

Übersicht über Risikoinformationen der AkdÄ aus dem zweiten Halbjahr 2021

Mit dem Newsletter Drug Safety Mail (DSM) informiert die AkdÄ über aktuelle Themen der Arzneimittelsicherheit auf Grundlage von Informationen deutscher und anderer Behörden und Institutionen, Rote-Hand-Briefen (RHB) oder Verdachtsfällen von Nebenwirkungen, die der AkdÄ gemeldet wurden. Geplante Änderungen der Fachinformation auf Grund von neu bewerteten Arzneimittelrisiken werden ebenfalls über DSM mitgeteilt. Aktuell erhalten über 22.000 Abonnenten den kostenfreien Newsletter. In der vorliegenden Übersicht werden Risikoinformationen aus dem zweiten Halbjahr 2021 zusammenfassend dargestellt.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden die Risikoinformationen in vier Gruppen unterteilt:

1. Risikoinformationen mit Relevanz für einen großen Kreis von Verordnenden (Tabelle 1):

Für die Zuordnung zu dieser Gruppe wird angenommen, dass die Anzahl Behandler hoch ist und die Arzneimittel nicht überwiegend von spezialisierten Fachärzten verordnet werden. Es handelt sich überwiegend um Risiken mit potenziell schwerwiegenden Folgen.

2. Risikoinformationen mit besonderer Relevanz für einzelne Fachgebiete (Tabelle 2):

Diese Gruppe umfasst ähnliche Informationen wie die vorherige. Allerdings handelt es sich hier um Arzneimittel, die vermutlich überwiegend von spezialisierten Fachärzten verordnet werden.

3. Informationen zur Änderung des Wortlauts in der Fachinformation (Tabelle 3):

Basierend auf Empfehlungen des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) wird über geplante Änderungen der Fachinformationen informiert, die sich aus der monatlichen Diskussion von Risikosignalen ergeben. Informationen über Signale zu Arzneimittelrisiken, die im PRAC diskutiert wurden, sind auch auf der [Webseite der EMA](#) zu finden.

4. **Sonstige Risikoinformationen (Tabelle 4)** umfassen DSM, die sich keiner der oben genannten Gruppen zuordnen lassen, die nur für einen kleinen Teil der Ärzte bzw. Patienten relevant sind oder die inzwischen überholt sind, z. B. Chargenrückrufe.

Im Zeitraum Juli bis Dezember 2021 wurden 27 DSM versendet. 14 wurden Gruppe 1 zugeordnet (Tabelle 1). Hierunter fallen auch acht Informationen im Zusammenhang mit COVID-19-Impfstoffen einschließlich der neu eingeführten DSM zu den Sicherheitsberichten des Paul-Ehrlich-Instituts. Gruppe 2 umfasst drei Informationen (Tabelle 2). Jeweils fünf Informationen beziehen sich auf die Empfehlungen des PRAC zu Änderungen des Wortlauts der Produktinformation (Tabelle 3) und die sonstigen Informationen (Tabelle 4).

Die Tabellen enthalten die wichtigsten Inhalte der Risikoinformationen sowie weiterführende Links.

Hoppenz, C.

Köberle, U.

Gundert-Remy, U.

Tabelle 1: Risikoinformationen mit Relevanz für einen großen Kreis von Verordnenden

