

# Übersicht über Risikoinformationen der AkdÄ aus dem ersten 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, von Rote-Hand-Briefen oder von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen, die der AkdÄ gemeldet wurden. Änderungen der Fachinformation, die wegen neu bewerteter Arzneimittelrisiken geplant sind, werden in der DSM mitgeteilt. Aktuell erhalten weit über 20.000 Abonnenten den kostenfreien Newsletter. In der vorliegenden Übersicht werden Risikoinformationen aus dem ersten Halbjahr 2021 zusammenfassend dargestellt.

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

## 1. Risikoinformationen mit Relevanz für einen großen Kreis von verordnenden Ärzten (Tabelle 1):

Für die Zuordnung zu dieser Gruppe wird angenommen, dass die Anzahl behandelter Patienten 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):

Seit Mitte 2019 informiert die DSM über geplante Änderungen der Fachinformation im Zusammenhang mit Arzneimittelrisiken. Diese basieren auf Empfehlungen des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), 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. Die sonstigen 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 Januar bis Juni 2021 wurden 38 *Drug Safety Mails* versendet. 13 wurden Gruppe 1 zugeordnet (Tabelle 1). Hierunter fallen auch acht Informationen im Zusammenhang mit COVID-19-Impfstoffen. Gruppe 2 umfasst neun Informationen (Tabelle 2). Sechs Informationen beziehen sich auf die Empfehlungen des PRAC zu Änderungen des Wortlauts der Produktinformation (Tabelle 3). Zehn DSM wurden den sonstigen Informationen zugeordnet (Tabelle 4). Die Tabellen enthalten die wichtigsten Inhalte der Risikoinformationen sowie weiterführende Links.

Köberle, U.

Hoppertz, C.

Gundert-Remy, U.

Tabelle 1: Risikoinformationen mit Relevanz für einen großen Kreis von verordnenden Ärzten

