



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 October 2017  
EMA/PRAC/662561/2017  
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 25. bis 29. September 2017

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. Acetazolamid – Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) (EPITT-Nr. 18892)

#### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

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

Das Auftreten eines fieberhaften, generalisierten Erythems verbunden mit Pusteln bei Einleitung der Therapie kann ein Symptom einer akuten generalisierten exanthematischen Pustulose (AGEP) sein (siehe Abschnitt 4.8). Wird AGEP diagnostiziert, sollte Acetazolamid abgesetzt werden. Jede weitere Verabreichung von Acetazolamid ist dann kontraindiziert.

##### 4.8. Nebenwirkungen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

#### Packungsbeilage

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



Wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt, wenn bei Ihnen eine schwerwiegende Hautreaktion auftritt: ein roter, schuppiger Ausschlag mit Erhebungen unter der Haut und Blasen (exanthematische Pustulose). Die Häufigkeit dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

## **2. Azithromycin; Clarithromycin; Erythromycin; Roxithromycin – Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) (EPITT-Nr. 18891)**

### **Clarithromycin**

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

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

Im Falle schwerer akuter Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Anaphylaxie, schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen (SCAR) (z. B. akute generalisierte exanthematische Pustulose [AGEP], Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermaler Nekrolyse und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS-Syndrom]) sollte die Behandlung mit Clarithromycin unverzüglich abgesetzt und dringlich eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

##### 4.8. Nebenwirkungen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

#### **Packungsbeilage**

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

Wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt, wenn bei Ihnen eine schwere Hautreaktion auftritt: ein roter, schuppiger Ausschlag mit Erhebungen unter der Haut und Blasen (exanthematische Pustulose ). Die Häufigkeit dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

### **Erythromycin**

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

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

Ebenso wie für andere Makrolide wurden seltene schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich der akuten generalisierten exanthematischen Pustulose (AGEP), berichtet. Bei Auftreten einer allergischen Reaktion sollte das Arzneimittel abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Mediziner sollten sich bewusst sein, dass es bei Absetzen der symptomatischen Behandlung zu einem Wiederauftreten der allergischen Symptomatik kommen kann.

#### 4.8. Nebenwirkungen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

#### **Packungsbeilage**

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt, wenn bei Ihnen eine schwerwiegende Hautreaktion auftritt: ein roter, schuppiger Ausschlag mit Erhebungen unter der Haut und Blasen (exanthematische Pustulose). Die Häufigkeit dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

### **Azithromycin**

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

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Wie für Erythromycin und andere Makrolide wurden seltene schwerwiegende allergische Reaktionen, u. a. angioneurotisches Ödem und Anaphylaxie (selten mit Todesfolge), dermatologische Reaktionen einschließlich akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN, selten mit Todesfolge) und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), berichtet. Einige dieser Reaktionen unter <Bezeichnung des Arzneimittels> führten zu rezidivierenden Symptomen und erforderten eine längerfristige Beobachtung und Behandlung.

Bei Auftreten einer allergischen Reaktion sollte das Arzneimittel abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Mediziner sollten sich bewusst sein, dass es bei Absetzen der symptomatischen Behandlung zu einem Wiederauftreten der allergischen Symptomatik kommen kann.

#### 4.8. Nebenwirkungen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Akute generalisierte exanthematischer Pustulose (AGEP)

#### **Packungsbeilage**

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Schwerwiegende Hautreaktionen

Selten: Hautexanthem, das durch ein rasches Auftreten roter Hautareale übersät mit kleinen Pusteln (kleinen, mit weißer/gelber Flüssigkeit gefüllten Blasen) gekennzeichnet ist.

### **Roxithromycin**

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

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwere bullöse Reaktionen

Im Zusammenhang mit Roxithromycin wurden Fälle schwerer bullöser (blasenförmiger) Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) berichtet. Bei einem Auftreten von Symptomen oder Anzeichen von AGEP, SJS oder TEN (z. B. progredienter Hautausschlag, häufig mit Blasen oder Schleimhautläsionen) sollte die Behandlung mit Roxithromycin abgesetzt werden.

