

2 August 2021<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/401497/2021 Corr<sup>2</sup> <sup>3</sup>  
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 5. bis 8. Juli 2021

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 kann [hier](#) aufgerufen werden (nur in Englisch).

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

### 1. Donepezil – Erregungsleitungsstörungen, einschließlich QT-Verlängerung und Torsade de Pointes (EPITT-Nr. 19667)

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

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kardiovaskuläre Erkrankungen

[...]

Nach Markteinführung wurden Fälle von QTc-Intervallverlängerung und Torsade de Pointes berichtet (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Vorsicht ist geboten bei Patienten mit bestehender QTc-Verlängerung oder QTc-Verlängerung in der Familienanamnese, bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die das QTc-Intervall beeinflussen, oder bei Patienten mit relevanter bestehender Herzkrankung (z. B. nicht kompensierte Herzinsuffizienz, kürzlich aufgetretener Herzinfarkt, Bradyarrhythmien) oder Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie). Eine klinische Überwachung (EKG) kann erforderlich sein.

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

<sup>2</sup> A typo was corrected in the German translation of the octreotide product information on 27 September 2021 (see page 7).

<sup>3</sup> Section 2 of the package leaflet for donepezil was revised on 21 September 2021 (see pages 2-3).



#### 4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Im Zusammenhang mit Donepezil wurden Fälle von QTc-Intervallverlängerung und Torsade de Pointes berichtet. Vorsicht ist geboten, wenn Donepezil in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, und eine klinische Überwachung (EKG) kann erforderlich sein. Beispiele sind:

Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin)

Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol)

Bestimmte Antidepressiva (z. B. Citalopram, Escitalopram, Amitriptylin)

Andere Antipsychotika (z. B. Phenothiazin-Derivate, Sertindol, Pimozid, Ziprasidon)

Bestimmte Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Erythromycin, Levofloxacin, Moxifloxacin)

#### 4.8. Nebenwirkungen

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Herzerkrankungen

Häufigkeit „nicht bekannt“: Polymorphe ventrikuläre Tachykardie, einschließlich Torsade de Pointes; verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm

Verletzung und Vergiftung

häufig: Unfälle einschließlich Stürzen

#### Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von [Produktnname] beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie [Produktnname] einnehmen, wenn Sie Folgendes haben oder hatten:

eine Herzerkrankung (wie unregelmäßiger oder sehr langsamer Herzschlag, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt)

eine Herzerkrankung, die als „verlängertes QT-Intervall“ bezeichnet wird, oder in der Vorgeschichte bestimmte Herzrhythmusstörungen, die als Torsade de Pointes bezeichnet werden, oder wenn jemand in Ihrer Familie ein „verlängertes QT-Intervall“ hat

niedrige Magnesium- oder Kaliumspiegel im Blut

Einnahme von [Produktnname] zusammen mit anderen Arzneimitteln

Insbesondere ist es wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie eine der folgenden Arten von Arzneimitteln einnehmen:<sup>4</sup>

- Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen, z. B. Amiodaron, Sotalol
- Arzneimittel gegen Depression, z. B. Citalopram, Escitalopram, Amitriptylin, Fluoxetin
- Arzneimittel gegen Psychosen, z. B. Pimozid, Sertindol, Ziprasidon

<sup>4</sup> Diese Liste wurde am 21. September 2021 überarbeitet.

- Arzneimittel gegen bakterielle Infektionen, z. B. Clarithromycin, Erythromycin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Rifampicin
- Arzneimittel gegen Pilzinfektionen, z. B. Ketoconazol
- andere Arzneimittel gegen Alzheimer-Krankheit, z. B. Galantamin
- Schmerzmittel oder Arzneimittel gegen Arthritis, z. B. Aspirin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) wie Ibuprofen oder Diclofenac-Natrium
- Anticholinergika, z. B. Tolterodin
- ~~Antibiotika, z. B. Erythromycin, Rifampicin~~
- ~~Arzneimittel gegen Pilzinfektionen, z. B. Ketoconazol~~
- ~~Antridepressiva, z. B. Fluoxetin~~
- Antikonvulsiva, z. B. Phenytoin, Carbamazepin
- Arzneimittel gegen Herzkrankungen, z. B. Chinidin, Betablocker (Propranolol und Atenolol)
- Muskelrelaxantien, z. B. Diazepam, Succinylcholin
- Allgemeinanästhetika
- rezeptfreie Arzneimittel, z. B. pflanzliche Heilmittel