<b>Glucosesensor Dexcom G6</b>	
Es liegen Fallberichte von entzündlichen Hautreaktionen im Zusammenhang mit Dexcom G6 vor, welchen eine allergische, aber auch eine irritative Reaktion zugrunde liegen kann.	DSM-2021-03; (siehe auch <a href="#">Bekanntgabe der AkdÄ vom 30.11.2018</a> )
<b>Anwendung von Patientenkarten und Schulungsmaterial</b>	
Ergänzend zur Fachinformation gibt Schulungsmaterial Hinweise zur sicheren Anwendung von Arzneimitteln. Patientenkarten sollten von Patienten stets bei sich getragen und beim Arztbesuch oder in der Apotheke vorgelegt werden.	DSM 2021-12; <a href="http://www.bfarm.de/schulungsmaterial">www.bfarm.de/schulungsmaterial</a> ; <a href="http://www.pei.de/schulungsmaterial">www.pei.de/schulungsmaterial</a>
<b>Tofacitinib: kardiovaskuläre und maligne Erkrankungen</b> Anwendung bei rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Colitis ulcerosa	
Vorläufige Studiendaten deuten auf ein höheres Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre und maligne Erkrankungen (außer nicht-melanozytärer Hautkrebs) im Zusammenhang mit Tofacitinib im Vergleich zu einem TNF-Inhibitor hin.	DSM 2021-21; RHB vom 24.03.2021 (siehe auch <a href="#">RHB vom 06.07.2021</a> )
<b>COVID-19 Vaccine Janssen®: Thrombosen in Kombination mit Thrombozytopenie</b> Vorbeugung von COVID-19	
Auftreten von venösen Thrombosen, teilweise in ungewöhnlichen Bereichen, sowie arteriellen Thrombosen bei gleichzeitiger Thrombozytopenie. Bei Symptomen einer Thromboembolie/Thrombozytopenie soll sofort ein Arzt aufgesucht werden.	DSM 2021-27; RHB vom 26.04.2021
<b>Vektorimpfstoffe gegen COVID-19: Thrombose mit Thrombozytopenie-Syndrom (TTS)</b> Vaxzevria®, COVID-19 Vaccine Janssen®; Vorbeugung von COVID-19	
Thrombosen einhergehend mit Thrombozytopenie können an ungewöhnlichen Stellen auftreten. Eine frühzeitige Diagnose und Behandlung sowie ggf. die Hinzuziehung von Spezialisten sind wichtig.	DSM 2021-29; Stellungnahme der GTH (siehe auch <a href="#">RHB zu Vaxzevria® vom Mai 2021</a> ; <a href="#">RHB zu COVID-19 Vaccine Janssen® vom 19.07.2021</a> )
<b>Galantamin: QTc-Verlängerung</b> Anwendung bei Alzheimer-Demenz	
Neue Warnhinweise zu QTc-Verlängerung, Torsades de Pointes in Fach- und Gebrauchsinformation. Anwendung mit Vorsicht bei verlängertem QTc-Intervall, QTc-verlängernder Komedikation, relevanten Herzerkrankungen oder Elektrolytstörungen.	DSM 2021-31; Information des BfArM vom 07.05.2021 (siehe auch <a href="#">Bekanntgabe der AkdÄ vom 17.04.2015</a> )
<b>Vaxzevria®: Thrombose mit Thrombozytopenie-Syndrom</b> Vorbeugung von COVID-19	
Auftreten von venösen Thrombosen, teilweise in ungewöhnlichen Bereichen, sowie arteriellen Thrombosen bei gleichzeitiger Thrombozytopenie. Wenn innerhalb von drei Wochen nach Impfung eine Thrombozytopenie (oder eine Thrombose) auftritt, soll aktiv auf Thrombose (oder Thrombozytopenie) untersucht werden.	DSM 2021-32; RHB vom Mai 2021 (siehe auch <a href="#">DSM 2021-16</a> ; <a href="#">DSM 2021-19</a> ; <a href="#">DSM 2021-20</a> ; <a href="#">DSM 2021-24</a> )
<b>Antihistaminika der ersten Generation: Risiken bei Älteren</b> Anwendung als Schlafmittel und bei Übelkeit/Erbrechen	
Aufgrund sedierender und anticholinergischer Eigenschaften können potenzielle Risiken bei Älteren bestehen. Die Anwendung sollte in möglichst niedriger Dosierung und möglichst kurz erfolgen.	DSM 2021-35; <a href="#">Blumberg et al. 2021</a>
<b>Vaxzevria®: Kontraindikation bei früherem Kapillarlecksyndrom</b> Vorbeugung von COVID-19	
In den ersten Tagen nach der Impfung wurden sehr selten Fälle eines Kapillarlecksyndroms (CLS) berichtet, teilweise Fälle mit CLS in der Anamnese. Vaxzevria® ist nun kontraindiziert bei CLS in der Vorgeschichte. Bei CLS sind eine sofortige Diagnose und Behandlung nötig.	DSM 2021-36; RHB vom Juni 2021

