

Übersicht über Risikoinformationen der AkdÄ aus dem ersten Halbjahr 2023

Gemäß ihrem Statut erfasst und bewertet die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die ihr aus der Ärzteschaft gemäß der ärztlichen Berufsordnung mitgeteilt werden (müssen), und informiert die Ärzteschaft über die rationale Anwendung von Arzneimitteln. Unter anderem weist sie mit ihrem Newsletter *Drug Safety Mail* (DSM) auf aktuelle Themen der Arzneimittelsicherheit hin. Derzeit haben über 22.000 Personen den kostenfreien Newsletter abonniert.

In der vorliegenden Übersicht werden die Risikoinformationen aus dem ersten Halbjahr 2023 zusammenfassend dargestellt.

Die Risikoinformationen werden unterteilt in zwei Gruppen:

1. Informationen zu einem spezifischen Risiko: Grundlage hierfür sind Rote-Hand- oder Informationsbriefe, Informationen deutscher und internationaler Behörden und Institutionen und Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, die der AkdÄ gemeldet wurden ([Tabelle 1](#)).
2. Informationen zu geplanten Änderungen der Fachinformation, welche der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) nach der Bewertung von Risikosignalen empfohlen hat ([Tabelle 2](#)).

Im ersten Halbjahr 2023 (Januar bis Juni) wurden 25 *Drug Safety Mails* versendet, 21 zu einem spezifischen Risiko ([Tabelle 1](#)), 4 zu geplanten Änderungen der Fachinformation ([Tabelle 2](#)).

Die Tabellen enthalten die wichtigsten Inhalte der Risikoinformationen, orientierende Angaben zum Anwendungsgebiet sowie weiterführende Links.

Köberle, U.

Dicheva-Radev, S.

Gundert-Remy, U.

Tabelle 1: Informationen zu einem spezifischen Risiko

Anwendungsgebiet	Beschriebenes Risiko	Quelle
Caprelsa (Vandetanib)		
medulläres Schilddrüsenkarzinom	Einschränkung der Indikation: Anwendung nur zur Behandlung eines aggressiven und symptomatischen RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Patienten ab fünf Jahren mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.	DSM 2023-01 RHB vom 02.01.2023
Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir)		
COVID-19	Medikationsfehler bei ungewöhnlichem Dosierungsregime. Patienten und Pflegepersonal sollten über die korrekte Anwendung informiert und die Dosierungsangabe in Patientenkurve und Medikationsplan korrekt sein.	DSM 2023-02 Paxlovid – Probleme im praktischen Einsatz (AVP 2022; 49(4):214-219)
Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir)		
COVID-19	Rebound-Phänomen: Patienten sollten auf diese Möglichkeit hingewiesen werden. Wenn nach Abschluss der Behandlung erneut COVID-19-typische Symptome auftreten, sollte eine erneute Testung erfolgen.	DSM 2023-03 Rebound-Phänomen nach Einnahme von Paxlovid (AVP 2022; 49(4):199-202)
Amfepramon		
unterstützende Behandlung bei Übergewicht	Widerruf der Zulassung wegen des Risikos einer pulmonalen arteriellen Hypertonie, von kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen sowie Abhängigkeit.	DSM 2023-04 RHB vom 06.02.2023
Estradiol-Gel		
u. a. topische Anwendung z. B. zur perimenopausalen Hormonbehandlung (meist in Kombination mit Gestagen)	Fallbericht einer akzidentellen Übertragung auf Kind. Bei frühzeitigen Pubertätszeichen sollte auch die versehentliche Applikation hormonhaltiger topischer Arzneimittel erwogen werden.	DSM 2023-05 Mitteilung im DÄB vom 03.02.2023
Adakveo (Crizanlizumab)		
Prävention vasookklusiver Krisen bei Sichelzellerkrankung	Vorläufige Ergebnisse einer Phase-III-Studie zeigen keine Überlegenheit gegenüber Placebo. Bis zum Abschluss der Bewertung sollten Nutzen und Risiken für jeden Patienten individuell abgewogen werden.	DSM 2023-06 RHB vom 14.02.2023 (siehe auch DSM 2023-23; RHB vom 15.06.2023)
Zolgensma (Onasemnogen-Abeparvovec)		
spinale Muskelatrophie	Fallberichte von tödlichem Leberversagen: Überwachung der Leberfunktion vor der Behandlung und regelmäßig für mindestens drei Monate danach. Bei Verschlechterung der Leberfunktion oder Anzeichen einer akuten Erkrankung müssen die Patienten unverzüglich auf eine Leberschädigung untersucht werden.	DSM 2023-07 RHB vom 16.02.2023
Cystagon 150 mg Kapseln (Cysteamin als Mercaptaminbitartrat)		
nephropathische Cystinose	Chargenrückruf wegen gravierender Magen-Darm-Symptome, starkem Geruch sowie zerbrochenen Kapseln.	DSM 2023-09 RHB vom 23.02.2023
JAK-Kinase-Inhibitoren (Cibinqo [Abrocitinib], Jyseleca [Filgotinib], Olumiant [Baricitinib], Rinvoq [Upadacitinib] und Xeljanz [Tofacitinib])		
Anwendung bei verschiedenen chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Colitis ulcerosa, atopische Dermatitis u. a.	Erhöhte Inzidenz von malignen Erkrankungen, schwerwiegenden kardiovaskulären Erkrankungen, schwerwiegenden Infektionen und venösen Thromboembolien sowie erhöhte Mortalität gegenüber TNF-Inhibitoren. Bei Patienten ab 65 Jahren, bei Rauchern und ehemaligen Langzeitrauchern und bei anderen Risikofaktoren für kardiovaskuläre oder maligne Erkrankungen Anwendung nur, wenn keine Behandlungsalternative geeignet ist.	DSM 2023-11 RHB vom 17.03.2023