#### 4.8. Nebenwirkungen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

### **Packungsbeilage**

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

Wenden Sie sich bei Auftreten eines großflächigen, schweren Hautausschlags, einschließlich Blasenbildung oder Abschälen der Haut, sowie von Grippe-symptomen und Fieber (Stevens-Johnson-Syndrom), allgemeinem Unwohlsein, Fieber, Schüttelfrost und Muskelkrämpfen (toxisch epidermale Nekrolyse) oder eines roten, schuppigen Ausschlags mit Dellen unter der Haut und Blasen (akute generalisierte exanthematische Pustulose) unverzüglich an einen Arzt, da diese Hautreaktionen lebensbedrohlich sein können.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Schwere Hautreaktionen

Wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt, wenn bei Ihnen eine schwerwiegende Hautreaktion auftritt: ein roter, schuppiger Ausschlag mit Erhebungen unter der Haut und Blasen (exanthematische Pustulose). Die Häufigkeit dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

## **3. Cladribin – Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) (EPITT-Nr. 18875)**

Betroffene Arzneimittel: Cladribinhaltige Arzneimittel mit Zulassung für onkologische Anwendungsgebiete.

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

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

Im Zusammenhang mit Cladribin wurde über Fälle von PML, einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang, berichtet. Es wurde über PML 6 Monate bis mehrere Jahre nach der Behandlung mit Cladribin berichtet. Ein Zusammenhang mit einer verlängerten Lymphopenie wurde bei mehreren dieser Fälle berichtet. Ärzte sollten PML bei der Differenzialdiagnose bei Patienten mit neuen oder sich verschlechternden neurologischen, kognitiven oder verhaltensbezogenen Zeichen oder Symptomen berücksichtigen.

Das vorgeschlagene Vorgehen in Bezug auf PML beinhaltet eine neurologische Konsultation, eine Magnetresonanztomographie des Gehirns sowie eine Analyse der Zerebrospinalflüssigkeit im Hinblick auf DNS des JC-Virus (JCV) mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) oder eine Biopsie des Gehirns mit Untersuchung auf JCV. Eine negative JCV-PCR schließt PML nicht aus. Eine zusätzliche Nachbeobachtung und Beurteilung kann notwendig sein, wenn keine alternative Diagnose gestellt werden kann. Patienten mit Verdacht auf PML sollten keine weiteren Behandlungen mit Cladribin erhalten.

### **Packungsbeilage**

2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von <Arzneimittelbezeichnung> beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt <oder> <Apotheker> <oder dem medizinischen Fachpersonal>, bevor Sie <Arzneimittelbezeichnung> <einnehmen> <anwenden>.

**Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie während oder nach der Behandlung Folgendes bei sich feststellen:**

verschwommenes Sehen, Verlust des Sehvermögens oder Doppelsehen, Sprechschwierigkeiten, Schwäche in einem Arm oder Bein, Veränderungen in Ihrer Gangart oder Gleichgewichtsprobleme, dauerhaftes Taubheitsgefühl, verminderte Sinnesempfindung oder Verlust der Sinnesempfindung, Gedächtnisverlust oder Verwirrtheit. Dies können Symptome einer **schweren und potenziell tödlichen Hirnerkrankung** sein, die als progressive multifokale Leukoenzephalopathie (**PML**) bezeichnet wird.

Wenn Sie diese Symptome bereits vor der Behandlung mit Cladribin hatten, **teilen Sie Ihrem Arzt** jegliche Veränderungen bei Ihren Symptomen mit.

## **4. Desloratadin; Loratadin – Gewichtszunahme bei Kindern (EPITT-Nr. 18906)**

### **Loratadin**

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

##### 4.8. Nebenwirkungen

Untersuchungen

Häufigkeit „nicht bekannt“: Gewichtszunahme

### **Packungsbeilage**

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Häufigkeit „nicht bekannt“: Gewichtszunahme

## **Desloratadin**

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

#### 4.8. Nebenwirkungen

Untersuchungen

Häufigkeit „nicht bekannt“: Gewichtszunahme

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufigkeit „nicht bekannt“: Verstärkter Appetit

### **Packungsbeilage**

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Häufigkeit „nicht bekannt“: Gewichtszunahme, verstärkter Appetit

## **5. Doxycyclin – Doxycyclininduzierte Jarisch-Herxheimer-Reaktion (EPITT-Nr. 18937)**

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

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

Bei einigen Patienten mit Spirochäteninfektion kann kurz nach Beginn der Behandlung mit Doxycyclin eine Jarisch-Herxheimer-Reaktion auftreten. Den Patienten sollte versichert werden, dass dies eine üblicherweise selbstbegrenzende Folge der antibiotischen Behandlung von Spirochäteninfektionen ist.

