciprofloxacin oplossingen (bijvoorbeeld penicilline, heparineoplossingen), met name bij de combinatie met oplossingen die aangepast zijn aan een alkalische pH (pH van de oplossingen voor infusie met ciprofloxacin: 3.9 – 4.5).

Voor oplossingen voor infusie met meropenem

Samenvatting van de productkenmerken

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

3. Darbepoëtine alfa; epoëtine alfa; epoëtine bèta; epoëtine thèta; epoëtine zèta; methoxypolyethyleenglycol-epoëtine bèta – Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) zoals Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) (EPITT-nr. 18846)

Samenvatting van de productkenmerken

Voor alle epoëtinen - 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid zoals Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, gemeld in verband met epoëtinebehandeling. Er zijn ernstigere gevallen waargenomen met langwerkende epoëtinen.

Op het moment van voorschrijven dienen patiënten te worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en nauwlettend te worden gecontroleerd op huidreacties. Als zich tekenen en symptomen voordoen die duiden op deze reacties, dient behandeling met <productnaam> onmiddellijk te worden stopgezet en dient een alternatieve behandeling overwogen te worden.

Als bij de patiënt een ernstige huidreactie zoals SJS of TEN is ontstaan als gevolg van het gebruik van <productnaam>, mag behandeling met <productnaam> nooit opnieuw worden gestart bij deze patiënt.

Voor alle epoëtinen behalve darbepoëtine alfa en methoxypolyethyleenglycol-epoëtine bèta:

4.8. Bijwerkingen - onderrubriek 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen':

Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid zoals Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, gemeld in verband met epoëtinebehandeling (zie rubriek 4.4).

Voor darbepoëtine alfa:

4.8. Bijwerkingen – getabelleerde lijst van bijwerkingen – zowel voor patiënten met chronisch nierfalen als patiënten met kanker:

Huid- en onderhuidaandoeningen– (frequentie niet bekend) - SJS/TEN, erythema multiforme, blaarvorming, exfoliatie van de huid*

Opmerking onder de tabel: *zie rubriek 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' hieronder en rubriek 4.4

4.8. Bijwerkingen – sub-rubriek 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen':

Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid gemeld, zoals Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn(zie rubriek 4.4).

Bijsluiter

Voor alle epoëtinen

Rubriek Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel? - Wees extra voorzichtig met <productnaam>:

Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid zoals Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) gemeld in verband met epoëtinebehandeling.

SJS/TEN kan in eerste instantie verschijnen als rode schietschijfachtige vlekken of ronde plekken, vaak met blaren in het midden op de romp. Ook kunnen er blaren in en rond de mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen (rode en gezwollen ogen) optreden. Deze ernstige vormen van huiduitslag worden vaak voorafgegaan door koorts en/of griepachtige symptomen. De uitslag kan zich ook ontwikkelen tot uitgebreide vervelling van de huid en levensbedreigende complicaties.

Stop met gebruik van <productnaam> en neem onmiddellijk contact op met uw arts of roep direct medische hulp in als bij u een ernstige uitslag of een van deze andere huidsymptomen optreedt.

Rubriek Mogelijke bijwerkingen

Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid zoals Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse gemeld in verband met epoëtinebehandeling. Deze kunnen verschijnen als rode schietschijfachtige vlekken of ronde plekken, vaak met blaren in het midden op de romp, vervelling van de huid, blaren in en rond de mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen. Ze kunnen voorafgegaan worden door koorts of griepachtige symptomen. Stop met het gebruik van <productnaam> als deze symptomen bij u optreden en neem onmiddellijk contact op met uw arts of roep direct medische hulp in. Zie ook rubriek 2.

4. Fulvestrant – Anafylactische reactie (EPITT-nr. 18832)

Samenvatting van de productkenmerken

4.8. Bijwerkingen

Immuunsysteemaandoeningen

Frequentie 'Vaak': Overgevoeligheidsreacties

Frequentie 'Soms': Anafylactische reacties

Bijsluiter

4. Mogelijke bijwerkingen

U heeft misschien onmiddellijke medische behandeling nodig als u een van de volgende bijwerkingen krijgt:

- Allergische reacties (overgevoeligheidsreacties), waaronder zwelling van gezicht, lippen, tong en/of keel die tekenen van anafylactische reacties kunnen zijn

- ...

