

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

EDITORIAL

INHALT Ausgabe 2 | Juni 2024

ARZNEIMITTEL IM BLICK

Zukunftsperspektive der Pharmakovigilanz in Deutschland 03

Falsch-positiver Test auf Amphetamin unter Methyldopa 04

Verbesserung des Flaschendesigns mit Änderung der Kennzeichnung soll
Fehlanwendungen und Verwechslungen von und mit octenisept® verhindern helfen 10

NEUES IN KÜRZE

Meldungen aus BfArM und PEI 15

PRAC-MELDUNGEN

PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – April bis Juni 2024 18

Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den
Empfehlungen des PRAC zu Signale 20

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen 29

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Das BfArM überprüft die Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität von Arzneimitteln. Auch nach der Zulassung wertet das BfArM neue Hinweise auf Gesundheitsrisiken systematisch aus und koordiniert Maßnahmen zur Risikominimierung. Neben der kontinuierlichen Verbesserung der Arzneimittelsicherheit durch Zulassung, Pharmakovigilanz und Forschung sind die Genehmigung klinischer Prüfungen, die Risikobewertung von Medizinprodukten und die Überwachung des Betäubungsmittelverkehrs weitere Aufgaben des BfArM.

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

Das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel überprüft die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Human- und Veterinärimpfstoffen, Allergenen, Blutprodukten und Gewebezubereitungen, Antikörpern, Sera, Zell-/Gentherapeutika und Tissue-Engineering-Produkten für den Menschen. Zu den Aufgaben gehören die Genehmigung klinischer Prüfungen, Zulassung, staatliche Chargenprüfung und Sicherheitsbewertung biomedizinischer Arzneimittel und von Hochrisiko-In-vitro-Diagnostika.

ZIEL

Das vierteljährlich erscheinende Bulletin zur Arzneimittelsicherheit informiert aus beiden Bundesoberbehörden zu aktuellen Aspekten der Risikobewertung von Arzneimitteln. Ziel ist es, die Kommunikation möglicher Risiken von Arzneimitteln zu verbessern und die Bedeutung der Überwachung vor und nach der Zulassung (Pharmakovigilanz) in den Blickpunkt zu rücken.

MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

Das Meldesystem von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen ist ein wichtiges Früherkennungssystem im Bereich der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Beide Behörden rufen alle Angehörigen von Heilberufen nachdrücklich dazu auf, Verdachtsfälle auf Arzneimittelnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach der Zulassung zu melden. Insbesondere bei Meldungen im Zusammenhang mit der Anwendung biologischer Arzneimittel (arzneilich wirksame Bestandteile, die aus Ausgangsmaterial biologischen Ursprungs gewonnen werden) sollte die Chargennummer mit angegeben werden, um die Rückverfolgbarkeit zu erleichtern. Für die Meldung von Impfreaktionen nach § 11 Abs. 4 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) sowie von unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen nach § 16 Abs. 2 des Transfusionsgesetzes (TFG) ist die Angabe der Chargennummer gesetzlich vorgeschrieben.



IMPRESSUM

HERAUSGEBER

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, Bonn) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI, Langen)
Beide Institute sind Bundesoberbehörden im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

REDAKTION

Dr. Christian Behles, BfArM
Tel.: +49-(0)228-99-307-3278
E-Mail: Christian.Behles@bfarm.de
Dr. Walburga Lütkehermölle,
Pharmakovigilanz BfArM
Dr. Corinna Volz-Zang, Pressestelle PEI
Tel.: +49-(0)6103-77-1030
E-Mail: Corinna.Volz-Zang@pei.de
Dr. Dirk Mentzer, Pharmakovigilanz PEI

LAYOUT

FOCON GmbH, 52062 Aachen

VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

Das Bulletin zur Arzneimittelsicherheit erscheint viermal jährlich als Print- und PDF-Version.

Die Printversion kann auf der Homepage des BfArM (www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/Print-Abo/_node.html) bestellt oder abonniert werden.