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Häufigkeit „nicht bekannt“:

Veränderungen der Herzaktivität, die in einem Elektrokardiogramm (EKG) als „verlängertes QT-Intervall“ beobachtet werden können

Schneller, unregelmäßiger Herzschlag, Ohnmacht, was Symptome einer lebensbedrohlichen Erkrankung sein können, die als Torsade de Pointes bekannt ist

## **2. Immunkontrollpunkt-Inhibitoren: Atezolizumab; Avelumab; Cemiplimab; Durvalumab; Ipilimumab; Pembrolizumab; Nivolumab – Immunvermittelte Zystitis (EPITT-Nr. 19610)**

### **Keytruda (Pembrolizumab)**

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

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

Hinzufügung von „nicht-infektiöse Zystitis“ im Absatz zu anderen immunvermittelten Nebenwirkungen mit einem Querverweis auf die Abschnitte 4.2 und 4.8.

##### 4.8. Nebenwirkungen

Hinzufügung von „nicht-infektiöse Zystitis“ als UAW in der Systemorganklasse „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ mit der Häufigkeit „selten“ in der Spalte für Monotherapie in Tabelle 2.

### **Packungsbeilage**

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Hinzufügung von „Blasenentzündung. Anzeichen und Symptome können häufige und/oder schmerzhafte Harnausscheidung, Harndrang, Blut im Urin, Schmerzen oder Druck im Unterbauch umfassen.“ in der Liste der Nebenwirkungen mit der Häufigkeit „selten“.

## **Opdivo (Nivolumab)**

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

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

Hinzufügung von „nicht-infektiöse Zystitis“ im Absatz zu anderen immunvermittelten Nebenwirkungen mit einem Querverweis auf die Abschnitte 4.2 und 4.8.

#### 4.8. Nebenwirkungen

Hinzufügung von „nicht-infektiöse Zystitis“ als UAW in der Systemorganklasse „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ mit der Häufigkeit „selten“ für die Nivolumab-Monotherapie in Tabelle 6.

Hinzufügung von „nicht-infektiöse Zystitis“ als UAW in der Systemorganklasse „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ mit der Häufigkeit „gelegentlich“ für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in Tabelle 7 und in Tabelle 8.

Hinzufügung von „nicht-infektiöse Zystitis“ als UAW in der Systemorganklasse „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ mit der Häufigkeit „selten“ in Tabelle 9.

## **Packungsbeilage**

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Hinzufügung von „Blasenentzündung, Anzeichen und Symptome können häufige und/oder schmerzhafte Harnausscheidung, Harndrang, Blut im Urin, Schmerzen oder Druck im Unterbauch umfassen.“ in der Liste der Nebenwirkungen mit der Häufigkeit „selten“ für die Behandlung mit Opdivo allein.

Hinzufügung von „Blasenentzündung, Anzeichen und Symptome können häufige und/oder schmerzhafte Harnausscheidung, Harndrang, Blut im Urin, Schmerzen oder Druck im Unterbauch umfassen.“ in der Liste der Nebenwirkungen mit der Häufigkeit „gelegentlich“ für die Behandlung mit Opdivo in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Krebs.

## **Yervoy (Ipilimumab)**

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

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

Hinzufügung von „nicht-infektiöse Zystitis“ im Absatz zu anderen immunvermittelten Nebenwirkungen mit einem Querverweis auf die Abschnitte 4.2 und 4.8.

#### 4.8. Nebenwirkungen

Hinzufügung von „nicht-infektiöse Zystitis“ als UAW in der Systemorganklasse „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ mit der Häufigkeit „gelegentlich“ in Tabelle 4.

Hinzufügung von „nicht-infektiöse Zystitis“ als UAW in der Systemorganklasse „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ mit der Häufigkeit „gelegentlich“ für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in Tabelle 5 und in Tabelle 6.

## **Packungsbeilage**

### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Hinzufügung von „Blasenentzündung, Anzeichen und Symptome können häufige und/oder schmerzhafte Harnausscheidung, Harndrang, Blut im Urin, Schmerzen oder Druck im Unterbauch umfassen.“ in der Liste der Nebenwirkungen mit der Häufigkeit „gelegentlich“ für die Behandlung mit Ipilimumab-Monotherapie bzw. Ipilimumab-Kombinationstherapie.