Soms optredende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 op de 100 personen voorkomen)

- ...
- Anafylactische reacties

5. Intraveneuze (i.v.) vloeistoffen die elektrolyten en/of koolhydraten bevatten – hyponatriëmie (EPITT-nr. 18631)

De onderstaande bewoording dient te worden aangepast aan het afzonderlijke productniveau en er moet derhalve, voorafgaand aan de indiening, overeenstemming worden bereikt met de nationale bevoegde instantie over het type van de in te dienen variatie.

Samenvatting van de productkenmerken voor vloeistoffen die glucose bevatten

De aanpassingen zijn gebaseerd op de bestaande samenvatting van de productkenmerken voor een i.v.-vloeistof met 5% glucose. Voor andere glucosebevattende producten in deze categorie (bijvoorbeeld B05BA03 (koolhydraten) en B05BB02 (elektrolyten met koolhydraten)) moet derhalve wellicht de samenvatting van de productkenmerken worden aangepast en ingevoegd in de feitelijke samenvatting van de productkenmerken van het betreffende product – zodat de essentie van de vereiste aanpassingen behouden blijft.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Vloeistofbalans, serumglucose, serumnatrium en andere elektrolyten moeten wellicht worden gecontroleerd voor en tijdens toediening, met name bij patiënten met een verhoogde niet-osmotische

afgifte van vasopressine (antidiuretisch hormoon-secretiedeficiëntiesyndroom, SIADH) en bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met vasopressine-agonisten vanwege het risico op hyponatriëmie. Controle van serumnatrium is vooral belangrijk voor fysiologisch hypotone vloeistoffen. <Productnaam> kan uitermate hypotoon worden na toediening als gevolg van metabolisering van glucose in het lichaam (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Intraveneuze glucose-infusies zijn gewoonlijk isotone oplossingen. In het lichaam kunnen glucosebevattende vloeistoffen echter uitermate fysiologisch hypotoon worden als gevolg van snelle metabolisering van glucose (zie rubriek 4.2).

Intraveneuze toediening van glucose kan verstoring van de elektrolytenbalans veroorzaken, met name hypo- of hyperosmotische hyponatriëmie, afhankelijk van de toniciteit van de oplossing, het volume en de snelheid van de infusie en afhankelijk van de onderliggende aandoening van de patiënt en diens vermogen om glucose te metaboliseren.

Hyponatriëmie:

Patiënten met niet-osmotische afgifte van vasopressine (bijvoorbeeld bij acute ziekte, pijn, postoperatieve stress, infecties, brandwonden en ziekten van het centrale zenuwstelsel), patiënten met hart-, lever- of nierziekten en patiënten blootgesteld aan vasopressine-agonisten (zie rubriek 4.5) lopen een specifiek risico op acute hyponatriëmie bij infusie van hypotone vloeistoffen.

Acute hyponatriëmie kan leiden tot acute hyponatriëmie encefalopathie (hersenoedeem) die wordt gekenmerkt door hoofdpijn, misselijkheid, epileptische aanvallen, lethargie en braken. Patiënten met hersenoedeem hebben een extra hoog risico op ernstig, onomkeerbaar en levensbedreigend hersenletsel.

Kinderen, vrouwen in de vruchtbare leeftijd en patiënten met een verminderde hersenwerking (bijvoorbeeld meningitis, intracraniale bloeding en hersenschudding) hebben een extra hoog risico op ernstige en levensbedreigende hersenzwelling veroorzaakt door acute hyponatriëmie.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die leiden tot een verhoogd vasopressine-effect

De hieronder genoemde geneesmiddelen verhogen het effect van vasopressine, wat leidt tot verminderde renale excretie van elektrolytenvrij water, en verhogen het risico op in het ziekenhuis opgelopen hyponatriëmie na incorrect uitgebalanceerde behandeling met i.v.-vloeistoffen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8).

