



20 August 2025¹
EMA/PRAC/240290/2025
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 7. bis 10. Juli 2025

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 Webseite 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. Ciltacabtagen autoleucel; Idecabtagen vicleucel; Tisagenlecleucel – Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (EPITT-Nr. 20153)

Kymriah

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Serologische Untersuchungen

Es gibt zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Erfahrung mit der Herstellung von Kymriah für Patienten mit positiver Testung auf HBV, HCV und HIV.

Vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung hat ein Screening auf HBV, HCV und HIV in Übereinstimmung mit den klinischen Leitlinien zu erfolgen. ~~Eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) kann bei Patienten, die mit gegen B-Zellen gerichteten Arzneimitteln behandelt werden, auftreten und kann zu einer fulminant verlaufenden Hepatitis, Leberversagen und zum Tod führen.~~

Virusreaktivierung

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



Eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) kann bei Patienten, die mit gegen B-Zellen gerichteten Arzneimitteln behandelt werden, auftreten und kann zu einer fulminant verlaufenden Hepatitis, Leberversagen und zum Tod führen.

Bei Patienten, die mit Kymriah und zuvor auch mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurden, wurde eine Reaktivierung des John-Cunningham(JC)-Virus berichtet, die zu einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) führte. Fälle mit tödlichem Ausgang wurden berichtet.

Abecma

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Virusreaktivierung

[...]

Bei Patienten, die mit Abecma und zuvor auch mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurden, wurde eine Reaktivierung des John-Cunningham(JC)-Virus berichtet, die zu einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) führte.

Carvykti

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Virusreaktivierung

[...]

Bei Patienten, die mit CARVYKTI und zuvor auch mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurden, wurde eine Reaktivierung des John-Cunningham(JC)-Virus berichtet, die zu einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) führte. Fälle mit tödlichem Ausgang wurden berichtet.

2. Clozapin – Neuer Aspekt des bekannten Risikos einer Neutropenie/Agranulozytose mit potenziellen Auswirkungen auf die Maßnahmen zur Risikominimierung (EPITT-Nr. 20141)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

[...]

[Bezeichnung des Arzneimittels] kann Agranulozytose verursachen. Seine Anwendung sollte beschränkt werden auf:

- Patienten mit Schizophrenie, die auf eine Behandlung mit Neuroleptika nicht ansprechen oder diese nicht vertragen,
- oder Patienten mit Psychosen bei Parkinsonerkrankung, wenn andere Behandlungsstrategien erfolglos waren (siehe Abschnitt 4.1)
- Patienten, die zu Beginn normale Befunde Leukozytenbefunde (Leukozytenzahl $\geq 3\ 500/\text{mm}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$) und ANC $\geq 2\ 000/\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$)) und der neutrophilen Granulozyten aufweisen, d.h. eine absolute Neutrophilenzahl [ANC] $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) in der Allgemeinbevölkerung und $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) bei Patienten mit bestätigter gutartiger ethnisch bedingter Neutropenie (BEN) und
- bei denen regelmäßige Kontrollen der Leukozytenzahlen (WBC) und der absoluten Neutrophilenzahlen (ANC) nach folgendem Schema durchgeführt werden können: wöchentlich während der ersten 18 Therapiewochen und danach mindestens alle 4 Wochen während der gesamten Behandlungszeit, dann monatlich für die nachfolgenden 34 Wochen (d. h. bis zum Abschluss des ersten Behandlungsjahres). Wenn nach 12 Monaten keine Neutropenie aufgetreten ist, sollte die Häufigkeit der ANC-Überwachung auf einmal alle 12 Wochen reduziert werden. Nach 24 Monaten sollte eine ANC-Kontrolle einmal jährlich vorgenommen werden, vorausgesetzt, dass in den vorangegangenen zwei Jahren keine Neutropenie aufgetreten ist. Wenn während der Behandlung eine leichte Neutropenie aufgetreten ist, die sich anschließend stabilisiert hat und/oder abgeklungen ist, sollte während der gesamten Behandlung monatlich eine ANC-Überwachung durchgeführt werden. Eine ANC-Kontrolle muss unverzüglich durchgeführt werden, wenn Anzeichen oder Symptome einer Infektion auftreten (z. B. Fieber, Halsschmerzen oder Mund-/Rachenzulzera). Eine zusätzliche ANC-Kontrolle sollte bei älteren Patienten und nach zusätzlicher Gabe von Valproinsäure zu Clozapin, insbesondere während der Einleitungsphase, in Betracht gezogen werden. Die Überwachung des Blutbildes muss während der gesamten Behandlung und über einen Zeitraum von weiteren 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit [Bezeichnung des Arzneimittels] erfolgen. (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)

Der verschreibende Arzt muss die geforderten Sicherheitsmaßnahmen in vollem Umfang erfüllen. Bei jeder Konsultation muss der Patient, der [Bezeichnung des Arzneimittels] erhält, daran erinnert werden, den behandelnden Arzt bei jeder Art von Infektion, die sich zu entwickeln beginnt, sofort zu kontaktieren. Besondere Aufmerksamkeit muss auf grippeähnliche Beschwerden wie Fieber, Halsschmerzen oder andere Anzeichen einer Infektion, die Anzeichen einer Neutropenie sein können, gerichtet werden.