#### 4.8. Nebenwirkungen

Erkrankungen des Immunsystems

Häufigkeit „nicht bekannt“: Jarisch-Herxheimer-Reaktion (siehe Abschnitt 4.4)

### **Packungsbeilage**

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wenn eine der im Folgenden aufgeführten Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt, setzen Sie sich so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt in Verbindung:

- die Jarisch-Herxheimer-Reaktion, die zu Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und Hautausschlag führt und üblicherweise selbstbegrenzend ist. Sie tritt kurz nach Beginn der Behandlung mit Doxycyclin gegen Spirochäteninfektionen wie z. B. Lyme-Borreliose auf.

## 6. Flucloxacillin – metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (EPITT-Nr. 18844)

### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

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

Vorsicht ist geboten, wenn Flucloxacillin zusammen mit Paracetamol verabreicht wird, da ein erhöhtes Risiko für eine metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (HAGMA) besteht. Patienten mit erhöhtem Risiko für eine metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke sind insbesondere jene mit schwerer Nierenfunktionsstörung, Sepsis oder Mangelernährung, vor allem, wenn Tageshöchstdosen von Paracetamol angewendet werden.

Nach gleichzeitiger Verabreichung von Flucloxacillin und Paracetamol wird eine engmaschige Überwachung empfohlen, um das Auftreten von Ungleichgewichten des Säure-Basen-Haushaltes, insbesondere einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke, festzustellen. Es sollte auch ein Urintest im Hinblick auf 5-Oxoprolin erfolgen.

Wenn Flucloxacillin nach Absetzen von Paracetamol weiter eingenommen wird, ist es ratsam sicherzustellen, dass keine Zeichen einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke vorliegen, da die Möglichkeit besteht, dass Flucloxacillin das Krankheitsbild der metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufrecht erhält (siehe Abschnitt 4.5).

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

Vorsicht ist geboten, wenn Flucloxacillin zusammen mit Paracetamol angewendet wird, da die gleichzeitige Einnahme mit einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke in Zusammenhang gebracht wurde, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren. (siehe Abschnitt 4.4)

#### 4.8. Nebenwirkungen

##### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Erfahrung nach der Markteinführung: sehr seltene Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke, wenn Flucloxacillin zusammen mit Paracetamol angewendet wird, im Allgemeinen bei Vorhandensein von Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)

### Packungsbeilage

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von <Arzneimittelbezeichnung> beachten?

##### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen,

- wenn Sie Paracetamol einnehmen oder einnehmen werden.

Es besteht ein Risiko für eine Anomalie des Blut- und Flüssigkeitshaushaltes (metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke), die auftritt, wenn es zu einem Anstieg des Plasmasäuregehalts kommt, wenn Flucloxacillin zusammen mit Paracetamol angewendet wird, insbesondere bei bestimmten Gruppen von Patienten mit erhöhtem Risiko, z. B. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, Sepsis oder Mangelernährung, vor allem, wenn Tageshöchstdosen von Paracetamol angewendet

werden. Eine metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke ist eine schwere Erkrankung, die einer dringenden Behandlung bedarf.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

[Die folgende unerwünschte Arzneimittelwirkung ist mit der Häufigkeit „sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Personen betreffen)“ hinzuzufügen]

Sehr seltene Fälle einer Anomalie des Blut- und Flüssigkeitshaushaltes (metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke), die auftritt, wenn es zu einem Anstieg des Plasmasäuregehalts kommt, wenn Flucloxacillin zusammen mit Paracetamol angewendet wird, im Allgemeinen bei Vorhandensein von Risikofaktoren (siehe Abschnitt 2).