

Übersicht über Risikoinformationen der AkdÄ aus dem ersten Halbjahr 2022

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 Abonnentinnen und Abonnenten den kostenfreien Newsletter. In der vorliegenden Übersicht werden Risikoinformationen aus dem ersten Halbjahr 2022 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 Fachärztinnen und 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 Fachärztinnen und 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 [Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur \(EMA\)](#) 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 Ärztinnen und Ärzte bzw. Patientinnen und Patienten relevant sind oder die inzwischen überholt sind, z. B. Chargenrückrufe.

Im Zeitraum Januar bis Juni 2022 wurden 29 DSM versendet. Elf wurden Gruppe 1 zugeordnet (Tabelle 1). Hierunter fallen auch sieben Informationen im Zusammenhang mit COVID-19-Impfstoffen einschließlich der DSM zu den Sicherheitsberichten des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) sowie im Zusammenhang mit Medikamenten zur Behandlung von COVID-19. Gruppe 2 umfasst elf Informationen (Tabelle 2). Vier Informationen beziehen sich auf die Empfehlungen des PRAC zu Änderungen des Wortlauts der Produktinformation (Tabelle 3) und drei beziehen sich auf die sonstigen Informationen (Tabelle 4).

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

Hoppertz, C.

Köberle, U.

Gundert-Remy, U.

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

Berlithrox®: Neue Zusammensetzung, neuer Handelsname (Anwendung bei Hypothyreose und bei Erkrankungen, bei denen die Sekretion von TSH supprimiert werden soll)	
Beim Wechsel auf die neue Zusammensetzung (Handelsname: L-Thyroxin BC) sind Unterschiede in der Wirkstoffaufnahme möglich. Es sollten engmaschige Kontrollen erfolgen und die Dosierung ggf. angepasst werden, insbesondere bei sensiblen Patientengruppen wie Patienten mit Schilddrüsenkrebs oder kardiovaskulären Erkrankungen, Schwangeren, Kindern und Älteren.	DSM 2022-01; RHB vom Januar 2022
Sicherheitsbericht des PEI zu den COVID-19-Impfstoffen vom 23.12.2021 DSM 2022-02; Sicherheitsbericht des PEI vom 23.12.2021	
Themen waren unter anderem:	<ul style="list-style-type: none"> – Kinder und Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren (mRNA-Impfstoffe) – Auffrischungsimpfung (mRNA-Impfstoffe) – Myokarditis, Perikarditis (mRNA-Impfstoffe) – Guillain-Barré-Syndrom (Vektorimpfstoffe) – Thrombozytopenie, Immunthrombozytopenie (Vektorimpfstoffe)
Fentanyl (transmukosaler Verabreichungsweg): Abhängigkeitspotenzial (zugelassen ausschließlich zur Behandlung von Durchbruchschmerzen bei Erwachsenen, die wegen chronischer Tumorschmerzen bereits eine Basistherapie mit Opioiden erhalten)	
Die Anwendung zur Behandlung akuter Schmerzen, die keine Durchbruchschmerzen sind, und die Behandlung von Patienten ohne Opioid-Basistherapie sind kontraindiziert (erhöhtes Risiko einer Atemdepression). Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Abhängigkeit bei Off-Label-Use.	DSM 2022-04; Durchführungsbeschluss der Kommission vom 31.03.2021
Comirnaty® (COVID-19 mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert)): neue Formulierung	
Zusätzlich zur bisherigen Formulierung (Konzentrat zum Verdünnen) steht für Personen ab 12 Jahren eine neue Formulierung (Fertiglösung) zur Verfügung. Bei der Bestellung besteht keine Auswahlmöglichkeit, und es ist darauf zu achten, welche Formulierung vorliegt. Zur Verringerung des Verwechslungsrisikos haben die Durchstechflaschen Kappen mit unterschiedlichen Farben.	DSM 2022-05 (siehe auch Information zur neuen Formulierung von Comirnaty® 30 µg (ab 12 Jahre) ; Information zur Vorbereitung der Impfung mit Comirnaty®)
Paxlovid™ (Nirmatrelvir + Ritonavir): Interaktionspotenzial (Anwendung zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben)	
Ritonavir besitzt ein hohes Interaktionspotenzial, u. a. als Inhibitor von CYP3A4 und P-Glykoprotein. Die Anwendung bestimmter Arzneimittel gleichzeitig mit Paxlovid™ ist kontraindiziert. Vor und während der Behandlung sollten mögliche Wechselwirkungen bedacht und die Komedikation überprüft werden. Patienten sollten auf Nebenwirkungen im Zusammenhang mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln überwacht werden.	DSM 2022-08 (siehe auch Information des BfArM zu Paxlovid™ ; Hinweise zu Arzneimittelwechselwirkungen von Paxlovid™ der Fachgruppe COVRIIN am Robert-Koch-Institut)
Sicherheitsbericht des PEI zu den COVID-19-Impfstoffen vom 07.02.2022 DSM 2022-09; Sicherheitsbericht des PEI vom 07.02.2022	
Themen waren unter anderem:	<ul style="list-style-type: none"> – Kinder unter 12 Jahren (Comirnaty®) – Kinder und Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren (mRNA-Impfstoffe) – Auffrischungsimpfung (mRNA-Impfstoffe) – Herzinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie (mRNA-Impfstoffe, Vektorimpfstoffe) – transverse Myelitis (mRNA-Impfstoffe, Vektorimpfstoffe) – Vaskulitis (mRNA-Impfstoffe, Vektorimpfstoffe)
COVID-19-Impfungen: Aspiration vor Injektion	
Neue Empfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO): Bei der notwendigen strikt intramuskulären Applikation wird nun eine Aspiration empfohlen.	DSM 2022-12 (siehe auch Epidemiologisches Bulletin 07/2022 vom 17.02.2022)
Insulin glargin: frühe Hypoglykämie; Bitte um Fallmeldung (Humaninsulinanalogon mit lang anhaltender Wirkdauer)	
Der AkdÄ liegen Berichte von unerwartet frühen Hypoglykämien nach Anwendung von Insulin glargin vor. Es wird um Meldung entsprechender Fälle gebeten, um genauer analysieren zu können, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung von Insulin glargin und frühen Hypoglykämien besteht.	DSM 2022-13