Interessierte können sich über folgende Seite mit ihrer E-Mail-Adresse zur Online-Version des Bulletins anmelden: www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/Online-Abo/_node.html

Die PDF-Version kann auf der Homepage beider Institute abgerufen werden (www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/_node.html und www.pei.de/bulletin-sicherheit).

ISSN (Print) 2190-0779
ISSN (Internet) 2190-0787

NACHDRUCK

mit Quellenangabe gestattet, jedoch nicht zu werblichen Zwecken. Belegexemplar erbeten.

Die Verwendung der neutralen Begriffe „Patient“, „Arzt“ etc. umfasst grundsätzlich weibliche, männliche und diverse Personen.

Die zu einzelnen Wirkstoffen genannten Präparate stellen aufgrund des Umfangs zugelassener Arzneimittel teilweise nur eine Auswahl dar, der keine Bewertung zugrunde liegt.

In dem Bulletin finden Sie diagnostische und therapeutische Hinweise und Empfehlungen. Diese können die Arbeit des Arztes lediglich ergänzen, nicht aber diagnostische und therapeutische Einschätzungen und Entscheidungen des Arztes ersetzen. Die ärztliche Behandlung, insbesondere auch die Verschreibung und Dosierung von Medikamenten, erfolgt stets in eigener Verantwortung des Arztes.

AUFFORDERUNG ZUR MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN VON ARZNEIMITTELNEBENWIRKUNGEN ODER IMPFKOMPLIKATIONEN

Das Spontanmeldesystem ist eines der wichtigsten Instrumente bei der Früherkennung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen im Bereich der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Es kann wertvolle Hinweise (Signale) auf seltene, bislang unbekannte Nebenwirkungen, auf eine Erhöhung der Häufigkeit von bekannten Nebenwirkungen, auf durch Qualitätsmängel hervorgerufene Häufungen bestimmter Nebenwirkungen oder auf Veränderungen der Art oder Schwere bekannter Nebenwirkungen geben.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) möchten alle Angehörigen von Heilberufen auffordern, Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen oder Impfkomplicationen zu melden, wobei die Zuständigkeiten und damit die Adressaten solcher Meldungen nach dem Arzneimittelgesetz unterschiedlich verteilt sind:

Das Paul-Ehrlich-Institut ist im Bereich der Human-Arzneimittel zuständig für Impfstoffe, Sera (einschließlich monoklonaler Antikörper, Antikörperfragmente oder Fusionsproteine mit einem funktionellen Antikörperbestandteil), Blut-, Knochenmark- und Gewebesubereitungen, Allergene, Arzneimittel für neuartige Therapien und gentechnisch hergestellte Blutbestandteile.

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

Beide Bundesoberbehörden haben nach der Feststellung von medizinisch nicht vertretbaren Risiken u. a. die Möglichkeit, durch behördlich angeordnete Anwendungsbeschränkungen – ggf. bis zum Widerruf einer bereits erteilten Arzneimittelzulassung – den sicheren Umgang mit Arzneimitteln zu unterstützen. Das BfArM und das PEI arbeiten dabei mit den entsprechenden Behörden der anderen EU-Mitgliedstaaten sowie mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zusammen. Die Meldung von Verdachtsfällen ist also im Sinne des Verbraucherschutzes unverzichtbar.

Angehörige der Heilberufe haben berufsrechtliche Verpflichtungen zur Meldung von Nebenwirkungen an die Arzneimittelkommission der jeweiligen Landesorganisationen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – AkdÄ: www.akdae.de, Arzneimittelkommission Zahnärzte – AKZ: www.bzaek.de bzw. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker – AMK: amk@arzneimittelkommission.de).

Darüber hinaus ist die Meldung von Verdachtsfällen von Impfkomplicationen (Verdacht einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung) im Infektionsschutzgesetz vorgeschrieben (IfSG). Die namentliche Meldung durch einen Arzt bzw. den Leiter der durchführenden Apotheke ist hierbei an das Gesundheitsamt zu richten, das wiederum den gemeldeten Verdacht einer Impfkomplication an die zuständige Landesbehörde übermittelt. Die zuständige Behörde leitet die Meldung unverzüglich an das Paul-Ehrlich-Institut weiter.