[Bezeichnung des Arzneimittels] darf nur unter strikter medizinischer Überwachung und unter Beachtung der behördlichen Empfehlungen angewendet werden.

[...]

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

[...]

Die Behandlung mit [Bezeichnung des Arzneimittels] darf nur bei Patienten mit einer Leukozytenzahl von $\geq 3\ 500/\text{mm}^3$

($3,5 \times 10^9/l$) und einer absoluten Neutrophilenzahl von $\geq 1\,52000/mm^3$ ($1,52,0 \times 10^9/l$) innerhalb standardisierter Normalwerte begonnen werden.

[...]

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Agranulozytose

[Bezeichnung des Arzneimittels] kann Agranulozytose hervorrufen. Die Inzidenz von Agranulozytosen und die Letalität der Agranulozytosen haben seit Einführung der Überwachung der ~~Leukozyten- und~~ ANC deutlich abgenommen. Die folgenden Vorsichtsmaßnahmen sind daher zwingend erforderlich und müssen in Übereinstimmung mit den behördlichen Empfehlungen durchgeführt werden. Wegen der Risiken, die mit der Gabe von [Bezeichnung des Arzneimittels] verbunden sind, darf das Arzneimittel nur bei solchen Patienten angewendet werden, bei denen die Therapie, wie in Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiete) aufgeführt, angezeigt ist und:

- die zu Beginn normale Befunde ~~Leukozytenergebnisse aufweisen~~ (~~Leukozytenzahl $\geq 3\,500/mm^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/l$) und ANC $\geq 2\,000/mm^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/l$)~~) und der neutrophilen Granulozyten aufweisen, d.h. eine absolute Neutrophilenzahl [ANC] $\geq 1\,500/mm^3$ ($1,5 \times 10^9/l$) in der Allgemeinbevölkerung und $\geq 1\,000/mm^3$ ($1,0 \times 10^9/l$) bei Patienten mit bestätigter gutartiger ethnisch bedingter Neutropenie (BEN), und
- bei denen regelmäßige Kontrollen der ~~Leukozytenzahlen und~~ ANC durchgeführt werden können: wöchentlich während der ersten 18 Wochen und danach mindestens alle 4 Wochen. Die ~~Überwachung des Blutbildes muss während der gesamten Behandlung und über einen Zeitraum von weiteren 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit [Bezeichnung des Arzneimittels] erfolgen.~~ anschließend monatlich über die nächsten 34 Wochen. Wenn nach 12 Monaten im ersten Jahr keine Neutropenie aufgetreten ist, sollte die ANC alle 12 Wochen kontrolliert werden. Wenn nach 24 Monaten in den vorangegangenen zwei Jahren keine Neutropenie aufgetreten ist, muss die ANC nur einmal jährlich kontrolliert werden. Wenn während der Behandlung eine leichte Neutropenie aufgetreten ist, die sich anschließend stabilisiert hat und/oder abgeklungen ist, sollte während der gesamten Behandlung monatlich eine ANC-Überwachung durchgeführt werden.

Vor Beginn der Clozapin-Therapie muss bei den Patienten eine Blutbildkontrolle (siehe „Agranulozytose“), eine Anamnese und eine sorgfältige körperliche Untersuchung durchgeführt werden. [...]

Die erforderlichen Sicherheitsmaßnahmen müssen durch den verschreibenden Arzt in vollem Umfang erfüllt werden.

Vor Beginn der Behandlung muss der Arzt nach bestem Wissen sicherstellen, dass nicht zu einem früheren Zeitpunkt bereits unerwünschte hämatologische Reaktionen auf Clozapin beim Patienten aufgetreten sind, die den Abbruch der Behandlung erfordert haben. Die Verschreibungen sollen nicht für einen längeren Zeitraum als das Intervall zwischen zwei Blutbildkontrollen ausgestellt werden

[Bezeichnung des Arzneimittels] muss sofort abgesetzt werden, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung mit [Bezeichnung des Arzneimittels] ~~entweder die Leukozytenzahl kleiner als $3\,000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) oder die ANC kleiner als $1\,050/\text{mm}^3$ ($1,05 \times 10^9/\text{l}$)~~ ist.

Bei Patienten, bei denen die Behandlung mit [Bezeichnung des Arzneimittels] wegen der Abnahme ~~entweder der Leukozytenzahl oder der ANC~~ abgebrochen wurde, darf [Bezeichnung des Arzneimittels] nicht erneut wieder angewendet werden.

Bei jeder Konsultation muss der Patient, der [Bezeichnung des Arzneimittels] erhält, daran erinnert werden, den behandelnden Arzt bei jeder Art von Infektion, die sich zu entwickeln beginnt, sofort zu kontaktieren. Besondere Aufmerksamkeit sollte auf grippeähnliche Beschwerden wie Fieber, Halsschmerzen oder andere Anzeichen von Infektionen gerichtet werden, die Anzeichen einer Neutropenie sein können. Patienten und ihre Betreuer müssen darüber informiert werden, dass bei Auftreten eines dieser Symptome eine sofortige Blutbildkontrolle durchgeführt werden muss. Verordnende Ärzte sind angehalten, Aufzeichnungen über die Ergebnisse der Blutbildkontrollen aller Patienten zu führen und alle erforderlichen Schritte zu unternehmen, um eine versehentliche erneute Gabe in der Zukunft zu verhindern.