Tofacitinib: kardiovaskuläre und maligne Erkrankungen (Anwendung bei rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Colitis ulcerosa)	
Erhöhte Inzidenz von Myokardinfarkten und malignen Erkrankungen (außer nicht-melanozytärer Hautkrebs) unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren in klinischer Studie. Bei bestimmten Risikofaktoren sollte Tofacitinib nur bei Fehlen geeigneter Behandlungsalternativen eingesetzt werden.	DSM 2021-39; RHB vom 06.07.2021
COVID-19-mRNA-Impfstoffe Comirnaty® und Spikevax®: Myokarditis, Perikarditis	
Auftreten primär innerhalb von 14 Tagen nach der Impfung (insbesondere nach der zweiten Dosis und bei jungen Männern). Bei Symptomen sollte sofort medizinische Beratung eingeholt werden.	DSM 2021-43; RHB vom 19.07.2021
COVID-19 Vaccine Janssen®: Kapillarlecksyndrom (Capillary-Leak-Syndrom, CLS), Thrombose mit Thrombozytopenie-Syndrom (TTS)	
Nach Fallberichten von CLS nach COVID-19 Vaccine Janssen ist dieses nun bei CLS in der Vorgeschichte kontraindiziert. Bei Thrombozytopenie (oder Thrombose) innerhalb von drei Wochen nach Impfung soll aktiv auf Thrombose (oder Thrombozytopenie) untersucht werden. Bei Symptomen soll sofort ein Arzt aufgesucht werden. Bei Diagnose und Behandlung von TTS sollten geltende Leitlinien und/oder Spezialisten zurate gezogen werden.	DSM 2021-44; RHB vom 19.07.2021 (siehe auch DSM 2021-29)
Meldung unerwünschter Wirkungen von COVID-19-Impfstoffen – Hinweise zu wichtigen Angaben bei der Meldung	
Fallberichte zu Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom (TTS), idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (ITP) sowie (Peri-)Myokarditis sollten bestimmte Angaben enthalten.	DSM 2021-45; (siehe auch DSM 2021-29)
Sicherheitsbericht des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) zu den COVID-19-Impfstoffen (20.09.2021) DSM 2021-48; Sicherheitsbericht des PEI vom 20.09.2021	
Themen waren unter anderem: <ul style="list-style-type: none"> – Myokarditis und Perikarditis (mRNA-Impfstoffe) – Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom (Vektorimpfstoffe) – Guillain-Barré-Syndrom (Vektorimpfstoffe) – Anaphylaxie (mRNA-Impfstoffe, Vektorimpfstoffe) – Appendizitis (Comirnaty®, Spikevax®, Vaxzevria™) 	
Vaxzevria™ (COVID-19 Vaccine AstraZeneca): Guillain-Barré-Syndrom (GBS)	
GBS ist eine sehr seltene Nebenwirkung von Vaxzevria™ und COVID-19 Vaccine Janssen®. Meldungen entsprechender Fälle an die AkdÄ sollten möglichst weitere Informationen, insbesondere zu Differenzialdiagnosen enthalten.	DSM 2021-49 (siehe auch Bekanntgabe der AkdÄ vom 24.09.2021)
Kombinierte hormonale Kontrazeptiva: Risiko für venöse Thromboembolien	
Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) besitzen ein unterschiedlich hohes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE). Das geringste Risiko haben KHK mit den Gestagenen Levonorgestrel, Norethisteron oder Norgestimat.	DSM 2021-50; RHB vom 30.09.2021
Vaxzevria™ (COVID-19 Vaccine AstraZeneca): Thrombozytopenie (einschließlich Immunthrombozytopenie)	
Fallberichte von Thrombozytopenie, einschl. Immunthrombozytopenie (ITP), typischerweise in den ersten vier Wochen nach der Impfung. Bei thrombozytopenischer Erkrankung in der Vorgeschichte sollten die Thrombozytenwerte nach der Impfung überwacht werden.	DSM 2021-53; RHB vom Oktober 2021
COVID-19 Vaccine Janssen®: Immunthrombozytopenie (ITP), venöse Thromboembolie (VTE)	
Fallberichte von ITP, in der Regel in den ersten vier Wochen nach der Impfung. Bei ITP in der Vorgeschichte sollten die Thrombozytenwerte nach der Impfung überwacht werden. Das VTE-Risiko soll bei Personen mit erhöhtem Risiko berücksichtigt werden. Bei Thrombose (oder Thrombozytopenie) innerhalb von drei Wochen nach der Impfung soll aktiv auf eine Thrombozytopenie (oder Thrombose) untersucht werden.	DSM 2021-54; RHB vom 13.10.2021
Handhabung von Methotrexat-haltigen Fertigspritzen (Anwendung u. a. bei Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Psoriasis und Morbus Crohn)	
Bei Methotrexat-haltigen Fertigspritzen ist teilweise vor der Applikation eine Montage erforderlich. Der Austausch dieser Arzneimittel im Rahmen von Rabattverträgen ist problematisch.	DSM 2021-55 (siehe auch RHB vom 25.11.2019)