Tabelle 2: Risikoinformationen mit besonderer Relevanz für einzelne Fachgebiete

Frauenheilkunde und Geburtshilfe	
<b>Ulipristalacetat 5 mg Tabletten (Esmya®, Generika): Indikationseinschränkung wegen Leberschädigungen</b> Anwendung bei Gebärmuttermyomen	
Nach einem erneuten Fallbericht einer schweren Leberschädigung wurde ein zweites Risikobewertungsverfahren durchgeführt und die Anwendung weiter eingeschränkt. Zwischenzeitlich war Ulipristalacetat 5 mg vorübergehend vom Markt genommen worden (DSM 2020-18).	DSM 2021-04; RHB vom 01.02.2021
<b>Dinoproston: uterine Hyperstimulation, Uterusruptur, fetaler/neonataler Tod</b> Anwendung zur Geburtseinleitung bzw. Einleitung der Zervixreifung	
Auf Basis von Fallberichten von uteriner Hyperstimulation, Uterusruptur und damit verbundenen Komplikationen wurden Warnhinweise und Empfehlungen in der Produktinformation verstärkt.	DSM 2021-37; RHB vom 28.06.2021
Pädiatrie	
<b>Alkindi® (Hydrocortisongranulat zur Entnahme aus Kapseln): Risiko einer Nebenniereninsuffizienz bei Umstellung</b> Ersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen	
Bei anderen oralen Hydrocortison-Formulierungen besteht das Risiko einer ungenauen Dosierung. Daher kann bei Umstellung auf Alkindi®-Granulat eine akute Nebenniereninsuffizienz auftreten. Betreuungspersonen sollten in den ersten Wochen nach Umstellung auf Symptome einer Nebenniereninsuffizienz achten.	DSM 2021-05; RHB vom 04.02.2021
Hämatologie / Onkologie	
<b>Cabazitaxel: Risiko von Medikationsfehlern und Verwechslung</b> Anwendung bei Prostatakarzinom	
Da verschiedene Cabazitaxel-haltige Arzneimittel auf dem Markt sind, die unterschiedlich zubereitet werden, besteht das Risiko von Medikationsfehlern, die zu einer Über- oder Unterdosierung führen können.	DSM 2021-14; RHB vom 09.03.2021
<b>Atezolizumab: schwere kutane Hautreaktionen</b> Anwendung bei Urothelkarzinom sowie kleinzelligem und nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom	
Unter Atezolizumab wurden Fälle schwerer kutaner Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse, identifiziert. Bei Verdacht muss die Behandlung unterbrochen und der Patient an einen Spezialisten überwiesen werden.	DSM 2021-23; RHB vom 25.03.2021
<b>Azacitidin: Risiko einer falschen Rekonstitution</b> Anwendung bei myelodysplastischen Syndromen sowie verschiedenen Formen der Leukämie	
Nach Einführung einer zusätzlichen Packungsgröße besteht das Risiko für Medikationsfehler. Die Endkonzentration beträgt 25 mg/ml unabhängig von der Packungsgröße.	DSM 2021-30; RHB vom 20.05.2021
<b>Venetoclax: Tumorlysesyndrom</b> Anwendung bei chronischer lymphatischer Leukämie	
Durch eine rasche Verminderung der Tumorlast sind toxische Effekte möglich wie Niereninsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Krampfanfälle und Tod. Die Maßnahmen zur Verringerung des Risikos gemäß Fachinformation sind einzuhalten.	DSM 2021-33; RHB vom 10.06.2021
<b>Olaparib: Einstellung der Produktion von Hartkapseln – Medikationsfehler bei Umstellung</b> Anwendung bei Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom, primärem Peritonealkarzinom	
Ende 2021 wird die Produktion von Lynparza® 50 mg Hartkapseln eingestellt. Ein Austausch mit Filmtabletten ist nicht 1:1 möglich, da die Dosierungsempfehlungen unterschiedlich sind.	DSM 2021-38; Informationsbrief vom Juni 2021
Ophthalmologie	
<b>Eylea® Fertigspritze (Aflibercept): Anstieg des Augeninnendrucks</b> intravitreale Behandlung verschiedener Augenerkrankungen	
Bei Anwendung der Eylea®-Fertigspritze wurden mehr Fälle von erhöhtem Augeninnendruck berichtet als bei Anwendung der Injektionslösung in einer Durchstechflasche mit Luer-Lock-Spritze. Als Ursache wird eine unsachgemäße Handhabung mit Verabreichung eines zu hohen Volumens vermutet.	DSM 2021-26; RHB vom 15.04.2021