Patienten mit primären Knochenmarkerkrankungen dürfen nur behandelt werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt. Sie müssen vor Beginn der Behandlung mit [Bezeichnung des Arzneimittels] sorgfältig von einem Hämatologen untersucht werden.

Patienten mit gutartiger ethnisch bedingter Neutropenie (BEN) müssen besonders beobachtet werden, und ihre Behandlung mit [Bezeichnung des Arzneimittels] kann mit der Zustimmung eines Hämatologen begonnen werden (siehe Abschnitt „Patienten mit gutartiger ethnisch bedingter Neutropenie (BEN)“).

Kontrollen der ~~Leukozytenzahlen und~~ ANC

Innerhalb von 10 Tagen vor Beginn der Behandlung mit [Bezeichnung des Arzneimittels] ~~sind die Leukozytenzahl und~~ ist das Differenzialblutbild zu kontrollieren, um sicherzustellen, dass nur Patienten mit normaler ~~Leukozytenzahl und ANC (Leukozytenzahl $> 3\,500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$)) und ANC $> 201\,500/\text{mm}^3$ ($12,50 \times 10^9/\text{l}$))~~ das Arzneimittel erhalten. Nach Beginn der Behandlung mit [Bezeichnung des Arzneimittels] müssen die Kontrollen der ~~Leukozyten und der~~ ANC während der ersten 18 Wochen wöchentlich und ~~danach mindestens alle vier Wochen~~ danach über die nächsten 34 Wochen monatlich durchgeführt werden. Wenn nach 12 Monaten im ersten Jahr keine Neutropenie aufgetreten ist, sollte die ANC alle 12 Wochen kontrolliert werden. Wenn nach 24 Monaten in den vorangegangenen zwei Jahren keine Neutropenie aufgetreten ist, muss die ANC nur einmal jährlich kontrolliert werden. Wenn während der Behandlung eine leichte Neutropenie aufgetreten ist, die sich anschließend stabilisiert hat und/oder abgeklungen ist, sollte während der gesamten Behandlung monatlich eine ANC-Überwachung durchgeführt werden.

Die Überwachung des Blutbildes muss während der gesamten Behandlung, wie zuvor angegeben, und über einen Zeitraum von 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit [Bezeichnung des Arzneimittels] erfolgen oder bis zur Wiederherstellung eines normalen Blutbildes (siehe „Niedrige

Leukozytenzahl/ANC", unten). Bei jeder Konsultation muss der Patient daran erinnert werden, den behandelnden Arzt bei jeder Art von Infektion, Fieber, Halsschmerzen oder anderen grippeähnlichen Beschwerden, die sich zu entwickeln beginnen, sofort zu kontaktieren.

Bei Auftreten dieser Symptome oder Anzeichen einer Infektion ~~müssen sofort ein die Leukozytenzahl bestimmt und ein~~ muss sofort ein Differenzialblutbild angefertigt werden.

Niedrige ~~Leukozytenzahl/ANC~~

Wenn während einer Therapie mit [Bezeichnung des Arzneimittels] ~~entweder die Leukozytenzahl auf Werte zwischen 3 500/mm³ (3,5 x 10⁹/l) und 3 000/mm³ (3,0 x 10⁹/l) oder die ANC auf Werte zwischen 201 500/mm³ (12,50 x 10⁹/l) und 151 000/mm³ (1,01,5 x 10⁹/l) sinkt, müssen die Blutbildkontrollen mindestens zweimal wöchentlich durchgeführt werden, bis sich die Werte für ~~Leukozyten und die ANC im Bereich von 3 000 – 3 500/mm³ (3,0 – 3,5 x 10⁹/l) und 1 0500 – 1 52000/mm³ (1,05 – 12,50 x 10⁹/l) oder darüber stabilisieren. Nach Stabilisierung und/oder Abklingen muss die ANC-Überwachung während der gesamten Behandlung monatlich durchgeführt werden.~~~~

[Bezeichnung des Arzneimittels] muss sofort abgesetzt werden, wenn während der Behandlung mit [Bezeichnung des Arzneimittels] ~~entweder die Leukozytenzahl kleiner als 3 000/mm³ (3,0 x 10⁹/l) oder die ANC kleiner als 1 0500/mm³ (1,05 x 10⁹/l) ist.~~

~~Leukozytenzahl und Differenzialblutbild müssen~~ Das Differenzialblutbild muss dann täglich bestimmt werden und die Patienten müssen engmaschig hinsichtlich grippeähnlicher Symptome oder anderer Anzeichen von Infektionen überwacht werden. Es wird empfohlen, die hämatologischen Werte durch zwei Blutbildbestimmungen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen bestätigen zu lassen; [Bezeichnung des Arzneimittels] sollte jedoch schon nach der ersten Bestimmung abgesetzt werden.

Auch nach Absetzen von [Bezeichnung des Arzneimittels] sind weitere Blutbildbestimmungen erforderlich, bis das normale Blutbild wiederhergestellt ist.