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

Lagevrio®, Paxlovid™: Informationen des BfArM (Anwendung zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben)	
Lagevrio® bzw. Paxlovid™ können seit dem 03.01.2022 bzw. seit dem 25.02.2022 ärztlich verordnet und über den Großhandel bestellt werden.	DSM 2022-15 (siehe auch Information des BfArM zu Lagevrio® und Paxlovid™ ; Stellungnahme von AWMF und STAKOB: Antivirale Arzneimittel zur Therapie von COVID-19)
Otriven gegen Schnupfen 0,025 % Nasentropfen (Xylometazolin): neuer Dosiertropfer und Altersangabe	
Nach Entwicklung einer neuen Applikationshilfe durch den Hersteller ist das Produkt nun erneut für Säuglinge und Kleinkinder unter zwei Jahren zugelassen und steht ab Mitte Mai 2022 zur Verfügung.	DSM 2022-23; Informationsschreiben der Firma GSK vom Mai 2022 (siehe auch DSM 2020-63)
Sicherheitsbericht des PEI zu den COVID-19-Impfstoffen vom 04.05.2022 DSM 2022-25 ; Sicherheitsbericht des PEI vom 04.05.2022	
Themen waren unter anderem: <ul style="list-style-type: none"> – Kinder unter 12 Jahren (Comirnaty®) – Kinder und Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren (Comirnaty®) – Auffrischungsimpfung (mRNA-Impfstoffe) – Melderate pro 1.000 Impfungen (mRNA-Impfstoffe, Vektorimpfstoffe, proteinbasierter Impfstoff Nuvaxovid™) 	

