

## Neue Arzneimittelrisiken: Informationen der AkdÄ

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 und sichere Anwendung von Arzneimitteln. Im Newsletter *Drug Safety Mail* (DSM) wird auf aktuelle Themen der Arzneimittelsicherheit hingewiesen. Derzeit haben etwa 22.000 Personen den kostenfreien Newsletter abonniert.

Die Risikoinformationen aus dem ersten Halbjahr 2024, die mit einer DSM kommuniziert wurden, sind nachfolgend zusammengefasst. Sie lassen sich in drei Gruppen unterteilen:

- 1. Informationen zu einem spezifischen Risiko:** Grundlage hierfür sind Rote-Hand- oder Informationsbriefe, Informationen deutscher und internationaler Behörden und Institutionen sowie Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, die der AkdÄ gemeldet wurden (Tabelle 1).
- 2. Informationen zu Änderungen der Produktinformationen hinsichtlich Arzneimittelrisiken,** die sich aus der *Bewertung von Sicherheitssignalen* durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) ergeben. Über diese wird die Ärzteschaft in der Regel nicht gezielt informiert. Diese Empfehlungen müssen durch nachgeschaltete Institutionen bestätigt werden, bevor sie in die Fach- und Gebrauchsinformationen übernommen werden (Tabelle 2).
- 3. Informationen zu Änderungen der Produktinformationen,** die auf der *Bewertung von regelmäßig aktualisierten Berichten zur Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (PSUR Single Assessment, PSUSA)* durch den PRAC basieren. Diese Änderungen sind bereits beschlossen, die nationale Umsetzung erfolgt durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bzw. das Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Die AkdÄ informiert über Änderungen der Produktinformationen zu Arzneimitteln in der Zuständigkeit des BfArM (Tabelle 3).

Im ersten Halbjahr 2024 (Januar bis Juni) wurden 23 Drug Safety Mails versendet, 15 zu einem spezifischen Risiko (Tabelle 1), vier zu geplanten Änderungen der Produktinformation auf dem Boden von der Bewertung von Sicherheitssignalen durch den PRAC (Tabelle 2), sowie drei zu Änderungen der Produktinformation nach PSUSA (Tabelle 3). Eine Drug Safety Mail informiert über das Melden von Nebenwirkungen und wird in Tabelle 1 mit aufgelistet.

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

Köberle, U.

Dicheva-Radev, S.

Gundert-Remy, U.

---

Die **Produktinformation** umfasst alle behördlich genehmigten Informationen zu einem Arzneimittel, unter anderem die Fachinformation für Fachkreise und die Gebrauchsinformation („Packungsbeilage“) für Patientinnen und Patienten.