Tabelle 1. Im Zusammenhang mit [Bezeichnung des Arzneimittels] in Abhängigkeit von den ANC-Werten für die Allgemeinbevölkerung zu ergreifende Maßnahmen

Anzahl der Blutkörperchen		Erforderliche Maßnahmen
Leukozyten/mm ³ (/l)	ANC/mm ³ (/l)	
≥ 3 500 (≥ 3,5 x 10 ⁹)	≥ 1 52000 (≥ 12,50 x 10 ⁹)	Fortsetzung der [Bezeichnung des Arzneimittels]-Behandlung
3 000 – 3 500 (3,0 x 10 ⁹ - 3,5 x 10 ⁹)	1 0500 – 1 52000 (1,05 x 10 ⁹ - 12,50 x 10 ⁹)	Fortsetzung der [Bezeichnung des Arzneimittels]-Behandlung mit zweimaliger Blutbildkontrolle/Woche bis zur Stabilisierung oder zum Anstieg der Zahl der Blutkörperchen

		<u>und anschließend monatlich nach Stabilisierung und/oder Abklingen.</u>
<u>< 3 000</u> <u>($< 3,0 \times 10^9$)</u>	<u>< 1 0500</u> <u>($< 1,05 \times 10^9$)</u>	Sofortiger Abbruch der [Bezeichnung des Arzneimittels]-Behandlung, tägliche Blutbildkontrolle bis zur Wiederherstellung des normalen Blutbildes, Überwachung auf Infektionen. Keine Reexposition des Patienten

Wenn [Bezeichnung des Arzneimittels] abgesetzt wurde und ~~entweder ein weiterer Abfall Leukozytenzahl unter $2\,000\text{ mm}^3$~~

~~($2,0 \times 10^9/l$) auftritt oder die ANC unter $1\,000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/l$) sinkt~~, muss ein erfahrener Hämatologe herangezogen werden.

Patienten mit gutartiger ethnisch bedingter Neutropenie (BEN)

Bei Patienten mit bestätigter BEN liegt der angepasste ANC-Schwellenwert für die Aufnahme oder Fortsetzung der Behandlung mit Clozapin bei $\text{ANC} \geq 1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/l$). Liegt die ANC zwischen 500 und $999/\text{mm}^3$ ($0,5 - 0,9 \times 10^9/l$), muss die Überwachung zweimal wöchentlich erfolgen. Clozapin sollte abgesetzt werden, wenn die ANC unter $500/\text{mm}^3$ ($0,5 \times 10^9/l$) fällt.

Tabelle 2. Im Zusammenhang mit [Bezeichnung des Arzneimittels] in Abhängigkeit von den ANC-Werten für BEN-Patienten zu ergreifende Maßnahmen

<u>ANC/mm³ (/l)</u>	<u>Erforderliche Maßnahmen</u>
<u>$\geq 1\,000$ ($\geq 1,0 \times 10^9$)</u>	<u>Fortsetzung der [Bezeichnung des Arzneimittels]-Behandlung</u>
<u>$500 - 999$ ($0,5 \times 10^9 - 0,9 \times 10^9$)</u>	<u>Fortsetzung der [Bezeichnung des Arzneimittels]-Behandlung mit zweimaliger Blutbildkontrolle/Woche bis zur Stabilisierung oder zum Anstieg der Zahl der Blutkörperchen und anschließend monatlich nach Stabilisierung und/oder Abklingen.</u>
<u>< 500 ($< 0,5 \times 10^9$)</u>	<u>Sofortiger Abbruch der [Bezeichnung des Arzneimittels]-Behandlung, tägliche Blutbildkontrolle bis zur Wiederherstellung des normalen Blutbildes, Überwachung auf Infektionen. Keine Reexposition des Patienten</u>

Abbruch der Therapie aus hämatologischen Gründen

Bei Patienten, bei denen die Behandlung mit [Bezeichnung des Arzneimittels] wegen der Abnahme ~~entweder der Leukozytenzahl oder~~ der ANC (siehe oben) abgebrochen wurde, darf [Bezeichnung des Arzneimittels] nicht wieder angewendet werden.

Verordnende Ärzte sind angehalten, Aufzeichnungen über die Ergebnisse der Blutbildkontrollen aller Patienten zu führen und alle erforderlichen Schritte zu unternehmen, um eine versehentliche erneute Gabe ~~in der Zukunft~~ an den Patienten zu verhindern. Bei vollständigem Abbruch der Therapie sollten die Patienten 4 Wochen lang wöchentlich überwacht werden.

Abbruch der Therapie aus anderen Gründen

Wird die Therapie bei Patienten, die länger als ~~18 Wochen~~ zwei Jahre behandelt wurden, ohne dass eine Neutropenie auftrat, aus anderen Gründen als einer Neutropenie unterbrochen, muss nicht die wöchentliche Blutbildkontrolle, sondern diejenige Kontrolle, die vor der Unterbrechung erfolgt ist, fortgesetzt werden, unabhängig von der Dauer der Unterbrechung (d. h. jährliche Kontrollen). Bei vollständigem Abbruch der Therapie sollten diese Patienten nicht 4 Wochen lang wöchentlich überwacht werden.