Tabelle 2: Risikoinformationen mit besonderer Relevanz für einzelne Fachgebiete

Neurologie	
Mavenclad® (Cladribin-Tabletten): Schwerwiegende Leberschäden, Überwachung der Leberfunktion (Anwendung zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose)	
Berichte über schwerwiegende Leberschäden, meist innerhalb von acht Wochen nach der ersten Einnahmephase. Vor Behandlungsbeginn sollte eine entsprechende Anamnese erhoben werden. Die Leberfunktion sollte vor und ggf. während der Behandlung überprüft und die Einnahme von Cladribin-Tabletten bei Entwicklung einer Leberschädigung unterbrochen oder abgebrochen werden.	DSM 2022-07; RHB zu Mavenclad® (Cladribin-Tabletten) vom 16.02.2022
Hämatologie	
Xagrid® (Anagrelidhydrochlorid): Thromboserisiko nach abruptem Absetzen (Anwendung bei essenzieller Thrombozythämie)	
Nach abruptem Absetzen von Anagrelid besteht ein erhöhtes Risiko für thrombotische Komplikationen, einschließlich Hirninfarkt. Abruptes Absetzen muss vermieden werden. Bei Dosisunterbrechung oder Behandlungsabbruch muss die Thrombozytenzahl regelmäßig kontrolliert werden. Patienten sind über entsprechende Symptome aufzuklären und sollten ggf. ärztliche Behandlung aufsuchen.	DSM 2022-10; RHB zu Xagrid® (Anagrelidhydrochlorid) vom 22.02.2022
Pädiatrie, Rheumatologie, Geburtshilfe, Dermatologie	
Infliximab: Anwendung von Lebendimpfstoffen bei Säuglingen nach Exposition in utero (Anwendung zur Behandlung von rheumatoider Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, ankylosierender Spondylitis, Psoriasis-Arthritis und Psoriasis)	
Infliximab wurde im Serum von Säuglingen nachgewiesen, die in utero und über die Muttermilch mit Infliximab exponiert waren. Da das Infektionsrisiko (auch für schwerwiegende Infektionen) erhöht sein kann, sollten Säuglinge nach Exposition in utero zwölf Monate nach der Geburt in der Regel keine Lebendimpfstoffe erhalten. Die Anwendung von Lebendimpfstoffen bei Säuglingen, die über die Muttermilch exponiert werden, wird in der Regel nicht empfohlen.	DSM 2022-14; RHB zu Infliximab vom 07.03.2022
Dermatologie, Pädiatrie	
„Aus der UAW-Datenbank“: SAPHO-Syndrom im Zusammenhang mit Isotretinoin	
Ein an die AkdÄ gemeldeter Fall sowie Fallberichte in der Literatur deuten auf die seltene Möglichkeit eines kausalen Zusammenhangs zwischen Isotretinoin und SAPHO-Syndrom hin. Gegebenenfalls sollte das SAPHO-Syndrom differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden.	DSM 2022-19; Mitteilung der AkdÄ im Deutschen Ärzteblatt vom 22.04.2022

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

Onkologie	
Rubraca® (Rucaparib): Einschränkung der Indikation	
Nach Auswertung von Daten einer Phase-3-Studie wurde die Indikation von Rucaparib eingeschränkt. Details sind dem Rote-Hand-Brief vom 08.08.2022 sowie der Produktinformation zu entnehmen.	DSM 2022-21; DSM 2022-32; RHB zu Rubraca® vom 08.08.2022
Endokrinologie	
Natpar® (Parathyroidhormon): Lieferengpass der Stärke100 Mikrogramm/Dosis, Produktionseinstellung (Anwendung bei chronischem Hypoparathyreoidismus)	
Nach Ankündigung eines Lieferengpasses von Natpar® 100 Mikrogramm/Dosis im Mai 2022 informierte der Zulassungsinhaber im Oktober 2022 über eine vollständige Einstellung der Produktion von Natpar® Ende 2024. Es sollten keine neuen Patienten auf Natpar® eingestellt werden. Bei bereits bestehender Behandlung sind besondere Hinweise zu beachten.	DSM 2022-22; DSM 2022-40; RHB zu Natpar® vom 04.10.2022
Urologie	
Fosfuro® (Fosfomycin/Trometamol) 3000 mg Granulat: Streichung der Indikation perioperative Antibiotikaprophylaxe bei transrektaler Prostatabiopsie (Anwendung zur Behandlung der akuten, unkomplizierten Zystitis bei Frauen und weiblichen Jugendlichen)	
In der Indikation perioperative Antibiotikaprophylaxe bei transrektaler Prostatabiopsie bei erwachsenen Männern ist Fosfuro® 3000 mg nicht zugelassen und sollte nicht angewendet werden. Die Indikation war aufgrund eines Verfahrensfehlers in die Produktinformation aufgenommen worden.	DSM 2022-24; RHB zu Fosfuro® 3000 mg vom 20.05.2022
Onkologie	
Imlygic® (Talinon laherparepvec): eingeschränkte Lagerungsdauer nach dem Auftauen (Anwendung bei metastasiertem Melanom)	
Aufgetautes Imlygic® 10 ⁶ PFU/ml der betroffenen Chargen (Anhang 1 des RHB) sollte möglichst bald, bei einer Lagerung bei 2°C bis 8 °C jedoch spätestens 18 Stunden nach dem Auftauen angewendet werden, um das Risiko unerwünschter Ereignisse bei HSV-1-seronegativen Patienten zu minimieren.	DSM 2022-26; RHB zu Imlygic® (Talinon laherparepvec) 10 ⁶ PFU/ml vom 03.06.2022
Gastroenterologie	
Ocaliva®: Obeticholsäure: neue Kontraindikation (Anwendung bei primärer biliärer Cholangitis (PBC))	
Bei PBC und dekompensierter Leberzirrhose (einschließlich Child-Pugh-Klasse B oder C) oder einer vorherigen hepatischen Dekompensation ist Obeticholsäure nun kontraindiziert. Bei diesen Patienten darf keine neue Behandlung mit Obeticholsäure begonnen werden, eine laufende Behandlung muss beendet werden. Bei Behandlung mit Obeticholsäure müssen Patienten routinemäßig hinsichtlich eines Fortschreitens der PBC überwacht werden.	DSM 2022-27; RHB zu Ocaliva® (Obeticholsäure) vom 09.06.2022
Hämatologie/Onkologie	
Defitelio® (Defibrotid): nicht anwenden zur Prophylaxe der hepatischen venookklusiven Erkrankung (Anwendung zur <i>Behandlung</i> von schwerer hepatischer venookklusiver Erkrankung (VOD) bei hämatopoetischer Stammzelltransplantation)	
Aufgrund von Ergebnissen einer Prophylaxe-Studie und unter Berücksichtigung des Risikoprofils ist Defibrotid nicht zur <i>Prophylaxe</i> einer VOD anzuwenden.	DSM 2022-28; RHB zu Defitelio® vom 13.06.2022
Intensivmedizin	
Dexmedetomidin: Risiko von erhöhter Mortalität bei Intensivpatienten ≤ 65 Jahren (Anwendung zur Sedierung von intensivmedizinisch behandelten Erwachsenen, sowie bei diagnostischen oder chirurgischen Maßnahmen)	
In einer randomisierten klinischen Studie war die Anwendung von Dexmedetomidin in der Altersgruppe ≤ 65 Jahre im Vergleich zu anderen Sedativa mit einem höheren Mortalitätsrisiko assoziiert. Diese Ungleichheit stieg unter anderem mit jüngerem Alter und sollte bei jüngeren berücksichtigt werden.	DSM 2022-29; RHB zu Dexmedetomidin vom 16.06.2022