- Geneesmiddelen die de afgifte van vasopressine stimuleren, bijvoorbeeld: chloorpropamide, clofibraat, carbamazepine, vincristine, selectieve serotonineheropnameremmers, 3,4-methyleendioxy-N-methamfetamine, ifosfamide, antipsychotica, narcotica
- Geneesmiddelen die de werking van vasopressine versterken, bijvoorbeeld: chloorpropamide, NSAID's, cyclofosfamide
- Vasopressine-analogen, bijvoorbeeld: desmopressine, oxytocine, vasopressine, terlipressine

Andere geneesmiddelen die het risico op hyponatriëmie verhogen zijn onder meer diuretica in het algemeen en anti-epileptica zoals oxcarbazepine.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

<Productnaam> dient met voorzichtigheid te worden toegediend bij zwangere vrouwen gedurende de bevalling, met name indien het wordt toegediend in combinatie met oxytocine vanwege het risico op hyponatriëmie (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8).

4.8. Bijwerkingen

Geclassificeerde lijst van bijwerkingen		
Systeem/orgaanklasse	Bijwerking (MedDRA-term)	Frequentie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	In het ziekenhuis opgelopen hyponatriëmie**	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hyponatriëmisce encefalopathie**	Niet bekend

** In het ziekenhuis opgelopen hyponatriëmie kan onomkeerbaar hersenletsel en overlijden veroorzaken door de ontwikkeling van hyponatriëmisce encefalopathie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Samenvatting van de productkenmerken voor i.v.-vloeistoffen zonder glucose

De aanpassingen zijn gebaseerd op een bestaande samenvatting van de productkenmerken voor een i.v.-vloeistof met Ringerlactaat. Voor andere producten in deze categorie (bijvoorbeeld B05BB01 – elektrolyten; hypotone producten) moet wellicht de samenvatting van de productkenmerken worden aangepast en ingevoegd in de feitelijke samenvatting van de productkenmerken van het betreffende product – zodat de essentie van de vereiste aanpassingen behouden blijft.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Vloeistofbalans, serumelektrolyten en zuur-base-evenwicht moeten wellicht worden gecontroleerd voor en tijdens toediening, met bijzondere aandacht voor serumnatrium bij patiënten met verhoogde niet-osmotische afgifte van vasopressine (antidiuretisch hormoon-secretiedeficiëntiesyndroom, SIADH) en bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met vasopressine-agonisten vanwege het risico op in het ziekenhuis opgelopen hyponatriëmie (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8).

Controle van serumnatrium is vooral belangrijk voor fysiologisch hypotone vloeistoffen.

Toniciteit <productnaam>: XXX

De infusiesnelheid en het infusievolume zijn afhankelijk van de leeftijd, het gewicht en de klinische aandoening (bijvoorbeeld brandwonden, operatie, hoofdwond, infecties), en de bijkomende therapie dient te worden bepaald door een behandelend arts met ervaring met intraveneuze vloeistofbehandeling bij kinderen (zie rubrieken 4.4. en 4.8).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Infusie van een hoog volume mag alleen worden toegepast bij patiënten met hart- of longfalen en bij patiënten met niet-osmotische afgifte van vasopressine (waaronder SIADH), vanwege het risico op in het ziekenhuis opgelopen hyponatriëmie (zie hieronder).

Hyponatriëmie

Patiënten met niet-osmotische afgifte van vasopressine (bijvoorbeeld bij acute ziekte, pijn, postoperatieve stress, infecties, brandwonden en ziekten van het centrale zenuwstelsel), patiënten met hart-, lever- of nierziekten en patiënten blootgesteld aan vasopressine-agonisten (zie rubriek 4.5) lopen een specifiek risico op acute hyponatriëmie bij infusie van hypotone vloeistoffen.

Acute hyponatriëmie kan leiden tot acute hyponatriëmische encefalopathie (hersenoedeem) die wordt gekenmerkt door hoofdpijn, misselijkheid, epileptische aanvallen, lethargie en braken. Patiënten met hersenoedeem hebben een extra hoog risico op ernstig, onomkeerbaar en levensbedreigend hersenletsel.