Tabelle 1: Informationen zu einem spezifischen Risiko

Anwendungsgebiet	Beschriebenes Risiko	Quelle
<b>Aripiprazol</b>		
Schizophrenie, bipolare Erkrankungen	Pathologisches Spielen und andere Impulskontrollstörungen: Betroffene und Betreuungspersonen sollten gezielt nach solchen Symptomen befragt werden. Ggf. Dosisreduktion oder Beendigung der Behandlung erwägen.	DSM 2024-02 Information der MHRA vom 18.12.2023
<b>Fluorchinolone</b>		
Antibiotika ( <a href="#">Anwendungsbeschränkungen</a> beachten)	Suizidalität und andere psychiatrische Reaktionen, die bereits nach der ersten Dosis auftreten können: Ggf. sollte das Flurchinolon abgesetzt und ärztlicher Rat gesucht werden. Vorsicht ist angezeigt bei Menschen mit psychiatrischen Vorerkrankungen.	DSM 2024-03 Information der MHRA vom 26.09.2023
<b>Pseudoephedrin</b>		
Behandlung von Schleimhautschwellungen der Nase und Nebenhöhlen (allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln)	Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES), reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom (RCVS): Kontraindikation bei schwerer oder unkontrollierter Hypertonie oder schwerer Nierenerkrankung. Bei verdächtigen Symptomen Anwendung sofort beenden und ärztlichen Rat suchen.	DSM 2024-04 RHB vom 15.02.2024
<b>Valproat</b>		
Epilepsie, bipolare Erkrankungen	Neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern, deren Väter in den drei Monaten vor der Zeugung mit Valproat behandelt wurden: Empfängnisverhütung während der Anwendung bis drei Monate nach Beendigung in Betracht ziehen.	DSM 2024-06 RHB vom 19.02.2024 siehe auch RHB vom 09.11.2018 zur Vermeidung einer Exposition in der Schwangerschaft
<b>CAR-T-Zell-Therapien</b> (Axicabtagen-Ciloleucel [Yescarta®]; Brexucabtagen autoleucel [Tecartus®]; Ciltacabtagen autoleucel [Carvykti®]; Idecabtagen vicleucel [Abecma®]; Lisocabtagen maraleucel [Breyanzi®]; Tisagenlecleucel [Kymriah®])		
Hämatologische Neoplasien	Verdachtsfälle von T-Zell-Lymphomen nach CAR-T-Zell-Therapien: Bei Verdacht sollte eine genetische Untersuchung der Tumorzellen erfolgen. Verdachtsfälle sollten gemeldet werden.	DSM 2024-07 Information des PEI vom 26.01.2024 siehe auch RHB vom 18.07.2024
<b>Chlormadinon/Ethinylestradiol</b>		
Kombinierte hormonale Kontrazeption	Leicht erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien: Höchstes Risiko im ersten Jahr der Anwendung und nach mindestens vierwöchiger Pause. Beachtung der aktuellen individuellen Risikofaktoren sowie des Thromboembolierisikos verschiedener kombinierter hormonaler Kontrazeptiva.	DSM 2024-08 RHB vom 23.02.2024 siehe auch RHB vom 30.09.2021 zu kombinierten hormonalen Kontrazeptiva
<b>Paxlovid (Nirmatrelvir, Ritonavir)</b>		
COVID-19	Wechselwirkungen mit bestimmten Immunsuppressiva: Ggf. Überwachung der Serumkonzentration des Immunsuppressivum; Kontraindikation der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und Arzneimitteln mit stark CYP3A4-abhängiger Clearance. Detail siehe <a href="#">Fachinformation von Paxlovid</a> .	DSM 2024-11 RHB vom 21.03.2024
<b>Pregabalin, Gabapentin</b>		
Neuropathische Schmerzen, Epilepsie; Generalisierte Angststörung (Pregabalin)	Risiko für Entwicklung einer Abhängigkeit, auch bei therapeutischen Dosen. Bei gleichzeitiger Anwendung anderer zentralwirksamer Substanzen (einschließlich Opioiden) müssen die Patienten auf Anzeichen einer zentralen Dämpfung überwacht werden.	DSM 2024-12

Tabelle 1 (Fortsetzung): Informationen zu einem spezifischen Risiko

Anwendungsgebiet	Beschriebenes Risiko	Quelle
<b>Atropinsulfat 100 mg Injektionslösung</b>		
Antidot bei Vergiftungen mit Parasympathomimetika	Sichtbare Partikel in Lösung. Bei der Applikation muss ein Filter verwendet werden.	DSM 2024-13 RHB vom 03.04.2024
<b>Melden von Nebenwirkungen: Wichtig für die Patientensicherheit</b>		
Meldepflicht gemäß ärztlicher Berufsordnung	Berichte von Nebenwirkungen tragen zur Verbesserung der Arzneimittel(therapie)- und Patientensicherheit bei. Von besonderem Interesse sind (vermutete) Nebenwirkungen, die nicht in der Fachinformation aufgeführt sind, die schwerwiegend sind, die im Zusammenhang mit Arzneimitteln aufgetreten sind, die neu auf dem Markt sind, die bei sensiblen Patientengruppen (z. B. Schwangere, Kinder) beobachtet wurden.	DSM 2024-16
<b>Orale Retinoide (Acitretin, Alitretinoin, Isotretinoin)</b>		
Schwere Formen von Akne, chronischen Hautekzemen und Psoriasis sowie Keratinisierungsstörungen	Orale Retinoide sind stark teratogen und während der Schwangerschaft kontraindiziert. Bei Frauen im gebärfähigen Alter dürfen sie nur unter Berücksichtigung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms angewendet werden.	DSM 2024-17 RHB vom 02.05.2024 siehe auch RHB vom 03.09.2019
<b>Irenat (Natriumperchlorat)</b>		
U. a. verschiedene Formen der Hyperthyreose	Risiko einer Fehldosierung aufgrund einer abweichenden Dosierung in Präparat aus Österreich gegenüber Präparat aus Deutschland (unterschiedliche Wirkstoffmenge pro abgegebenem Tropfen)	DSM 2024-19 RHB vom 08.05.2024
<b>Oncofolic (Folinsäure)</b>		
Anwendung in Kombination mit 5-FU im Rahmen einer zytotoxischen Behandlung; Antidot von Methotrexat	Wegen sichtbaren Partikeln in einzelnen Chargen muss bis auf Weiteres ein Filter verwendet werden.	DSM 2024-21 (aktualisiert) RHB vom 14.05.2024 siehe auch DSM 2024-20 (veraltet)
<b>Giapreza (Angiotensin II)</b>		
Refraktäre Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock	Durchstechflaschen mit potenziell niedrigem Füllstand. Unterdosierung und langsamerer Wirkeintritt möglich.	DSM 2024-22 RHB vom 23.05.2024
<b>Chlorhexidin</b>		
U. a. Desinfektion der Haut vor medizinischen Eingriffen	Eine versehentliche Exposition der Augen gegenüber Chlorhexidin kann schwer Hornhautverletzungen und anhaltende Sehbehinderungen zur Folge haben. Chlorhexidin-haltige Präparate dürfen nicht mit den Augen in Berührung kommen.	DSM 2024-23 Information des BfArM vom Juni 2024 im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit (S. 15)
BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; DSM – Drug Safety Mail; MHRA – Medicines and Healthcare products Regulatory Agency; PEI – Paul-Ehrlich-Institut; RHB – Rote-Hand-Brief		

