



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 October 2018<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/621124/2018  
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 3. bis 6. September 2016

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. Alemtuzumab – Zytomegalievirus-Infektion (EPITT Nr. 19193)

#### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung  
Infektionen

[...]

Infektionen mit dem Zytomegalievirus (CMV), einschließlich Fällen von CMV-Reaktivierung, wurden bei LEMTRADA-behandelten Patienten gemeldet. Die meisten Fälle traten innerhalb der ersten 2 Monate der Behandlung mit Alemtuzumab auf. Vor Beginn der Therapie könnte die Beurteilung des Immunerostatus gemäß den lokalen Leitlinien in Betracht gezogen werden.

4.8. Nebenwirkungen

Tabelle 1

Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Zytomegalievirus-Infektion – Häufigkeit „gelegentlich“

---

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



## Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von LEMTRADA beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Infektionen

[...]

Infektionen mit einem Virus namens **Zytomegalievirus** wurden bei Patienten berichtet, die mit LEMTRADA behandelt wurden. Die meisten Fälle traten innerhalb der ersten 2 Monate der Behandlung mit Alemtuzumab auf. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie Symptome einer Infektion wie Fieber oder geschwollene Drüsen bei sich feststellen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

**Infektionen:** [...], Zytomegalievirus-Infektion

## 2. Dimethylfumarat (Tecfidera) – Immunthrombozytopenische Purpura (ITP) und Thrombozytopenie (EPITT Nr. 19192)

### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.8. Nebenwirkungen

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufigkeit „gelegentlich“: Thrombozytopenie

## Packungsbeilage

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Gelegentliche Nebenwirkungen

Diese können *bis zu 1 von 100 Personen betreffen:*

- Verminderte Zahl der Blutplättchen

### 3. Duloxetin – Interstitielle Lungenerkrankung (EPITT Nr. 19175)

#### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

#### 4.8. Nebenwirkungen

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufigkeit „selten“: Interstitielle Lungenerkrankung<sup>X</sup>

<sup>X</sup>Geschätzte Häufigkeit basierend auf placebokontrollierten klinischen Studien

und

Häufigkeit „selten“: Eosinophile Pneumonie<sup>Y</sup>

<sup>Y</sup>Geschätzte Häufigkeit basierend auf Nebenwirkungen, die nach der Zulassung berichtet wurden; nicht in placebokontrollierten klinischen Studien beobachtet.

#### Packungsbeilage

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1000 Personen betreffen):

[...]

Husten, Giemen und Kurzatmigkeit, möglicherweise in Verbindung mit erhöhter Temperatur

### 4. Fluorchinolone zur systemischen Anwendung und Inhalation<sup>2</sup> – Aortenaneurysma und Aortendissektion (EPITT Nr. 18651)

#### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

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

In epidemiologischen Studien wird insbesondere bei älteren Menschen von einem erhöhten Risiko für Aortenaneurysma und Aortendissektion nach der Anwendung von Fluorchinolonen berichtet.

Daher sollten Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung und nach Abwägung anderer Therapieoptionen bei Patienten mit positiver Familienanamnese in Bezug auf Aneurysma oder bei Patienten mit diagnostiziertem Aortenaneurysma und/oder diagnostizierter Aortendissektion oder bei Vorliegen anderer Risikofaktoren oder prädisponierender Bedingungen für Aortenaneurysma und Aortendissektion (z. B. Marfan-Syndrom, vaskuläres Ehlers-Danlos-Syndrom, Takayasu-Arteriitis, Riesenzellarteriitis, Morbus Behcet, Hypertonie, bekannte Atherosklerose) angewendet werden.

Bei plötzlichen Bauch-, Brust- oder Rückenschmerzen sollten die Patienten angewiesen werden, sofort einen Arzt in der Notaufnahme aufzusuchen.

<sup>2</sup> Ciprofloxacin; Flumequin; Levofloxacin; Lomefloxacin; Moxifloxacin; Norfloxacin; Ofloxacin; Pefloxacin; Prulifloxacin; Rufloxacin.

## Packungsbeilage

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie <Arzneimittelbezeichnung> einnehmen:

[...]

- wenn bei Ihnen eine Vergrößerung oder „Ausbuchtung“ eines großen Blutgefäßes (Aortenaneurysma oder peripheres Aneurysma eines großen Gefäßes) diagnostiziert wurde.