## **Tecentriq (Atezolizumab)**

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

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

##### Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Angesichts des Wirkmechanismus von Atezolizumab können andere immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten, einschließlich nicht-infektiöser Zystitis.

Alle vermuteten immunvermittelten Nebenwirkungen sollen bewertet werden, um andere Ursachen auszuschließen. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome immunvermittelter Nebenwirkungen überwacht und je nach Schweregrad der Nebenwirkung mit Behandlungsmodifikationen und Kortikosteroiden, wie klinisch indiziert, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.8).

#### 4.8. Nebenwirkungen

Hinzufügung von „nicht-infektiöse Zystitis“ als UAW in der Systemorganklasse „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ in der Spalte für Monotherapie in Tabelle 2.

## **Packungsbeilage**

### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

[...]

##### Andere Nebenwirkungen, die berichtet wurden (Häufigkeit nicht bekannt):

Blasenentzündung, Anzeichen und Symptome können häufige und/oder schmerzhafte Harnausscheidung, Harndrang, Blut im Urin, Schmerzen oder Druck im Unterbauch umfassen.

## **Bavencio (Avelumab)**

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

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

Hinzufügung von „nicht-infektiöse Zystitis“ im Absatz zu anderen immunvermittelten Nebenwirkungen mit einem Querverweis auf die Abschnitte 4.2 und 4.8.

#### 4.8. Nebenwirkungen

Hinzufügung von „nicht-infektiöse Zystitis“ als UAW in der Systemorganklasse „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ mit der Häufigkeit „selten“ in Tabelle 2.

## **Packungsbeilage**

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Blasenentzündung. Anzeichen und Symptome können häufige und/oder schmerzhafte Harnausscheidung, Harndrang, Blut im Urin, Schmerzen oder Druck im Unterbauch umfassen.

## **Imfinzi (Durvalumab)**

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

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hinzufügung von „nicht-infektiöse Zystitis“ im Absatz zu anderen immunvermittelten Nebenwirkungen mit Querverweis auf die Abschnitte 4.2 und 4.8.

4.8. Nebenwirkungen

Hinzufügung von „nicht-infektiöse Zystitis“ als UAW in der Systemorganklasse „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ mit der Häufigkeit „selten“ in der Spalte für die Imfinzi-Monotherapie in Tabelle 3.

## **Packungsbeilage**

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Hinzufügung von „Blasenentzündung. Anzeichen und Symptome können häufige und/oder schmerzhafte Harnausscheidung, Harndrang, Blut im Urin, Schmerzen oder Druck im Unterbauch umfassen.“ in der Liste der Nebenwirkungen mit der Häufigkeit „selten“.

## **Libtayo (Cemiplimab)**

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

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hinzufügung von „nicht-infektiöse Zystitis“ im Absatz zu anderen immunvermittelten Nebenwirkungen mit einem Querverweis auf die Abschnitte 4.2 und 4.8.

4.8. Nebenwirkungen

Hinzufügung von „nicht-infektiöse Zystitis“ als UAW in der Systemorganklasse „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ in Tabelle 2.

## **Packungsbeilage**

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Hinzufügung von „Blasenentzündung. Anzeichen und Symptome können häufige und/oder schmerzhafte Harnausscheidung, Harndrang, Blut im Urin, Schmerzen oder Druck im Unterbauch umfassen.“ in der Liste der Nebenwirkungen mit der Häufigkeit „nicht bekannt“.

### **3. Octreotid – Exokrine Pankreasinsuffizienz (EPITT-Nr. 19661)**

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

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### **Pankreasfunktion:**

Exokrine Pankreasinsuffizienz (EPI) wurde bei einigen Patienten beobachtet, die eine Octreotid-Therapie gegen gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren erhielten. Symptome von EPI können Steatorrhoe, lockerer Stuhl, abdominale Blähungen und Gewichtsverlust sein. Bei symptomatischen Patienten sollten ein Screening und eine angemessene Behandlung der EPI<sup>5</sup> gemäß den klinischen Leitlinien in Betracht gezogen werden.

#### **Packungsbeilage**

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

Tests und Untersuchungen

Ihr Arzt wird möglicherweise Ihre Pankreasenzyme überprüfen.

---

<sup>5</sup> Correct German acronym inserted on 27 September 2021.