Tabelle 2: Informationen zu geplanten Änderungen der Produktinformation infolge der Bewertung von Sicherheitssignalen durch den PRAC

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Diskutiertes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
<b>PRAC-Sitzung vom 27.–30.11.2023</b> DSM 2024-01; Information der EMA vom 05.01.2024		
Axicabtagen-Ciloleucel	4.4 Warnhinweise	Multifokale progressive Leukenzephalopathie
Dabrafenib, Trametinib	4.8 Nebenwirkungen	Periphere Neuropathie
Pirfenidon	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Schwere Hautreaktionen, u. a. Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
<b>PRAC-Sitzung vom 08.–11.01.2024</b> DSM 2024-05; Information der EMA vom 05.02.2024		
Amphotericin B, Lipidformulierungen	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Hyperkaliämie
Avatrombopag	4.4 Warnhinweise	Thrombotische/thromboembolische Ereignisse
Cefotaxim	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Schwere Hautreaktionen, einschließlich akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Cobimetinib; Vemurafenib	4.8 Nebenwirkungen	Stomatitis
<b>PRAC-Sitzung vom 04.–07.03.2024</b> DSM 2024-14; Information der EMA vom 02.04.2024		
Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib	4.8 Nebenwirkungen	Erythema multiforme
<b>PRAC-Sitzung vom 08.–11.04.2024</b> DSM 2024-18; Information der EMA vom 06.05.2024		
Adagrasib	4.4 Warnhinweise	Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCAR), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Immuncheckpoint-Inhibitoren: Atezolizumab; Avelumab; Cemiplimab; Dostarlimab; Durvalumab; Ipilimumab; Nivolumab; Nivolumab/Relatlimab; Pembrolizumab; Tislelizumab; Tremelimumab	4.8 Nebenwirkungen	Zöliakie, exokrine Pankreasinsuffizienz
Chlorhexidin zur Anwendung auf der Haut, indiziert für Desinfektion der Haut, sowie Fixkombinationen	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Persistierende Hornhautschädigung, dauerhafte Sehbehinderung; darf nicht mit Auge in Berührung kommen. Siehe auch <a href="#">DSM 2024-23</a> .
Ethambutol	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und andere schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCAR)
DSM – Drug Safety Mail; EMA – Europäische Arzneimittel-Agentur; PRAC – Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz		

Tabelle 3: Informationen zu geplanten Änderungen der Produktinformation aufgrund der Bewertung von regelmäßig aktualisierten Berichten zur Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (PSUR Single Assessment-Verfahren, PSUSA) durch den PRAC