Tabelle 1 (Fortsetzung 1): Informationen zu einem spezifischen Risiko

Anwendungsgebiet	Beschriebenes Risiko	Quelle
Mitem 20 mg (Mitomycin)		
Anwendung in der palliativen Tumorthherapie	Aufhebung der Anwendungsbeschränkung bei intravenöser Gabe.	DSM 2023-12 Informationsbrief vom 20.03.2023
Metamizol		
Analgetikum, Antipyretikum	Fallbericht einer Agranulozytose nach Selbstmedikation mit Metamizol. Patienten sollten über das Agranulozytoserisiko und typische Warnsymptome aufgeklärt und aufgefordert werden, Metamizol nicht später erneut eigenständig einzunehmen.	DSM 2023-13 Mitteilung im DÄB vom 14.04.2023
Simulect (Basiliximab)		
Prophylaxe der akuten Transplantatabstoßung nach allogener De-novo-Nierentransplantation	Wegen Partikeln in einigen Ampullen darf Wasser für Injektionszwecke, das zusammen mit Simulect-Pulver verpackt ist, nicht zur Rekonstitution verwendet werden.	DSM 2023-14 RHB vom 21.04.2023 (siehe auch DSM 2023-56; Informationsbrief vom 16.11.2023)
Bupropion		
Anwendung bei Depression und zur Raucherentwöhnung	Demaskierung eines Brugada-Syndroms ^a möglich. Bei Patienten mit Brugada-Syndrom oder Herzstillstand/plötzlichem Herztod in der Familienanamnese ist Vorsicht geboten.	DSM 2023-16 CMDh vom 15.09.2023, Anlage 2 zum Bescheid vom 28.02.2023
Prolastin 1000 mg (Alpha-1-Proteinaseinhibitor [human])		
Substitution bei Alpha-1-Proteinaseinhibitormangel	Chargenrückruf wegen Fehler bei Sekundärverpackung.	DSM 2023-17 RHB vom 10.05.2023
Propofol		
intravenöses Narkosemittel	Sepsisrisiko bei Mehrfachentnahme aus einem Behältnis: Propofol-haltige Arzneimittel sind nur für den einmaligen Gebrauch bei einem einzelnen Patienten zugelassen. Reste dürfen nicht weiterverwendet werden.	DSM 2023-18 RHB vom 16.05.2023
Neue Webseite des BfArM		
Informationen zu Arzneimittelrisiken	Das BfArM informiert auf seiner Webseite nun auch über wichtige Ergebnisse der monatlichen PRAC-Sitzungen.	DSM 2023-19 Webseite des BfArM mit Informationen zum PRAC (siehe auch Tabelle 2)
Emerade 300/500 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigtippen (Adrenalin)		
Notfallbehandlung von Anaphylaxie	Wegen einer Funktionsstörung bei der Auslösung einiger Pens wurden alle Pens auf Distributions- und Patientenebene zurückgerufen.	DSM 2023-20 RHB vom 26.05.2023
Cyclophosphamid beta 500 mg/ml, 1000 mg/2 ml, 2000 mg/4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung		
Behandlung verschiedener Krebsarten und bestimmter Autoimmunerkrankungen	Das Arzneimittel ist eine alkoholische Lösung und ist daher kontraindiziert bei Patienten unter 18 Jahren. Es sollte nicht angewendet werden in der Schwangerschaft und bei Asiaten mit mutiertem ALDH2-Genotyp. Es gibt alkoholfreie Alternativen.	DSM 2023-21 RHB vom 01.06.2023
Fluorchinolone – systemische und inhalative Anwendung (Ciprofloxacin, Delafloxacin^b, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin)		
Antibiotika	Erinnerung an die Anwendungsbeschränkungen: Sinngemäß sollten diese Antibiotika nur bei schweren Infektionen angewendet werden oder wenn andere Antibiotika nicht geeignet sind. Keine Anwendung bei leichten und selbstlimitierenden Infektionen.	DSM 2023-22 RHB vom 07.06.2023 (siehe auch Mitteilung im DÄB vom 13.10.2023)

