



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

5 February 2024<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/29783/2024  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen Verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 8. bis 11. Januar 2024

Der Wortlaut der Produktinformationen in diesem Dokument ist dem Dokument mit dem Titel „Empfehlungen des PRAC zu Signalen“ entnommen, das den gesamten Text zu den Empfehlungen des PRAC für die Aktualisierung der Produktinformationen sowie einige allgemeine Anleitungen zum Umgang mit Signalen enthält. Es ist auf der Website zu den [Empfehlungen des PRAC zu Sicherheitssignalen](#) (nur in englischer Sprache) zu finden.

Neu in die Produktinformationen einzufügender Text ist unterstrichen. Derzeit vorhandener, jedoch zu streichender Text ist ~~durchgestrichen~~.

### 1. Amphotericin B, Lipidformulierungen – Hyperkaliämie (EPITT-Nr. 19966)

#### AmBisome\*

#### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

##### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wurde gezeigt, dass AmBisome wesentlich weniger toxisch ist als herkömmliches Amphotericin B, insbesondere in Bezug auf Nephrotoxizität; dennoch können Nebenwirkungen, einschließlich renaler Nebenwirkungen, auftreten.

In Studien, in denen AmBisome 3 mg/kg täglich mit höheren Dosen (5, 6 oder 10 mg/kg täglich) verglichen wurde, wurde festgestellt, dass die Inzidenzraten von erhöhtem Serumkreatinin, Hypokaliämie und Hypomagnesiämie in den Hochdosisgruppen deutlich höher waren.

~~Es sollte bei Patienten, die gleichzeitig nephrotoxische Arzneimittel erhalten, sowie bei anderen mit AmBisom behandelten Patienten eine regelmäßige Laboruntersuchung der Serumelektrolyte, insbesondere Kalium und Magnesium, sowie der Nieren-, Leber- und hämatopoetischen Funktion~~

---

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



durchgeführt werden (~~siehe Abschnitt 4.5~~). Aufgrund des Risikos einer Hypokaliämie kann während der Anwendung von AmBisome eine angemessene Kaliumergänzung erforderlich sein. Wenn eine klinisch signifikante Reduzierung der Nierenfunktion oder eine Verschlechterung anderer Parameter auftritt, sollte eine Dosisreduzierung, eine Unterbrechung der Behandlung oder ein Absetzen der Behandlung erwogen werden. Es wurden Fälle von Hyperkaliämie (von denen einige zu Herzrhythmusstörungen und Herzstillstand führten) berichtet. Die meisten dieser Fälle traten bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen auf und einige nach Kaliumsupplementierung bei Patienten mit vorangegangener Hypokaliämie. Daher sollten die Nierenfunktion und die Kaliumwerte vor und während der Behandlung gemessen werden. Dies ist besonders wichtig bei Patienten mit vorbestehender Nierenerkrankung, bei denen bereits ein Nierenversagen aufgetreten ist, oder bei Patienten, die gleichzeitig nephrotoxische Arzneimittel erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

#### 4.8 Nebenwirkungen

Unter der Systemorganklasse „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ mit der Häufigkeit „häufig“ Hyperkaliämie

#### **Packungsbeilage**

##### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von AmBisome beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- **Wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, die Nierenschäden verursachen können**, siehe den Abschnitt *Anwendung von AmBisome zusammen mit anderen Arzneimitteln*. AmBisome kann die Nieren schädigen. Ihr Arzt oder die medizinische Fachkraft wird ~~regelmäßig~~ Blutproben nehmen, um Ihren Kreatininwert (chemischer Stoff im Blut, der die Nierenfunktion widerspiegelt) und Ihre Elektrolytwerte (insbesondere Kalium und Magnesium) vor und während der Behandlung mit AmBisome zu messen, da beide anormal sein können, wenn Ihre Nierenfunktion sich verändert. Dies ist besonders wichtig, wenn Sie zuvor Nierenschäden erlitten haben oder wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, die Ihre Nierenfunktion beeinflussen können. Die Blutproben werden außerdem auf Veränderungen in Ihrer Leber und auf die Fähigkeit Ihres Körpers, neue Blutzellen und Blutplättchen zu bilden, untersucht. **Wenn Blutuntersuchungen eine Veränderung der Nierenfunktion** oder andere wichtige Veränderungen ergeben, kann Ihr Arzt Ihnen eine niedrigere Dosis AmBisome geben oder die Behandlung abbrechen.
- **Wenn Blutuntersuchungen ergeben, dass Ihr Kaliumspiegel niedrig ist**. In diesem Fall verschreibt Ihr Arzt Ihnen unter Umständen eine Kaliumergänzung, die Sie während der Behandlung mit AmBisome einnehmen müssen.
- **Wenn Blutuntersuchungen ergeben, dass Ihr Kaliumspiegel hoch ist**, kann bei Ihnen unregelmäßiger Herzschlag auftreten, der in manchen Fällen schwerwiegend sein kann.

##### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

- Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- .....
- Hohe Kaliumspiegel im Blut

## Abelcet\*

### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da es sich bei Abelcet um ein potenziell nephrotoxisches Arzneimittel handelt, sollte vor Beginn der Behandlung und während der Behandlung die Nierenfunktion überwacht werden. Dies ist besonders wichtig bei Patienten mit vorbestehender Nierenerkrankung, ~~oder~~ bei Patienten, bei denen bereits ein Nierenversagen aufgetreten ist, oder bei Patienten, die nephrotoxische Arzneimittel erhalten. Eine Laboruntersuchung der Serum-Elektrolyte, insbesondere des Kaliums ~~sowie der Nierenfunktion~~, sollte regelmäßig vor und während der Therapie durchgeführt werden. Es wurden Fälle von Hyperkaliämie (von denen einige zu Herzrhythmusstörungen und Herzstillstand führten) berichtet. Einige dieser Nebenwirkungen traten bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung oder nach Kaliumsupplementierung bei Patienten mit vorangegangener Hypokaliämie auf.

#### 4.8 Nebenwirkungen.

Unter der Systemorganklasse „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ mit der Häufigkeit „häufig“ Hyperkaliämie\*

### Packungsbeilage

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Abelcet beachten?

##### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Wenn Sie mit einem Abelcet-Lipidkomplex behandelt werden, wird Ihr Arzt die Nierenfunktion und die Elektrolyte, wie z. B. Kalium, vor und während der Behandlung mit Abelcet überwachen. Dies ist besonders wichtig, wenn Sie bereits Nierenschäden erlitten haben oder wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, die Ihre Nierenfunktion beeinflussen können. Wenn Blutuntersuchungen ergeben, dass Ihr Kaliumspiegel hoch ist, kann bei Ihnen unregelmäßiger Herzschlag auftreten, der in manchen Fällen schwerwiegend sein kann.

Ihr Arzt wird die Funktion ~~Ihrer Nieren und~~ Ihrer Leber regelmäßig überwachen ~~und regelmäßig Blutuntersuchungen durchführen~~, insbesondere wenn Sie in der Vergangenheit eine Lebererkrankung ~~und Nierenprobleme~~ hatten.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

##### Häufige Nebenwirkungen

.....

##### Hohe Kaliumspiegel im Blut\*

*\* Aufgrund der Unterschiede in den nationalen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels und Packungsbeilagen wird darauf hingewiesen, dass in der Produktinformation bereits enthaltener Text hinsichtlich der Aufnahme des in dieser Empfehlung des PRAC angegebenen neuen Textes geändert/angepasst werden muss.*

## 2. Avatrombopag – Antiphospholipid-Syndrom (EPITT-Nr. 19954)

### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Thrombotische/thromboembolische Ereignisse

[...] Doptelet wurde nicht an Patienten, bei denen früher thromboembolische Ereignisse aufgetreten waren, untersucht. Das potenziell erhöhte thrombotische Risiko muss bei der Verabreichung von Doptelet an Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Thromboembolien, einschließlich, aber nicht darauf beschränkt, genetisch bedingter prothrombotischer Erkrankungen (z. B. Faktor-V-Leiden, Prothrombin 20210A, Antithrombinmangel oder Protein C- oder S-Mangel), erworbener Risikofaktoren (z. B. Antiphospholipid-Syndrom), fortgeschrittenem Alter, bei Patienten, die über längere Zeit immobilisiert waren, maligne Erkrankungen haben, Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapie anwenden, [...]