Tabelle 3: Informationen zur Änderung des Wortlauts in der Fachinformation

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Bekannt gewordenes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
<b>PRAC-Sitzung vom 23. bis 26.11.2020</b> DSM 2021-02; Information der EMA vom 06.01.2021		
Capecitabin	4.8 Nebenwirkungen	Angioödem
Chloroquin, Hydroxychloroquin	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Suizidverhalten, psychiatrische Erkrankungen
Pembrolizumab	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Vaskulitis
<b>PRAC-Sitzung vom 11. bis 14.01.2021</b> DSM 2021-09; Information der EMA vom 08.02.2021		
Adalimumab	4.8 Nebenwirkungen	abnorme Gewichtszunahme
Anastrozol	4.8 Nebenwirkungen	Depression
Hydrocortison (Alkindi®)	4.2 Dosierung, Art der Anwendung 4.4 Warnhinweise	adrenale Krise (nach Umstellung von herkömmlichen oralen Formulierungen auf Alkindi®); siehe auch RHB vom 04.02.2021
<b>PRAC-Sitzung vom 08. bis 11.02.2021</b> DSM 2021-15; Information der EMA vom 08.03.2021		
Prednisolon, Prednison	4.8 Nebenwirkungen	Bradykardie
<b>PRAC-Sitzung vom 08. bis 11.03.2021</b> DSM 2021-25; Information der EMA vom 06.04.2021		
Anakinra, Canakinumab	4.4 Warnhinweise	Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
COVID-19-Impfstoff AstraZeneca	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Anaphylaxie, Überempfindlichkeit
Trastuzumab Emtansin	4.2 Dosierung, Art der Anwendung 4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Extravasation, epidermale Nekrose
<b>PRAC-Sitzung vom 06. bis 09.04.2021</b> DSM 2021-28; Information der EMA vom 03.05.2021		
Azathioprin	4.8 Nebenwirkungen	Erythema nodosum
<b>PRAC-Sitzung vom 03. bis 06.05.2021</b> DSM 2021-34; Information der EMA vom 31.05.2021		
Alemtuzumab	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Sarkoidose
Clindamycin (systemisch)	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	akute Nierenschädigung
Comirnaty®	4.8 Nebenwirkungen	Anschwellen des Gesichts bei Dermalfiller-Injektionen in der Anamnese
Secukinumab	4.8 Nebenwirkungen	Hypersensitivitätsvaskulitis
Sulfamethoxazol, Trimethoprim (Cotrimoxazol)	4.4 Warnhinweise	Atemwegstoxizität, manchmal zu akutem Atemnotsyndrom (ARDS) fortschreitend
Sulfamethoxazol, Trimethoprim (Cotrimoxazol)	4.4 Warnhinweise	hämophagozytische Lymphohistiozytose
Tramadol; Tramadol, Dexketoprofen; Tramadol, Paracetamol	4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen 4.8 Nebenwirkungen 4.9 Überdosierung	Serotoninsyndrom bei Monotherapie oder in Kombination mit anderen serotonergen Arzneimitteln

Tabelle 4: Sonstige Risikoinformationen

Wirkstoff bzw. Arzneimittel	Problem	Links
Oncofolic® 50 mg/ml Injektions- oder Infusionslösung (Folinsäure, Dinatriumsalz)	Chargenrückruf	DSM 2021-01; RHB vom 22.12.2020
Mononine® (Blutgerinnungsfaktor IX vom Menschen)	Chargenrückruf	DSM 2021-06; RHB vom 19.01.2021
Palexia® (Tapentadol) Lösung zum Einnehmen	Chargenrückruf	DSM 2021-07; Informationsbrief für Krankenhaus/ -versorgende Apotheken vom Februar 2021; Informationsbrief für öffentliche Apotheken vom Februar 2021
Miltefosin	okuläre Veränderungen, u. a. Keratitis	DSM 2021-08; RHB vom 04.02.2021
Respreeza® (humaner Alpha <sub>1</sub> -Proteinase-Inhibitor)	Chargenrückruf	DSM 2021-10; RHB vom 08.02.2021
Lomitapid	Überwachung der Leberfunktion, Kontraindikation während Schwangerschaft	DSM 2021-11; RHB vom 17.02.2021
Pneumovax® 23	Einfuhr von Impfstoff in chinesischer Aufmachung	DSM 2021-13; Information des PEI vom 22.02.2021
Zolgensma® (Onasemnogen-Abeparvovec)	thrombotische Mikroangiopathie	DSM 2021-17; RHB vom 18.03.2021
Strimvelis® (autologe, CD34+-angereicherte Zellfraktion, die CD34+-Zellen enthält, die mit einem retroviralen Vektor transduziert wurden, der für die humane Adenosin-Desaminase (ADA)-cDNA-Sequenz aus humanen hämatopoetischen Stamm-/Progenitorzellen (CD34+) codiert)	lymphatische T-Zell-Leukämie	DSM 2021-18; RHB vom 13.03.2021
Respreeza® (humaner Alpha <sub>1</sub> -Proteinase-Inhibitor)	Sterilitätsproblem mit Infusionsset	DSM 2021-22; RHB vom 24.03.2021

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.

#### Abkürzungsverzeichnis:

BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

DSM – Drug Safety Mail

EMA – European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)

GTH – Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

PEI – Paul-Ehrlich-Institut

PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz) der EMA

RHB – Rote-Hand-Brief

#### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autorinnen verneint.

Dr. med. Ursula Köberle, MPH, Berlin  
sekretariat@akdae.de

Claudia Hoppenz, Berlin

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