Meldepflichten im Zusammenhang mit unerwünschten Reaktionen oder Nebenwirkungen nach Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen sind im Transfusionsgesetz geregelt.

MELDUNG EINES VERDACHTSFALLES

Via Internet: BfArM und PEI haben ein gemeinsames Online-Erfassungssystem. Die Eingabemaske ist über <https://nebenwirkungen.bund.de> erreichbar.

Schriftlich: Es ist jederzeit möglich, Verdachtsfälle per Brief oder Fax zu senden. Dafür stehen bei beiden Behörden Meldeformulare im PDF-Format bereit: www.bfarm.de/SharedDocs/Formulare/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/aa-uaw-melde-bogen.html
www.pei.de/meldeformulare-human

// Zukunftsperspektive der Pharmakovigilanz in Deutschland //

Uns, Dr. Dirk Mentzer (Paul-Ehrlich-Institut – PEI) und Dr. Martin Huber (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte – BfArM), ist es Ehre und Verpflichtung zugleich, die Aufgaben der bisherigen Leitungen der Pharmakovigilanz der beiden Häuser, die sich über viele Jahre erfolgreich und verantwortungsvoll für die Gesundheit der Patientinnen und Patienten und die Überwachung und Bewertung der Sicherheit von Arzneimitteln und Impfstoffen eingesetzt haben, übertragen bekommen zu haben. Wir hoffen, mit unserer jahrelangen Erfahrung und unseren Fachkenntnissen im Bereich der Pharmakovigilanz dazu beitragen zu können, dass die Arzneimittelsicherheit auch weiterhin oberste Priorität hat und sich stets auf dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik befindet.

Die beiden Abteilungen und wir stehen aktuell vor der zentralen Aufgabe, weitere Möglichkeiten für Synergien bei der Überwachung der Arzneimittel im nationalen wie auch im europäischen Bereich zu implementieren, um ein höchstmögliches Maß an Patienten- und Therapiesicherheit zu erreichen. Hierzu gehören auch der weitere Ausbau der Digitalisierung und die Evaluierung von Methoden der künstlichen Intelligenz im Bereich der Erfassung, Analyse und Bewertung von Arzneimittelnebenwirkungen, um möglichst schnell verlässliche und valide Informationen bereitstellen zu können. Unsere Kolleginnen und Kollegen der für Pharmakovigilanz zuständigen Abteilungen und wir werden die bereits seit Jahren bestehende gute und enge Zusammenarbeit im Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) weiter vertiefen. Gleichzeitig ist es uns wichtig, auch auf nationaler Ebene in Deutschland noch stärker als bisher gemeinsam zu handeln und mit unseren Stakeholdern in den Austausch zu treten.

Mit unserer Expertise, Erfahrung und unserem Engagement setzen wir uns dafür ein, die Pharmakovigilanz in Deutschland weiter zu stärken und somit die Anwendung sicherer Arzneimittel und Impfstoffe im Sinne der Patientensicherheit zu fördern.

Dr. Dirk Mentzer und Dr. Martin Huber

// Falsch-positiver Test auf Amphetamin unter Methyldopa //

S. DICHEVA-RADEV

U. KÖBERLE

(Bundesärztekammer,
Berlin)

K. FARKER¹

U. BONNET^{2, 3}

U. GUNDERT-REMY⁴

(Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft,
Berlin)

¹ Universitätsklinikum Jena, Apotheke, Universitäres Zentrum für Pharmakotherapie und Pharmakökonomie, Friedrich-Schiller-Universität Jena

² Klinik für Seelische Gesundheit, Evangelisches Krankenhaus Castrop-Rauxel

³ LVR-Universitätsklinikum Essen, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Fakultät der Universität Duisburg-Essen

