



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

29 October 2018<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/707548/2018  
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 1. bis 4. Oktober 2018

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. Für die Behandlung von Hepatitis C angezeigte direkt wirkende antivirale Mittel (direct-acting antivirals, DAAV)<sup>2</sup> – Dysglykämie (EPITT-Nr. 19234)**

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

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

##### Anwendung bei Patienten mit Diabetes

Bei Diabetikern kann es nach Einleitung einer {direkt wirkenden antiviralen (DAA)} Behandlung gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) zu einer verbesserten Kontrolle des Blutzuckerspiegels und damit potenziell zu einer symptomatischen Hypoglykämie kommen. Zu Beginn der {direkt wirkenden antiviralen} Therapie - insbesondere in den ersten 3 Monaten - ist der Blutzuckerspiegel diabetischer Patienten engmaschig zu überwachen. Bei Bedarf sind Änderungen der Diabetes-Medikation vorzunehmen. Der für die Diabetes-Behandlung des Patienten zuständige Arzt sollte bei Einleitung einer {direkt wirkenden antiviralen} Therapie hiervon in Kenntnis gesetzt werden.

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

<sup>2</sup> Daclatasvir; dasabuvir; elbasvir, grazoprevir; glecaprevir, pibrentasvir; ledipasvir, sofosbuvir; ombitasvir, paritaprevir, ritonavir; sofosbuvir; sofosbuvir, velpatasvir; sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir



## Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von {Bezeichnung des Arzneimittels} beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

- Diabetiker(in) sind. Möglicherweise muss nach Beginn der Behandlung mit {Bezeichnung des Arzneimittels} Ihr Blutzuckerspiegel häufiger kontrolliert und/oder Ihre Diabetes-Medikation angepasst werden. Bei manchen Patienten mit Diabetes kommt es nach Beginn einer Behandlung mit Arzneimitteln wie {Bezeichnung des Arzneimittels} zu niedrigen Blutzuckerwerten (Hypoglykämie).

## 2. Dolutegravir – Beurteilung von vorläufigen Daten aus einer Beobachtungsstudie über die Geburtsergebnisse bei mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infizierten Frauen (EPITT-Nr. 19244)

### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Frauen im gebärfähigen Alter

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Einleitung einer Behandlung mit Dolutegravir ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Frauen im gebärfähigen Alter, die Dolutegravir einnehmen, sollten während der gesamten Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

#### Schwangerschaft

Vorläufige Daten aus einer Beobachtungsstudie weisen auf eine erhöhte Inzidenz von Neuralrohrdefekten (0,9 %) bei Müttern hin, die zum Zeitpunkt der Empfängnis Dolutegravir erhielten. Bei Müttern, die Behandlungsschemata ohne Dolutegravir erhielten, betrug die Inzidenz im Vergleich 0,1 %.

Die Inzidenz von Neuralrohrdefekten in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 0,5 - 1 Fall je 1.000 Lebendgeburten (0,05 - 0,1 %). Da Neuralrohrdefekte innerhalb der ersten 4 Wochen der Embryonalentwicklung (bei Verschluss des Neuralrohrs) auftreten, würde dieses potenzielle Risiko Frauen betreffen, die Dolutegravir zum Zeitpunkt der Empfängnis und in der Frühphase der Schwangerschaft erhalten. Aufgrund des potenziellen Risikos von Neuralrohrdefekten darf Dolutegravir während des ersten Trimesters nicht angewendet werden, es sei denn, es gibt keine Alternative.

Über 1.000 Schwangerschaftsausgänge nach einer Exposition schwangerer Frauen im zweiten und dritten Trimester deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen oder gesundheitsschädliche fetale/neonatale Wirkungen hin. Da der Mechanismus, über den Dolutegravir auf die Schwangerschaft beim Menschen wirken kann, unbekannt ist, lässt sich die Unbedenklichkeit der Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters jedoch nicht bestätigen. Dolutegravir sollte im zweiten und dritten Trimester der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität wurden keine unerwünschten Entwicklungsergebnisse, einschließlich Neuralrohrdefekten, festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Dolutegravir überwindet beim Tier nachweislich die Plazentaschranke.

## **Packungsbeilage**

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von {Bezeichnung des Arzneimittels} beachten?

Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind, schwanger werden oder beabsichtigen, schwanger zu werden:

-> Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Risiken und den Nutzen der Einnahme von {Bezeichnung des Arzneimittels}.

Die Einnahme von {Bezeichnung des Arzneimittels} zum Zeitpunkt der Empfängnis oder in den ersten zwölf Wochen der Schwangerschaft kann das Risiko eines bestimmten Geburtsfehlers, eines so genannten Neuralrohrdefekts, wie etwa *Spina bifida* (Fehlbildung des Rückenmarks), erhöhen.

Wenn Sie während der Einnahme von {Bezeichnung des Arzneimittels} schwanger werden könnten, müssen Sie eine zuverlässige Verhütungsmethode (eine Barrieremethode, z. B. ein Kondom) in Kombination mit einer anderen Verhütungsmethode wie etwa einem oralen Kontrazeptivum („Pille“) oder anderen hormonellen Kontrazeptiva (z. B. Implantat, Injektion) anwenden, um eine Schwangerschaft auszuschließen.

Teilen Sie es Ihrem Arzt umgehend mit, wenn Sie schwanger werden oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Ihr Arzt wird Ihre Behandlung überprüfen. Setzen Sie {Bezeichnung des Arzneimittels} nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab, da dies Ihnen selbst und Ihrem ungeborenen Kind schaden kann.

## **3. Hormonelle Kontrazeptiva<sup>3</sup> – Suizidalität im Zusammenhang mit hormonellen Kontrazeptiva laut einer aktuellen Veröffentlichung (EPITT-Nr. 19144)**

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

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Depressive Verstimmung und Depression stellen bei der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva allgemein bekannte Nebenwirkungen dar (siehe Abschnitt 4.8). Depressionen können schwerwiegend sein und sind ein allgemein bekannter Risikofaktor für suizidales Verhalten und Suizid. Frauen sollte

---

<sup>3</sup> Chlormadinone, estradiol; chlormadinone acetate, ethinylestradiol ; conjugated estrogens, medrogestone ; conjugated estrogens, medroxyprogesterone acetate; conjugated estrogens, norgestrel; cyproterone, ethinylestradiol; cyproterone acetate, estradiol valerate; desogestrel; desogestrel ,ethinylestradiol; dienogest, estradiol; dienogest, ethinylestradiol; drospirenone, estradiol; drospirenone, ethinylestradiol; estradiol, estriol, levonorgestrel; estradiol, gestodene; estradiol, levonorgestrel; estradiol, medroxyprogesterone acetate; estradiol, nomegestrol acetate; estradiol, norethisterone; estradiol, norgestimate; estradiol (17-beta), progesterone; estradiol (17-beta), trimegestone; estradiol valerate, norgestrel; ethinylestradiol, etonogestrel; ethinylestradiol, etynodiol; ethinylestradiol, gestodene; ethinylestradiol, gestodene; ethinylestradiol, levonorgestrel; ethinylestradiol, lynestrenol; ethinylestradiol, norethisterone; ethinylestradiol, norgestimate; ethinylestradiol, norgestrel; levonorgestrel, ethinylestradiol; ethinylestradiol; levonorgestrel; medroxyprogesterone; mestranol, norethisterone; nomegestrol; nomegestrol acetate, estradiol; norelgestromin, ethinyl estradiol; norethisterone

geraten werden, sich im Falle von Stimmungsschwankungen und depressiven Symptomen - auch wenn diese kurz nach Einleitung der Behandlung auftreten - mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

### **Packungsbeilage**

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von {Bezeichnung des Arzneimittels} beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Psychiatrische Erkrankungen:

Manche Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel wie {Bezeichnung des Arzneimittels} anwenden, berichten über Depression oder depressive Verstimmung. Depressionen können schwerwiegend sein und gelegentlich zu Selbsttötungsgedanken führen. Wenn bei Ihnen Stimmungsschwankungen und depressive Symptome auftreten, lassen Sie sich so rasch wie möglich von Ihrem Arzt medizinisch beraten.

## **4. Teriflunomid – Dyslipidämie (EPITT-Nr. 19227)**

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

4.8. Nebenwirkungen

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufigkeit „Nicht bekannt“: Dyslipidämie

### **Packungsbeilage**

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Auffällige Blutfettwerte (Lipidwerte)