



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 June 2018<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/348760/2018  
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 14. bis 17. Mai 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. Apixaban; Edoxaban – Arzneimittelwechselwirkung mit Apixaban oder Edoxaban und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und/oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI), die zu einem erhöhten Blutungsrisiko führt (EPITT-Nr. 19139)**

#### **Edoxaban**

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

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

~~Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmer und Thrombolytika~~ Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen

Eine gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen, kann das Blutungsrisiko erhöhen. Dazu gehören Acetylsalicylsäure (ASS), Thrombozytenaggregationshemmer aus der Gruppe der P2Y12-Rezeptorantagonisten, andere antithrombotische Substanzen, Fibrinolytika, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) und dauerhaft angewendete nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) (siehe Abschnitt 4.5).

---

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



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

Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmer, ~~und~~ NSAR und SSRI/SNRI

[...]

SSRI/SNRI: Wie bei anderen Antikoagulanzen ist es möglich, dass bei einer gleichzeitigen Anwendung von SSRI oder SNRI aufgrund deren berichteter Wirkung auf die Thrombozyten ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht (siehe Abschnitt 4.4).

### Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Lixiana/Roteas beachten?

#### Anwendung von Lixiana/Roteas zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Falls Sie folgende Arzneimittel einnehmen:

- [...]
- entzündungshemmende und schmerzlindernde Arzneimittel (z. B. Naproxen oder Acetylsalicylsäure (Aspirin))
- Antidepressiva, die als selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer bezeichnet werden

### Apixaban

#### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

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

Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen

[...]

Vorsicht ist geboten, wenn Patienten gleichzeitig mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) oder nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), einschließlich Acetylsalicylsäure behandelt werden.

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

Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmer, SSRI/SNRI und NSAR

[...]

Ungeachtet dieser Befunde kann es einzelne Personen mit einer stärker ausgeprägten pharmakodynamischen Antwort geben, wenn ein Thrombozytenaggregationshemmer gleichzeitig mit Apixaban verabreicht wird. Eliquis sollte bei gleichzeitiger Gabe von SSRI/SNRI oder NSAR (einschließlich Acetylsalicylsäure) mit Vorsicht eingesetzt werden, da diese Arzneimittel typischerweise das Blutungsrisiko erhöhen. In einer klinischen Studie an Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom wurde ein signifikanter Anstieg des Blutungsrisikos bei einer Dreifachkombination von Apixaban, ASS und Clopidogrel berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

## Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Eliquis beachten?

### Anwendung von Eliquis zusammen mit anderen Arzneimitteln

[...]

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkungen von Eliquis verstärken und die Wahrscheinlichkeit einer unerwünschten Blutung erhöhen:

- [...]
- **Arzneimittel gegen hohen Blutdruck und Herzprobleme** (z. B. Diltiazem)
- **Antidepressiva, die als selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer bezeichnet werden**

## 2. Lenalidomid – Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) (EPITT-Nr. 19130)

### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Im Zusammenhang mit Lenalidomid wurde über Fälle von progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML), einschließlich solcher mit tödlichem Ausgang, berichtet. Es wurde über PML mehrere Monate bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Lenalidomid berichtet. Die Fälle wurden generell bei Patienten berichtet, die gleichzeitig mit Dexamethason behandelt wurden oder zuvor mit einer immunsuppressiven Chemotherapie behandelt worden waren. Ärzte sollten die Patienten in regelmäßigen Abständen überwachen und PML bei der Differenzialdiagnose bei Patienten mit neuen oder sich verschlechternden neurologischen Symptomen, kognitiven oder verhaltensbezogenen Anzeichen oder Symptomen berücksichtigen. Patienten sollten außerdem geraten werden, ihre Partner oder Pflegepersonen über ihre Behandlung zu informieren, da diese Symptome bemerken können, die dem Patienten nicht bewusst sind.

Die Bewertung in Bezug auf PML sollte auf einer neurologischen Untersuchung, einer Kernspintomographie des Gehirns sowie einer Analyse der Zerebrospinalflüssigkeit im Hinblick auf DNS des JC-Virus (JCV) mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) oder einer Biopsie des Gehirns mit Untersuchung auf JCV beruhen. Eine negative JCV-PCR schließt PML nicht aus. Eine zusätzliche Nachbeobachtung und Bewertung kann notwendig sein, wenn keine alternative Diagnose gestellt werden kann.

Wenn PML vermutet wird, muss eine weitere Dosierung bis zum Ausschluss von PML ausgesetzt werden. Nachdem PML bestätigt wurde, ist Lenalidomid dauerhaft abzusetzen.

## Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von REVLIMID [...] beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal unverzüglich, wenn während oder nach der Behandlung folgendes auftreten sollte: verschwommenes Sehen, Verlust des Sehvermögens oder

Doppeltsehen, Sprachschwierigkeiten, Schwäche in einem Arm oder Bein, Veränderungen 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 Lenalidomid hatten, informieren Sie Ihren Arzt über jegliche Veränderungen Ihrer Symptome.

### **3. Lenograstim; Lipegfilgrastim; Pegfilgrastim – Lungenhämorrhagie (EPITT-Nr. 19181)**

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

##### 4.8. Nebenwirkungen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Hämoptyse (gelegentlich\*)

Lungenhämorrhagie (selten\*)

#### **Packungsbeilage**

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

(mit der entsprechenden Häufigkeit):

Abhusten von Blut (Hämoptyse) – gelegentlich\*

Lungenblutung (Lungenhämorrhagie)– selten\*

\*Hinweis: Die angegebene Häufigkeit bezieht sich auf Pegfilgrastim; die Häufigkeit für Lipegfilgrastim und Lenograstim ist von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu berechnen.

### **4. Pembrolizumab – Aseptische Meningitis (EPITT-Nr. 19115)**

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

##### 4.8. Nebenwirkungen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufigkeit „selten“: Meningitis (aseptisch)

#### **Packungsbeilage**

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

Entzündung der Hirn- und Rückenmarkshäute, die sich als Nackensteife, Kopfschmerzen, Fieber, Lichtempfindlichkeit der Augen, Übelkeit und Erbrechen (Meningitis) äußert