Tabelle 1 (Fortsetzung): Risikoinformationen mit Relevanz für einen großen Kreis von Verordnenden

Sicherheitsbericht des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) zu den COVID-19-Impfstoffen (26.10.2021) DSM 2021-57; Sicherheitsbericht des PEI vom 26.10.2021	
Themen waren unter anderem: <ul style="list-style-type: none"> – Myokarditis, Perikarditis (mRNA-Impfstoffe) – Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom (Vektorimpfstoffe) – Guillain-Barré-Syndrom (Vektorimpfstoffe) – Thrombozytopenie, Immunthrombozytopenie (Vektorimpfstoffe) – Auffrischungsimpfung – Impfung bei Schwangeren 	
Dapagliflozin 5 mg: keine Anwendung bei Typ-1-Diabetes mellitus (weiterhin Anwendung bei Diabetes mellitus Typ 2, Herzinsuffizienz, chronischer Niereninsuffizienz)	
Dapagliflozin 5 mg ist nicht mehr zur Behandlung des Typ-1-Diabetes mellitus zugelassen und darf nicht mehr bei diesen Patienten angewendet werden.	DSM 2021-58; RHB vom Oktober 2021
Guanfacin: Rebound-Hypertonie und PRES nach abruptem Absetzen (Anwendung im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von ADHS)	
Fallbericht von Rebound-Hypertonie mit posteriorem, reversiblen Enzephalopathie Syndrom (PRES) wenige Tage nach abruptem Absetzen von Guanfacin. Gemäß Fachinformation soll der zentrale Alpha-2a-Rezeptorantagonist ausschleichend abgesetzt werden. Blutdruck und Puls sollten kontrolliert werden.	DSM 2021-61
Donepezil: QTc-Verlängerung und Torsade de Pointes (Anwendung bei Alzheimer-Demenz)	
Im Zusammenhang mit der Anwendung von Donepezil wurden Fälle von QTc-Intervallverlängerung und Torsade de Pointes berichtet. Bei bestimmten Risikofaktoren ist Vorsicht geboten.	DSM 2021-64; RHB vom 13.12.2021 (siehe auch DSM 2021-31)

Tabelle 2: Risikoinformationen mit besonderer Relevanz für einzelne Fachgebiete

Neurologie	
Phenytoin: Aktualisierung der Fachinformation auf Empfehlung des PRAC (Anwendung zur Prophylaxe und Therapie von Krampfanfällen und zur Behandlung von neurogenen Schmerzzuständen)	
Themen der Aktualisierung: kongenitale Fehlbildungen, Aplasie der roten Blutkörperchen, Wechselwirkungen, schwere Hautreaktionen und Toxizität bei Genvarianten.	DSM 2021-56; Beschluss der Koordinierungsgruppe CMDh vom 22.04.2021
Ophthalmologie	
Beovu® (Brolucizumab): intraokulare Entzündung (intravitreale Anwendung bei neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration)	
Intraokulare Entzündungen, einschließlich retinaler Vaskulitis und/oder retinalem Gefäßverschluss, können zu jedem Zeitpunkt der Behandlung mit Brolucizumab auftreten, wurden jedoch häufiger zu Beginn der Behandlung beobachtet. Der RHB gibt aktualisierte Empfehlungen zur Verringerung des Risikos.	DSM 2021-62; RHB vom November 2021
Onkologie	
Irinotecan: Arzneimitteltoxizität bei verringerter UGT1A1-Aktivität (Anwendung bei fortgeschrittenem bzw. metastasiertem kolorektalem Karzinom)	
Bei langsamen UGT1A1-Metabolisierern besteht nach Behandlung mit Irinotecan ein erhöhtes Risiko für schwere Neutropenie und Durchfall. Das Risiko steigt mit der Dosis von Irinotecan. Bei Patienten mit verringerter UGT1A1-Aktivität sollte eine niedrigere Anfangsdosis in Betracht gezogen werden.	DSM 2021-65; RHB vom 21.12.2021
CMDh: Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – human (Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel).	