Tabelle 1 (Fortsetzung 2): Informationen zu einem spezifischen Risiko

Anwendungsgebiet	Beschriebenes Risiko	Quelle
Adakveo (Crizanlizumab)		
Prävention vasookklusiver Krisen bei Sichelzellerkrankheit	Widerruf der Zulassung, da der klinische Nutzen nicht bestätigt wurde und das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht mehr positiv ist.	DSM 2023-23 RHB vom 15.06.2023 (siehe auch DSM 2023-06; RHB vom 14.02.2023)
Gavreto (Pralsetinib)		
Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	Es wurde über Fälle von Tuberkulose (meist extrapulmonal) berichtet: Vor Beginn der Behandlung mit Pralsetinib sollten Patienten auf aktive und inaktive Tuberkulose untersucht und ggf. eine antimykobakterielle Therapie eingeleitet werden.	DSM 2023-24 RHB vom 16.06.2023
<p>AVP – Arzneiverordnung in der Praxis; BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; CMDh - Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human; DÄB – Deutsches Ärzteblatt; DSM – Drug Safety Mail; PEI – Paul-Ehrlich-Institut; PRAC – Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz; RET- Rearranged during Transfection; RHB – Rote-Hand-Brief.</p> <p>^a seltene Erbkrankheit mit charakteristischen EKG-Veränderungen und erhöhtem Risiko für Herzstillstand und plötzlichen Herztod.</p> <p>^b in Deutschland noch nicht auf dem Markt.</p>		

Tabelle 2: Informationen zu geplanten Änderungen der Produktinformation infolge von Beschlüssen des PRAC

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Diskutiertes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
PRAC-Sitzung vom 9. bis 12. Januar 2023 DSM 2023-08; Information der EMA vom 06.02.2023		
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin; Fixdosiskombinationen [Pravastatin, Fenofibrat; Simvastatin, Fenofibrat])	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Auslösung oder Verschlechterung von Myasthenia gravis oder okulärer Myasthenie (Häufigkeit nicht bekannt) (siehe auch DSM 2023-51)
Dabrafenib, Trametinib	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) bei Kombination von Dabrafenib und Trametinib (selten)
Regorafenib	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	thrombotische Mikroangiopathie (selten)
PRAC-Sitzung vom 6. bis 9. Februar 2023 DSM 2023-10; Information der EMA vom 06.03.2023		
Bosutinib	4.8 Nebenwirkungen	interstitielle Lungenerkrankung (Häufigkeit nicht bekannt)
Colistimethatnatrium zur intravenösen Anwendung	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Pseudo-Bartter-Syndrom (Häufigkeit nicht bekannt); bei Verdacht Überwachung der Serumelektrolyte (mögliche Symptome sind z. B. Muskelkrämpfe, erhöhte Urinausscheidung, Ermüdung)
PRAC-Sitzung vom 13. bis 16. März 2023 DSM 2023-15; Information der EMA vom 11.04.2023		
Propofol	äußere Umhüllung und Primärverpackung	Potenziell lebensbedrohliche oder tödliche Medikationsfehler: Hinweise auf der Verpackung sollen darüber informieren, dass Propofol zur einmaligen Anwendung bei einem Patienten vorgesehen ist und unmittelbar nach dem Öffnen angewendet werden soll. Risiko für Sepsis bei Mehrfachanwendung. (siehe auch DSM 2023-18; RHB vom 16.05.2023)
Voriconazol	4.5 Wechselwirkungen	Arzneimittelwechselwirkung mit Flucloxacillin, die zu subtherapeutischen Voriconazol-Spiegeln führen kann
PRAC-Sitzung vom 10. bis 12. Mai 2023 DSM 2023-25; Information der EMA vom 05.06.2023		
Lenvatinib	4.8 Nebenwirkungen	Nebenniereninsuffizienz
DSM – Drug Safety Mail; EMA – Europäische Arzneimittel-Agentur; PRAC – Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz.		

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

Die Autorinnen geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

Dr. P.H. Stanislava Dicheva-Radev, Berlin

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