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 29.11. bis 02.12.2021 DSM 2022-03; Information der EMA vom 06.01.2022		
Olmesartan; Olmesartan, Amlodipin; Olmesartan, Hydrochlorothiazid; Olmesartanmedoxomil, Amlodipinbesilat, Hydrochlorothiazid	4.8 Nebenwirkungen	Autoimmunhepatitis
Spikevax®	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Myokarditis, Perikarditis
Comirnaty®	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Myokarditis, Perikarditis
PRAC-Sitzung vom 10. bis 13.01.2022 DSM 2022-06; Information der EMA vom 07.02.2022		
Durvalumab	4.8 Nebenwirkungen	Arthralgie
Pregabalin	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs) einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
PRAC-Sitzung vom 07. bis 10.02.2022 DSM 2022-16; Information der EMA vom 07.03.2022		
Enzalutamid	4.8 Nebenwirkungen	Erythema multiforme
Obinutuzumab	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC)
Sorafenib	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Tumorlysesyndrom
PRAC-Sitzung vom 07. bis 10.03.2022 DSM 2022-18; Information der EMA vom 04.04.2022 (aktualisiert am 14.07.2022)		
Alemtuzumab	4.8 Nebenwirkungen	Vitiligo
Calcineurin-Inhibitoren zur systemischen Anwendung (Ciclosporin, Tacrolimus); mTOR-Inhibitoren zur systemischen Anwendung (Everolimus, Sirolimus, Temsirolimus)	4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen	Arzneimittelwechselwirkung mit Cannabidiol, die zu erhöhten Serumspiegeln und Toxizität führt
Elasomeran (COVID-19-mRNA-Impfstoff Spikevax®)	4.4 Warnhinweise	Kapillarlecksyndrom (CLS)

Tabelle 4: Sonstige Risikoinformationen

Wirkstoff bzw. Arzneimittel	Problem	Links
Tamoxifen	eingeschränkte Verfügbarkeit	DSM 2022-11; Information des BfArM
Accuzide® (Quinaprilhydrochlorid und Hydrochlorothiazid)	Rückruf wegen Verunreinigung mit Nitrosaminen	DSM 2022-17; RHB zu Accuzide® vom 18.03.2022
Accupro® (Quinaprilhydrochlorid)	Rückruf wegen Verunreinigung mit Nitrosaminen	DSM 2022-20; RHB vzu Accupro® vom 22.04.2022

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:

AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.

DSM – Drug Safety Mail

EMA – European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)

PBC – primäre biliäre Cholangitis

PEI – Paul-Ehrlich-Institut

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

RHB – Rote-Hand-Brief

STAKOB – Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger

VOD – venookklusive Erkrankung

Interessenkonflikte

Die Autorinnen geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Claudia Hoppertz, Berlin
akdae@baek.de

Dr. med. Ursula Köberle, MPH, Berlin

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