Bei Patienten, die seit 18 Wochen bis 2 Jahren oder seit mehr als 2 Jahren mit [Bezeichnung des Arzneimittels] behandelt werden und bei denen dabei eine leichte Neutropenie auftrat, die nicht zu einer Unterbrechung der Behandlung führte, oder bei Patienten, deren Behandlung für einen Zeitraum von mehr als 3 Tagen, aber weniger als 4 Wochen, unterbrochen wurde, sollte die Kontrolle der ~~Leukozytenzahl und der~~ ANC weitere 6 Wochen lang wöchentlich erfolgen. Wenn keine Auffälligkeiten im Blutbild auftreten, kann das Monitoring in Abständen von höchstens 4 Wochen wieder aufgenommen werden. Wenn die Behandlung mit [Bezeichnung des Arzneimittels] für 4 Wochen oder länger unterbrochen wurde, ist die Kontrolle wöchentlich während der nächsten 18 Behandlungswochen vorzunehmen und die Dosis wieder aufzutitrieren (siehe Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung). Bei vollständigem Abbruch der Therapie sollten diese Patienten 4 Wochen lang wöchentlich überwacht werden.

In der nachstehenden Tabelle 3 ist die ANC-Überwachung nach Unterbrechung der [Bezeichnung des Arzneimittels]-Therapie zusammengefasst.

Tabelle 3. ANC-Überwachung bei Wiederaufnahme von Clozapin-Behandlung nach Unterbrechung aus anderen Gründen (nicht hämatologisch)

<u>Behandlungsdauer vor Unterbrechung</u>	<u>Neutropenie-Episoden vor Unterbrechung</u>	<u>Dauer der Unterbrechung</u>	<u>Empfohlene ANC-Überwachung</u>
<u>≥ 2 Jahre</u>	<u>Nein</u>	<u>Nicht relevant</u>	<u>Vor der Unterbrechung angewendetes Kontrollschema (d. h. jährliche Kontrollen).</u>

<u>≥ 2 Jahre</u>	<u>Ja</u>	<u>3 Tage bis < 4 Wochen</u>	<u>Wöchentlich über einen Zeitraum von</u>
<u>> 18 Wochen – zwei Jahre</u>	<u>Ja/Nein</u>	<u>3 Tage bis < 4 Wochen</u>	<u>6 Wochen. Wenn nach Ablauf dieses Zeitraums keine Auffälligkeiten im Blutbild auftreten, ist eine Kontrolle in Abständen von höchstens 4 Wochen durchzuführen.</u>
<u>≥ 2 Jahre</u>	<u>Ja</u>	<u>≥ 4 Wochen</u>	<u>Wöchentlich über die</u>
<u>> 18 Wochen – zwei Jahre</u>	<u>Ja/Nein</u>	<u>≥ 4 Wochen</u>	<u>nächsten 18 Behandlungswochen, dann monatlich sowie Auftitration der Dosis.</u>

Weitere Vorsichtsmaßnahmen:

[...]

Fieber

Während der [Bezeichnung des Arzneimittels]-Therapie, vorwiegend in den ersten 3 Wochen der Behandlung, kann eine vorübergehende Erhöhung der Körpertemperatur über 38 °C auftreten. Dieses Fieber ist im Allgemeinen harmlos. Gelegentlich kann damit ein Anstieg oder Abfall der ~~Leukozytenzahl~~ ANC verbunden sein. Patienten mit Fieber sollten sorgfältig untersucht werden, um eine mögliche zugrunde liegende Infektion oder die Entwicklung einer Agranulozytose auszuschließen. Bei hohem Fieber sollte an die Möglichkeit eines malignen neuroleptischen Syndroms (MNS) gedacht werden. Falls die Diagnose eines MNS bestätigt wurde, sollte [Bezeichnung des Arzneimittels] sofort abgesetzt werden und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.

[...]

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

[...]

Andere Wechselwirkungen

[...]

Selten wurden schwere Krampfanfälle einschließlich des erstmaligen Auftretens von Krampfanfällen bei Nicht-Epileptikern und Einzelfälle von Delirium bei der Kombination von Clozapin mit Valproinsäure berichtet. Dieser Effekt beruht möglicherweise auf einer pharmakodynamischen Wechselwirkung, deren Mechanismus nicht bekannt ist.

Die gleichzeitige Behandlung mit Clozapin und Valproinsäure kann das Risiko einer Neutropenie erhöhen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung von Clozapin mit Valproinsäure unerlässlich ist, ist eine sorgfältige Überwachung erforderlich.

[...]

4.8 Nebenwirkungen

[...]

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Die Entstehung von Granulozytopenie und Agranulozytose ist ein grundsätzliches Risiko bei der [Bezeichnung des Arzneimittels]-Behandlung. Obwohl eine Agranulozytose im Allgemeinen durch Abbruch der Behandlung reversibel ist, kann sie zu einer Sepsis und zum Tode führen. Da das sofortige Absetzen der Behandlung notwendig ist, um die Entwicklung einer lebensbedrohlichen Agranulozytose zu vermeiden, ist die Kontrolle der Leukozytenzahl ANC zwingend erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

[...]

Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von <Bezeichnung des Arzneimittels> beachten?

[...]

Ärztliche Kontrolluntersuchungen und Bluttests

Vor Beginn Ihrer Behandlung mit [Bezeichnung des Arzneimittels] wird Ihr Arzt Sie zu Vorerkrankungen befragen und Ihr Blut untersuchen, um sicherzustellen, dass die Anzahl Ihrer weißen Blutkörperchen im normalen Bereich liegt. Diese Untersuchung ist wichtig, da Ihr Körper weiße Blutkörperchen benötigt, um Infektionen zu bekämpfen.