- wenn Sie in der Vergangenheit eine Aortendissektion (einen Riss in der Wand der Hauptschlagader) erlitten haben.

- wenn in Ihrer Familie Fälle von Aortenaneurysma oder Aortendissektion aufgetreten sind oder andere Risikofaktoren oder prädisponierende Bedingungen vorliegen (z. B. Bindegewbserkrankungen wie das Marfan-Syndrom oder das vaskuläre Ehlers-Danlos-Syndrom oder Gefäßerkrankungen wie Takayasu-Arteriitis, Riesenzellarteriitis, Morbus Behcet, Bluthochdruck oder bekannte Atherosklerose).

[...]

Wenn Sie plötzlich starke Schmerzen im Bauch, im Brustbereich oder im Rücken verspüren, begeben Sie sich sofort in eine Notaufnahme.

## 5. Hydrochlorothiazid – Hautkrebs (EPITT Nr. 19138)

### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

#### 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

##### Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCTZ) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCTZ könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die HCTZ einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV- Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von HCTZ überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

#### 4.8. Nebenwirkungen

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Häufigkeit „nicht bekannt“: Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.1).

### 5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71 533 Fällen von BCC und 8 629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1 430 833 bzw. 172 462 Personen. Eine hohe HCTZ-Dosierung ( $\geq 50\,000$  mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95 % Konfidenzintervall: 1,23-1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68-4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCTZ: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63 067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95 % Konfidenzintervall: 1,7-2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition (~ 25 000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100,000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

## Packungsbeilage

### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von X beachten?

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

- wenn Sie Hautkrebs haben oder hatten oder während der Behandlung eine unerwartete Hautläsion entwickeln. Die Behandlung mit Hydrochlorothiazid, insbesondere eine hochdosierte Langzeitanwendung, kann das Risiko einiger Arten von Haut- und Lippenkrebs (weißer Hautkrebs) erhöhen. Schützen Sie Ihre Haut vor Sonneneinstrahlung und UV-Strahlen, solange Sie X <einnehmen> <anwenden>

### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Häufigkeit „nicht bekannt“: Haut- und Lippenkrebs (weißer Hautkrebs)

## 6. Ipilimumab – gastrointestinale Zytomegalievirus-Infektion (EPITT Nr. 19207)

### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

#### 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

##### Immunvermittelte gastrointestinale Reaktionen:

[...]

Die Patienten müssen auf gastrointestinale Zeichen und Symptome, die auf eine immunvermittelte Kolitis oder eine gastrointestinale Perforation hindeuten können, überwacht werden. Dazu können Diarrhoe, eine verstärkte Darmtätigkeit, Bauchschmerzen oder Hämatochezie mit oder ohne Fieber zählen. ~~Diarrhoe oder Kolitis, die nach Therapiebeginn mit Ipilimumab auftreten, müssen unmittelbar sorgfältig abgeklärt werden, um Infektionen oder andere Ursachen auszuschließen~~ In klinischen Studien war die immunvermittelte Kolitis mit nachweisbaren entzündlichen Veränderungen der Darmschleimhaut mit oder ohne Ulzeration und einer lymphozytären und neutrophilen Infiltration assoziiert. Nach Markteinführung wurden Fälle von Zytomegalievirus (CMV)-Infektionen bzw. Reaktivierung des Virus bei Patienten mit einer gegenüber Kortikosteroiden refraktären Kolitis gemeldet. Bei Auftreten von Diarrhoe oder Kolitis sollten Stuhlproben auf Infektionen untersucht werden, um Infektionen oder andere Ursachen auszuschließen.

[...]

Die Erfahrungen aus klinischen Studien mit dem Management einer gegenüber Kortikosteroiden refraktären Diarrhoe oder Kolitis sind begrenzt. Die Zugabe eines alternativen Immunsuppressivums zum Kortikosteroidregime ~~sollte kann jedoch~~ bei der gegenüber Kortikosteroiden refraktären Kolitis erwogen werden, wenn andere Ursachen ausgeschlossen sind (einschließlich Zytomegalievirus-Infektion/-Reaktivierung, abgeklärt mit viraler PCR in der Biopsie, und andere virale, bakterielle und parasitäre Ursachen). In klinischen Studien wurde, sofern nicht kontraindiziert, eine Einzeldosis Infliximab 5 mg/kg zugegeben. Infliximab darf jedoch nicht bei Verdacht auf gastrointestinale Perforation oder Sepsis eingesetzt werden (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Infliximab).