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Diskutiertes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
<b>Umsetzung der Beschlüsse durch das BfArM im Januar</b> DSM 2024-09		
Abacavir/Lamivudin	4.4 Warnhinweise	Kardiovaskuläre Ereignisse (insbesondere Myokardinfarkt)
	Durchführungsbeschluss der Kommission vom 29.11.2023	
Abacavir	4.4 Warnhinweise	Kardiovaskuläre Ereignisse (insbesondere Myokardinfarkt)
	Durchführungsbeschluss der Kommission vom 29.11.2023	
Morphin, Morphin/Cyclizin	4.2 Dosierung, Art der Anwendung 4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen 4.8 Nebenwirkungen	Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch, Abhängigkeit), schlafbezogene Atemstörung, einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie, akute generalisierte exanthematische Pustulose, Funktionsstörung und Spasmus des Sphincter oddi mit erhöhtem Risiko für Gallenwegssymptome und Pankreatitis, Wechselwirkungen mit anderen, das Zentralnervensystem dämpfenden Stoffen mit Gefahr von Atemdepression, Hypotonie, Koma)
	Beschluss der CMDh vom 22.06.2023	
Lamotrigin	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen 4.9 Überdosierung	HLA*B-15:02 Allel bei Personen asiatischer Herkunft mit Risiko von Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse verbunden, motorische/phonetische Tics, Pseudolymphom, intravenöse Lipidtherapie bei Überdosierung
	Beschluss der CMDh vom 20.07.2023	
Flurbiprofen (systemische Anwendung, Anwendung in Mundhöhle, transdermale Pflaster)	4.2 Dosierung 4.3 Gegenanzeigen 4.4 Warnhinweise 4.6 Schwangerschaft	Maskierung von Symptomen zugrunde liegender Infektionen, Risiko einer verzögerten Behandlung
	Beschluss der CMDh vom 20.07.2023	
Apomorphin	4.3 Gegenanzeigen 4.5 Wechselwirkungen	Kontraindikation der gleichzeitigen Anwendung von Ondansetron
	Beschluss der CMDh vom 20.07.2023	
Pramipexol (Indikation Restless-Legs-Syndrom)	4.2 Dosierung 4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Augmentation (Symptomverschlechterung) bei Restless-Legs-Syndrom
	Durchführungsbeschluss der Kommission vom 05.01.2024	
<b>Umsetzung der Beschlüsse durch das BfArM im Februar</b> DSM 2024-10		
Gemcitabin	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen (SCAR), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), akuter generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
	Beschluss der CMDh vom 14.09.2023	
Paroxetin	4.8 Nebenwirkungen	Leukopenie
	Beschluss der CMDh vom 14.09.2023	

Tabelle 3 (Fortsetzung): Informationen zu geplanten Änderungen der Produktinformation aufgrund der Bewertung von regelmäßig aktualisierten Berichten zur Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (PSUR Single Assessment-Verfahren, PSUSA) durch den PRAC

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Diskutiertes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
<b>Umsetzung der Beschlüsse durch das BfArM im März DSM 2024-15</b>		
<b>Tacrolimus (topische Darreichungsformen)</b>	4.4 Warnhinweise	Anwendung bei Pyoderma gangraenosum nicht empfohlen
	<a href="#">Durchführungsbeschluss der Kommission vom 22.02.2024</a>	
<b>Omega-3-Säureethylester</b>	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Vorhofflimmern, Vorsicht bei Anwendung bei Patienten mit bekannter Empfindlichkeit gegenüber Fisch oder einer Fischallergie, Pruritus, Urtikaria
	<a href="#">Beschluss der CMDh vom 11.10.2023</a> <a href="#">Beschluss der CMDh vom 11.10.2017</a>	
<b>Lomustin</b>	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Patienten müssen ausdrücklich auf korrekte Dosierung hingewiesen werden. Thrombozytopenie
	<a href="#">Beschluss der CMDh vom 11.10.2023</a>	
<b>Salbutamol; Levosalbutamol</b>	4.4 Warnhinweise	Anwendung bei Bedarf und nicht regelmäßig; übermäßige Anwendung kann Fortschreiten der Grunderkrankung verschleiern und zu verschlechterter Asthmakontrolle beitragen. Regelmäßige entzündungshemmende Therapie (z. B. inhalative Kortikosteroide) sollte auch dann weiter angewendet werden, wenn die Symptome nachlassen und kein Salbutamol oder Levosalbutamol benötigt werden.
	<a href="#">Beschluss der CMDh vom 11.10.2023</a>	
<b>Etoposid</b>	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Erhöhtes Risiko für allergische Reaktionen bei Verwendung von Inline-Filtern, keine Verwendung von Inline-Filtern (nicht bei Etoposidphosphat; vgl. <a href="#">Rote-Hand-Brief vom 14.12.2023</a> ). Opportunistische Infektionen wie Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie
	<a href="#">Beschluss der CMDh vom 11.10.2023</a>	
CMDh – Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human; DSM – Drug Safety Mail; PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee		

Die Drug Safety Mail ist ein kostenfreier Service mit wichtigen Informationen zur sicheren Anwendung von Arzneimitteln und kann [hier](#) abonniert werden.

### Interessenkonflikte

Die Autorinnen geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Ursula Köberle, MPH, Berlin  
ursula.koerberle@baek.de

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

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