. Achten Sie darauf, dass diese Blutuntersuchung durchgeführt wurde, bevor Sie mit der Einnahme von [Bezeichnung des Arzneimittels] beginnen. Ebenso müssen während der Behandlung und nach Beendigung Ihrer Behandlung mit [Bezeichnung des Arzneimittels] regelmäßige Blutuntersuchungen erfolgen.

- Ihr Arzt wird Ihnen genau sagen, wann und wo Sie die Untersuchungen durchführen lassen sollen. Sie dürfen [Bezeichnung des Arzneimittels] nur einnehmen, wenn Ihre Blutzellzahlen normal sind.

- [Bezeichnung des Arzneimittels] kann eine schwerwiegende Verringerung der weißen Blutkörperchen in Ihrem Blut verursachen (Agranulozytose). Ihr Arzt kann nur durch regelmäßige Blutuntersuchungen feststellen, ob sich bei Ihnen möglicherweise eine Agranulozytose entwickelt (siehe Abschnitt 4).

- In den ersten 18 Wochen der Behandlung müssen die Blutuntersuchungen einmal wöchentlich durchgeführt werden. Anschließend müssen die Untersuchungen während der nachfolgenden 34 Wochen mindestens einmal monatlich erfolgen.

- Nach 12-monatiger Behandlung müssen Blutuntersuchungen über einen Zeitraum von einem Jahr alle 12 Wochen und anschließend jährlich durchgeführt werden, wenn keine Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen in Ihrem Blut festgestellt wird.

- Wenn die Anzahl Ihrer weißen Blutkörperchen abnimmt, müssen Sie die Behandlung mit [Bezeichnung des Arzneimittels] sofort beenden. Die Zahl Ihrer weißen Blutkörperchen sollte sich dann wieder normalisieren.

- Nach Beendigung der Behandlung mit [Bezeichnung des Arzneimittels] müssen noch weitere 4 Wochen lang Blutuntersuchungen erfolgen, wenn die Behandlung aus hämatologischen Gründen (d. h. Agranulozytose) vollständig abgebrochen wird oder die Dauer der Überwachung weniger als 2 Jahre beträgt und/oder in der Vergangenheit eine Neutropenie aufgetreten ist, die nicht zu einer Unterbrechung der Behandlung geführt hat.

[...]

3. Varizellen-Lebendimpfstoff; Masern-Mumps-Röteln-Varizellen-Lebendimpfstoff – Neuer Aspekt des bekannten Risikos von Enzephalitis (EPITT-Nr. 20180)

1. Varilrix

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Enzephalitis

Bei der Anwendung von attenuierten Varizellen-Lebendimpfstoffen nach dem Inverkehrbringen wurde über Enzephalitis berichtet. In einigen Fällen wurden Todesfälle beobachtet, insbesondere bei immungeschwächten Patienten (siehe Abschnitt 4.3). Geimpfte Personen bzw. deren Eltern sollten angewiesen werden, unverzüglich ärztlichen Rat einzuholen, wenn sie/ihr Kind nach der Impfung Symptome zeigen/zeigt, die auf Enzephalitis hindeuten, wie z. B. Verlust oder Verminderung des Bewusstseins, Konvulsionen oder Ataxie in Verbindung mit Fieber und Kopfschmerzen.

4.8 Nebenwirkungen

Daten nach dem Inverkehrbringen

Erkrankungen des Nervensystems: Enzephalitis*, apoplektischer Insult, Krampfanfall, Zerebellitis, Zerebellitis-ähnliche Symptome (einschließlich vorübergehende Gangstörung und vorübergehende Ataxie)

* siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nach der Impfung mit attenuierten Varizellen-Lebendimpfstoffen wurde Enzephalitis beobachtet. In einigen Fällen wurden Todesfälle berichtet, insbesondere bei immungeschwächten Patienten (siehe Abschnitt 4.4).

Packungsbeilage

4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in einigen Fällen während der routinemäßigen Anwendung von Varilrix berichtet:

- Nach der Impfung mit attenuierten Varizellen-Lebendimpfstoffen wurde eine Infektion oder Entzündung des Gehirns (Enzephalitis) beobachtet. In einigen Fällen verlief diese Erkrankung tödlich, insbesondere bei Personen mit geschwächtem Immunsystem (wie in Abschnitt 2 erwähnt, darf Varilrix nicht bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem angewendet werden). Holen Sie unverzüglich ärztlichen Rat ein, wenn bei Ihnen oder Ihrem Kind ein Verlust oder eine Verminderung des Bewusstseins, Konvulsionen oder Verlust der Kontrolle über die Körperbewegungen, begleitet von Fieber und Kopfschmerzen, auftreten, da diese Anzeichen für eine Infektion oder Entzündung des Gehirns sein können. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, dass Sie oder Ihr Kind einen attenuierten Varizellen-Lebendimpfstoff erhalten haben.
 - Infektion oder Entzündung des Gehirns, Rückenmarks und der peripheren Nerven, die zu vorübergehenden Problemen beim Gehen (Unsicherheit) und/oder vorübergehendem Verlust der Kontrolle über die Körperbewegungen führt; Schlaganfall (~~Schädigung des Gehirns infolge einer Unterbrechung der Blutzufuhr~~).
- [„Schlaganfall“ sollte in einem separaten Aufzählungspunkt aufgeführt werden]
- Schlaganfall (Schädigung des Gehirns infolge einer Unterbrechung der Blutzufuhr)
 - Anfälle oder Krampfanfälle.
 - [...]