Tabelle 3: Informationen zur Änderung des Wortlauts in der Fachinformation infolge von Beschlüssen des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Bekannt gewordenes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
PRAC-Sitzung vom 07. bis 10.06.2021 DSM 2021-41; Information der EMA vom 22.06.2021; Information der EMA vom 05.07.2021		
Ceftriaxon	4.8 Nebenwirkungen	Hepatitis, cholestatische Hepatitis
Tofacitinib	4.2 Dosierung 4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften	schwere Infektionen, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) und Malignome, ausgenommen nicht-melanozytärer Hautkrebs (NMSC) (siehe auch RHB vom 06.07.2021)
Vaxzevria™	4.3 Gegenanzeigen 4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Capillary-Leak-Syndrom (CLS) (siehe auch RHB vom Juni 2021)
PRAC-Sitzung vom 05. bis 08.07.2021 DSM 2021-46; Information der EMA vom 02.08.2021; weitere Information der EMA vom 02.08.2021		
Donepezil	4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen 4.8 Nebenwirkungen	Erregungsleitungsstörungen einschließlich QTc-Verlängerung und Torsade de Pointes; Unfälle einschließlich Stürzen (siehe auch RHB vom 13.12.2021)
Immunkontrollpunkt-Inhibitoren: Atezolizumab, Avelumab, Cemiplimab, Durvalumab, Ipilimumab, Pembrolizumab, Nivolumab	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	immunvermittelte Zystitis
Octreotid	4.4 Warnhinweise	exokrine Pankreasinsuffizienz
Comirnaty®	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Myokarditis, Perikarditis (siehe auch RHB vom 19.07.2021)
Spikevax®	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Myokarditis, Perikarditis (siehe auch RHB vom 19.07.2021)
PRAC-Sitzung vom 30.08. bis 02.09.2021 DSM 2021-52; Information der EMA vom 27.09.2021		
Methotrexat	4.4 Warnhinweise	progressive multifokale Leukoenzephalopathie
Ponatinib	4.8 Nebenwirkungen	Pannikulitis einschließlich Erythema nodosum
PRAC-Sitzung vom 27. bis 30.09.2021 DSM 2021-59; Information der EMA vom 08.10.2021; Information der EMA vom 25.10.2021		
Vaxzevria™	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Immunthrombozytopenie (siehe auch RHB vom Oktober 2021)
Comirnaty®, Spikevax®	4.8 Nebenwirkungen	Erythema multiforme
Piperacillin; Piperacillin, Tazobactam	4.4 Warnhinweise	hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)
Warfarin	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Antikoagulanzen-assoziierte Nephropathie
PRAC-Sitzung vom 25. bis 28.10.2021 DSM 2021-63; Information der EMA vom 22.11.2021		
Ertapenem	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	toxische Enzephalopathie
Labetalol	4.6 Fertilität, Schwangerschaft, Stillzeit 4.8 Nebenwirkungen	Schmerzen in der Brustwarze, Raynaud-Syndrom der Brustwarzen
Lenvatinib	4.8 Nebenwirkungen	Kolitis

Tabelle 4: Sonstige Risikoinformationen

Wirkstoff bzw. Arzneimittel	Problem	Links
Leflunomid medac 15 mg Filmtabletten	Chargenrückruf	DSM 2021-40; RHB vom 05.07.2021
Champix® (Vareniclin)	Chargenrückruf	DSM 2021-42; RHB vom 15.07.2021
Mitem® 20 mg (Mitomycin)	Anwendungsbeschränkung bei intravenöser Gabe	DSM 2021-47; RHB vom 16.09.2021
Champix® (Vareniclin)	Chargenrückruf	DSM 2021-51; RHB vom 30.09.2021
Mitomycin-Präparate der Firma medac	Anwendungsbeschränkung bei intravenöser Gabe	DSM 2021-60; RHB vom 01.11.2021

Die Drug Safety Mail ist ein kostenfreier Service der AkdÄ mit wichtigen Informationen zur sicheren Anwendung von Arzneimitteln. Falls Sie noch nicht Abonnent sind, können Sie sich [hier](#) anmelden.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autorinnen verneint.

Claudia Hoppenz, Berlin
akdae@baek.de

Dr. med. Ursula Köberle, MPH, Berlin

Prof. Dr. med. Ursula Gundert-Remy, Berlin