Kinderen, vrouwen in de vruchtbare leeftijd en patiënten met verminderde hersenwerking (bijvoorbeeld meningitis, intracraniale bloeding, hersenschudding en hersenoedeem) hebben een extra hoog risico op ernstige en levensbedreigende hersenzwelling veroorzaakt door acute hyponatriëmie.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die leiden tot een verhoogd vasopressine-effect

De hieronder genoemde geneesmiddelen verhogen het effect van vasopressine, wat leidt tot verminderde renale excretie van elektrolytenvrij water, en kunnen het risico verhogen op in het ziekenhuis opgelopen hyponatriëmie na incorrect uitgebalanceerde behandeling met i.v.-vloeistoffen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8).

- Geneesmiddelen die de afgifte van vasopressine stimuleren zijn onder meer: chloorpropamide, clofibraat, carbamazepine, vincristine, selectieve serotonineheropnameremmers, 3,4-methyleendioxy-N-methamfetamine, ifosfamide, antipsychotica, narcotica
- Geneesmiddelen die de werking van vasopressine versterken zijn onder meer: chloorpropamide, NSAID's, cyclofosfamide
- Vasopressine-analogen zijn onder meer: desmopressine, oxytocine, vasopressine, terlipressine

Andere geneesmiddelen die het risico op hyponatriëmie verhogen zijn onder meer diuretica in het algemeen en anti-epileptica zoals oxcarbazepine.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

<Productnaam> dient met voorzichtigheid te worden toegediend bij zwangere vrouwen gedurende de bevalling, vooral met het oog op serumnatrium, indien toegediend in combinatie met oxytocine (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8).

4.8. Bijwerkingen

- In het ziekenhuis opgelopen hyponatriëmie**
- Acute hyponatriëmische encefalopathie**

*In het ziekenhuis opgelopen hyponatriëmie kan leiden tot onomkeerbaar hersenletsel en overlijden door de ontwikkeling van hyponatriëmische encefalopathie, frequentie niet bekend (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.5).

6. Prednisolon; prednison – Geïnduceerde niercrisis bij sclerodermie (EPITT-nr. 18888)

Betrokken geneesmiddelen: systemische formuleringen van prednisolonbevattende geneesmiddelen en prednisonbevattende geneesmiddelen in doses die systemische concentraties opleveren equivalent aan meer dan 15 mg prednisolon per dag

Voor topische formuleringen is geen actie vereist.

Samenvatting van de productkenmerken

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Sclerodermale niercrisis

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met gegeneraliseerde sclerose omdat een verhoogde incidentie van een (mogelijk fatale) sclerodermale niercrisis met hypertensie en verminderde urinaire excretie is waargenomen bij een dagelijkse prednisolondosis van 15 mg of hoger. Bloeddruk en nierfunctie (s-creatinine) moeten dan ook routinematig worden gecontroleerd. Wanneer het vermoeden van niercrisis bestaat, dient de bloeddruk nauwlettend onder controle te worden gehouden.

4.8. Bijwerkingen

Frequentie 'niet bekend': Sclerodermale niercrisis*

*zie rubriek c)

Sclerodermale niercrisis

Het voorkomen van sclerodermale niercrisis verschilt tussen de verschillende subpopulaties. Het hoogste risico is gemeld bij patiënten met diffuse systemische sclerose. Het laagste risico is gemeld bij patiënten met beperkte gegeneraliseerde sclerose (2%) en juveniele gegeneraliseerde sclerose (1%)

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 u:

Sclerodermie heeft (ook bekend als gegeneraliseerde sclerose, een auto-immuunziekte), omdat dagelijkse doses van 15 mg of hoger van dit geneesmiddel het risico op een ernstige complicatie (zogeneten sclerodermale niercrisis) kan verhogen. Tekenen van sclerodermale niercrisis zijn een verhoogde bloeddruk en verminderde urineproductie. De arts kan u adviseren om uw bloeddruk en urine regelmatig te laten controleren.

4. Mogelijke bijwerkingen

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is

Sclerodermale niercrisis bij patiënten die al sclerodermie (een auto-immuunziekte) hebben. Tekenen van sclerodermale niercrisis zijn een verhoogde bloeddruk en verminderde urineproductie.