## 3. Cefotaxim – Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (EPITT-Nr. 19960)

### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der derzeitige Text sollte durch folgenden Wortlaut ersetzt werden:

##### Schwere Hautreaktionen

Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut (SCARs), einschließlich Fällen von akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können, wurden nach der Markteinführung in Zusammenhang mit einer Behandlung mit Cefotaxim berichtet.

Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten auf die Anzeichen und Symptome von Hautreaktionen hingewiesen werden.

Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hinweisen, ist die Behandlung mit Cefotaxim umgehend abzubrechen. Wenn der Patient unter Anwendung von Cefotaxim eine AGEP, ein SJS, eine TEN oder ein DRESS entwickelt hat, darf die Behandlung mit Cefotaxim nicht wieder aufgenommen werden und sollte dauerhaft abgesetzt bleiben. Bei Kindern kann das Auftreten eines Hautausschlags mit der zugrunde liegenden Infektion oder einem alternativen infektiösen Prozess verwechselt werden, daher sollten Ärzte die Möglichkeit einer Reaktion auf Cefotaxim bei Kindern in Erwägung ziehen, bei denen während der Behandlung mit Cefotaxim Ausschlag- und Fiebersymptome auftreten.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“

Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4)

## Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von [Bezeichnung des Arzneimittels] beachten?

**[Bezeichnung des Arzneimittels] darf nicht angewendet werden,**

.....

wenn Sie nach der Anwendung von Cefotaxim oder anderen Cephalosporinen schon einmal einen schweren Hautausschlag oder Hautabschälungen, Blasenbildung und/oder wunde Stellen im Mund entwickelt haben.

Wenden Sie [Bezeichnung des Arzneimittels] nicht an oder informieren Sie Ihren Arzt, wenn solche bei Ihnen auftreten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

**Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung von [Bezeichnung des Arzneimittels] erforderlich**

Schwere Hautreaktionen, einschließlich Fällen von Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), wurden im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Cefotaxim berichtet. Brechen Sie die Anwendung von Cefotaxim ab und begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung, wenn Sie eines oder mehrere der in Abschnitt 4 beschriebenen Symptome im Zusammenhang mit diesen schweren Hautreaktionen bemerken.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Der derzeitige Text sollte durch folgenden Wortlaut ersetzt werden:

Brechen Sie die Einnahme von Cefotaxim ab und informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Symptome feststellen:

- rötliche, nicht erhabene, kreisförmige Flecken am Rumpf, oft mit Blasen in der Mitte, Abschälungen der Haut, Geschwüre in Mund, Rachen und Nase sowie an Genitalien und Augen. Diesen schweren Hautausschlägen können Fieber und grippeähnliche Symptome vorausgehen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse).
- großflächiger Ausschlag, hohe Körpertemperatur und vergrößerte Lymphknoten (DRESS-Syndrom oder Arzneimittel-Überempfindlichkeitssyndrom).
- Ein roter, schuppiger, ausgedehnter Hautausschlag mit Beulen unter der Haut und Blasen in Verbindung mit Fieber. Die Symptome treten in der Regel zu Beginn der Behandlung auf (akute generalisierte exanthematische Pustulose).

## 4. Cobimetinib; Vemurafenib – aphtöses Geschwür, Mundgeschwür, Stomatitis (EPITT-Nr. 19961)

- **Zelboraf (Vemurafenib)**

### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

#### 4.8 Nebenwirkungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufigkeit „Häufig“: Stomatitis

### **Packungsbeilage**

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

<...>

- Wunder Mund oder Geschwüre im Mund, Entzündung der Schleimhäute (Stomatitis)

### • **Cotellic (Cobimetinib)**

### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

4.8 Nebenwirkungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufigkeit „sehr häufig“: Stomatitis

### **Packungsbeilage**

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

<...>

- Wunder Mund oder Geschwüre im Mund, Entzündung der Schleimhäute (Stomatitis)