2. Varivax

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Enzephalitis

Bei der Anwendung von attenuierten Varizellen-Lebendimpfstoffen nach dem Inverkehrbringen wurde über Enzephalitis berichtet. In einigen Fällen wurden Todesfälle beobachtet, insbesondere bei immungeschwächten Patienten (siehe Abschnitt 4.3). Geimpfte Personen bzw. deren Eltern sollten angewiesen werden, unverzüglich ärztlichen Rat einzuholen, wenn sie/ihr Kind nach der Impfung Symptome zeigen/zeigt, die auf Enzephalitis hindeuten, wie z. B. Verlust oder Verminderung des Bewusstseins, Konvulsionen oder Ataxie in Verbindung mit Fieber und Kopfschmerzen.

4.8 Nebenwirkungen

Überwachung nach dem Inverkehrbringen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Enzephalitis**†, Pharyngitis, Pneumonie*, Varizellen (Impfstamm), Herpes zoster**†, Meningitis aseptisch†

* Diese ausgewiesenen unerwünschten Ereignisse, die nach Gabe des Varizellen-Lebendimpfstoffs (Stamm Oka/Merck) berichtet wurden, treten auch nach einer Infektion mit Varicella-Wildtyp auf. Es finden sich weder in Überwachungsstudien nach dem Inverkehrbringen noch in Erfahrungsberichten nach dem Inverkehrbringen (siehe Abschnitt 5.1) Hinweise darauf, dass diese unerwünschten Ereignisse nach Impfung häufiger auftreten als bei Erkrankung durch den Varicella-Wildtyp.

† Siehe Abschnitt c.

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Mit Varizellen in Zusammenhang stehende Komplikationen

Es wurde bei immunsupprimierten und immunkompetenten Personen über Komplikationen mit Varicella (Impfstamm), einschließlich Herpes zoster und disseminierte Erkrankungen wie aseptische Meningitis und Enzephalitis, berichtet. Nach einer Impfung mit attenuierten Varizellen-Lebendimpfstoffen wurden einige Fälle von Enzephalitis mit tödlichem Ausgang beobachtet, insbesondere bei immungeschwächten Personen (siehe Abschnitt 4.4).

Packungsbeilage

4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Während der Anwendung von VARIVAX nach dem Inverkehrbringen wurden u. a. folgende Nebenwirkungen berichtet:

- Nach der Impfung mit attenuierten Varizellen-Lebendimpfstoffen wurde eine Infektion oder Entzündung des Gehirns (Enzephalitis) beobachtet. In einigen Fällen verlief diese Erkrankung tödlich, insbesondere bei Personen mit geschwächtem Immunsystem (wie in Abschnitt 2 erwähnt, darf Varivax nicht bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem angewendet werden). Holen Sie unverzüglich ärztlichen Rat ein, wenn bei Ihnen oder Ihrem Kind ein Verlust oder eine Verminderung des Bewusstseins, Krämpfe oder Verlust der Kontrolle über die Körperbewegungen, begleitet von Fieber und Kopfschmerzen, auftreten, da diese Anzeichen für eine Infektion oder Entzündung des Gehirns sein können. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, dass Sie oder Ihr Kind einen attenuierten Varizellen-Lebendimpfstoff erhalten haben.
- Erkrankungen des Nervensystems (Gehirn und/oder Rückenmark), wie z. B. einseitige Lähmung der Gesichtsmuskeln und des Augenlides (Bell-Parese), unsicherer Gang, Schwindelgefühl, Kribbeln oder Taubheitsgefühl in den Händen und Beinen, Gehirnentzündung (Enzephalitis), nicht durch bakterielle Infektion verursachte Entzündung der Hirn- und Rückenmarkshäute (Meningitis aseptisch), Ohnmacht
- [...]

3. Priorix Tetra

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Enzephalitis

Bei der Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen gegen Masern, Mumps, Röteln und Windpocken wurde nach dem Inverkehrbringen über Enzephalitis berichtet. In einigen Fällen wurden Todesfälle beobachtet, insbesondere bei immungeschwächten Patienten (siehe Abschnitt 4.3). Geimpfte Personen bzw. deren Eltern sollten angewiesen werden, unverzüglich ärztlichen Rat einzuholen, wenn sie/ihr Kind nach der Impfung Symptome zeigen/zeigt, die auf Enzephalitis hindeuten, wie z. B. Verlust oder Verminderung des Bewusstseins, Krämpfe oder Ataxie in Verbindung mit Fieber und Kopfschmerzen.

4.8 Nebenwirkungen

Überwachungsdaten nach dem Inverkehrbringen

Erkrankungen des Nervensystems: Enzephalitis*±, Zerebellitis, apoplektischer Insult, Guillain-Barré-Syndrom, Myelitis transversa, periphere Neuritis, Zerebellitis-ähnliche Symptome (einschließlich vorübergehende Gangstörung und vorübergehende Ataxie)

* Diese ausgewiesenen unerwünschten Ereignisse, die nach der Impfung berichtet wurden, treten auch nach einer Infektion mit Varicella-Wildtyp auf. Es gibt keine Hinweise, dass das Risiko für das Auftreten dieser unerwünschten Ereignisse nach der Impfung höher ist als nach einer durch den Varicella-Wildtyp verursachten Erkrankung.

+ siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nach Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen gegen Masern, Mumps, Röteln und Windpocken wurde Enzephalitis beobachtet. In einigen Fällen wurden Todesfälle berichtet, insbesondere bei immungeschwächten Patienten (siehe Abschnitt 4.4).

Packungsbeilage

4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in einigen Fällen während der routinemäßigen Anwendung der Impfstoffe gegen Masern, Mumps, Röteln oder Varizellen von GlaxoSmithKline Biologicals berichtet:

- Nach Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen gegen Masern, Mumps, Röteln und Windpocken wurde eine Infektion oder Entzündung des Gehirns (Enzephalitis) beobachtet. In einigen wenigen Fällen verlief diese Erkrankung tödlich, insbesondere bei Personen mit geschwächtem Immunsystem (wie in Abschnitt 2 erwähnt, darf Priorix Tetra nicht bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem angewendet werden). Holen Sie unverzüglich ärztlichen Rat ein, wenn bei Ihnen oder Ihrem Kind ein Verlust oder eine Verminderung des Bewusstseins, Konvulsionen oder Verlust der Kontrolle über die Körperbewegungen, begleitet von Fieber und Kopfschmerzen, auftreten, da diese Anzeichen für eine Infektion oder Entzündung des Gehirns sein können. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, dass Sie oder Ihr Kind Priorix Tetra erhalten haben.
- Infektion oder Entzündung des Gehirns, Rückenmarks und der peripheren Nerven, die zu vorübergehenden Problemen beim Gehen (Unsicherheit) und/oder vorübergehendem Verlust der Kontrolle über die Körperbewegungen führt
[„Schlaganfall“ und „Guillain-Barré-Syndrom“ sollten in separaten Aufzählungspunkten aufgeführt werden.]
- Schlaganfall
- Entzündung bestimmter Nerven, möglicherweise mit Ameisenlaufen oder Empfindungsverlust oder Verlust der normalen Bewegungsfähigkeit (Guillain-Barré-Syndrom)
- Gelenk- und Muskelschmerzen
- [...]

4. ProQuad

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Enzephalitis

Bei der Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen gegen Masern, Mumps, Röteln und Windpocken wurde nach dem Inverkehrbringen über Enzephalitis berichtet. In einigen Fällen wurden Todesfälle beobachtet, insbesondere bei immungeschwächten Patienten (siehe Abschnitt 4.3). Geimpfte Personen bzw. deren Eltern sollten angewiesen werden, unverzüglich ärztlichen Rat einzuholen, wenn sie/ihr Kind nach der Impfung Symptome zeigen/zeigt, die auf Enzephalitis hindeuten, wie z. B. Verlust oder Verminderung des Bewusstseins, Konvulsionen oder Ataxie in Verbindung mit Fieber und Kopfschmerzen.

4.8 Nebenwirkungen

b. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Aseptische Meningitis, Enzephalitis*, Epididymitis, Herpes zoster*, Infektion, Masern, Orchitis, Parotitis*

* Siehe Abschnitt c.

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Mit Varicella in Zusammenhang stehende Komplikationen

Es wurde bei immungeschwächten und immunkompetenten Personen über Komplikationen mit Varizellen (Impfstamm), einschließlich Herpes zoster und disseminierte Erkrankungen wie aseptische Meningitis und Enzephalitis, berichtet. Nach einer Impfung mit attenuierten Varizellen-Lebendimpfstoffen wurden einige Fälle von Enzephalitis mit tödlichem Ausgang beobachtet, insbesondere bei immungeschwächten Personen (siehe Abschnitt 4.4).

Packungsbeilage

4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Weitere Nebenwirkungen wurden nach Anwendung von mindestens einem der folgenden Impfstoffe berichtet: ProQuad, frühere Formulierungen der monovalenten Masern-, Mumps- und Röteln-Impfstoffe und des MMR-Kombinationsimpfstoffs, hergestellt von Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ 07065, USA (nachfolgend MSD genannt), und Varizellen-Lebendimpfstoff (Oka/Merck). Zu diesen Nebenwirkungen gehören:

- [...]
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
 - Nach Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen gegen Masern, Mumps, Röteln und Windpocken wurde eine Infektion oder Entzündung des Gehirns (Enzephalitis) beobachtet. In einigen Fällen verlief diese Erkrankung tödlich, insbesondere bei Personen mit geschwächtem Immunsystem (wie in Abschnitt 2 erwähnt, darf ProQuad nicht bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem angewendet werden). Holen Sie unverzüglich ärztlichen Rat ein, wenn bei Ihnen oder Ihrem Kind ein Verlust oder eine Verminderung des Bewusstseins, Konvulsionen oder Verlust der Kontrolle über die Körperbewegungen, begleitet von Fieber und Kopfschmerzen, auftreten, da diese

Anzeichen für eine Infektion oder Entzündung des Gehirns sein können. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, dass Sie oder Ihr Kind ProQuad erhalten haben.

- ungewöhnliches Bluten oder Blutergüsse unter der Haut, Hodenschwellung; Hautkribbeln, Herpes zoster (Gürtelrose); ~~Gehirnentzündung (Enzephalitis)~~; [...]