⁴ Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Das Testen auf den Konsum von Drogen und Arzneimitteln mittels Immunoassays (Drogenscreening, Urinschnelltests) kommt heute häufig im klinischen Alltag, aber auch in Gesundheitsämtern und bei Polizeikontrollen zur Anwendung. Die immunochemischen Prüfverfahren basieren auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion und sind auf die Erfassung eines oder mehrerer Stoffe und/oder deren Metabolite ausgerichtet. Viele Arzneimittel und Nahrungsmittel, die gleichzeitig eingenommen bzw. konsumiert werden, können zu falsch-positiven Ergebnissen führen, die weitreichende gesundheitliche Folgen und rechtliche und soziale Konsequenzen für die Betroffenen haben können. Vom Betroffenen bestrittene positive Ergebnisse bedürfen einer Überprüfung mittels einer Bestätigungsanalyse. Anlässlich einer Fallmeldung an die AkdÄ geben wir einen Überblick über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu falsch-positiven Ergebnissen von Urinschnelltests.

DER FALL

Der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) wurde der Fall einer 39-jährigen Patientin gemeldet, bei der bei einem routinemäßigen Urin-Drogenschnelltest im Rahmen einer amtsärztlichen Untersuchung zunächst der Nachweis von Amphetaminen positiv ausfiel. Es bestanden keine psychiatrischen oder Suchterkrankungen in der Anamnese und der Konsum wurde glaubhaft verneint. Die Patientin nahm aufgrund arterieller Hypertonie Methyldopa (1 x 1.000 mg), Metoprolol (1 x 11,88 mg) sowie L-Thyroxin ein. In der Untersuchung mittels Gaschromatografie wurden keine Amphetamine nachgewiesen. Nach Absetzen von Methyldopa wurde der Schnelltest auf Wunsch der Patientin wiederholt und fiel negativ aus.

BEWERTUNG

In einer systematischen Literaturrecherche fanden sich zahlreiche Reviews und Fallberichte zu falsch-positiven Ergebnissen des Amphetaminscreenings durch die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln.¹⁻⁸ In der Datenbank Micromedex findet sich folgender Hinweis: „Methyldopa may result in false-positive amphetamine urine screening due to mechanism unknown.“⁹

Falsch-positive Ergebnisse durch die Einnahme von Methyldopa wurden in einer Studie explizit erwähnt.¹ Hierbei wurden elektronische Gesundheitsdaten zu 698.651 Urindrogenscreenings mit zehn marktüblichen Drogentests in den USA als Datenbasis herangezogen. Anhand der bekannten Arzneimitteleinnahme wurden Hypothesen aufgestellt, welche kreuzreaktiven Wirkstoffe die Wahrscheinlichkeit eines falsch-positiven Tests auf Amphetamine oder Buprenorphin erhöhen könnten. Die potenzielle Kreuzreaktivität wurde als Odds Ratio aus einer logistischen Regression quantifiziert. Anschließend wurde die Kreuzreaktivität experimentell bestimmt, indem der fragliche Wirkstoff oder seine Metaboliten drogenfreiem Urin zugesetzt wurden, der dann mit jedem verfügbaren Test analysiert wurde. Für die Urintests auf Amphetamine zeigte sich eine potenzielle Kreuzreaktivität für u. a. Procainamid, Imatinib, Esmolol und Methyldopa. Dabei zeigten die meisten Metaboliten ähnliche Kreuzreaktivitätsprofile wie die jeweilige Muttersubstanz, mit einer Ausnahme: α -Methyldopamin (ein Metabolit von Methyldopa) zeigte eine Kreuzreaktion mit dem Amphetaminscreening, obwohl Methyldopa selbst und ein anderer

Metabolit, 3-o-Methyldopa, keine Kreuzreaktivität aufwies. Die dafür erforderliche Konzentration wurde für α -Methyldopamin auf 13,6 $\mu\text{g/ml}$ berechnet.

Amphetamin gehört chemisch zur Stoffgruppe der Phenylethylamine und ist das α -Methyl-Homolog von Phenylethylamin, das selbst aus der Aminosäure Phenylalanin biosynthetisiert wird.² Somit weist Amphetamin eine relativ einfache chemische Struktur auf, die Kreuzreaktivitäten mit ähnlichen chemischen Strukturen beim Drogenscreening mittels Immunoassays begünstigt, da es schwierig ist, Antikörper zu entwickeln, die spezifisch für Amphetamin und Methamphetamine sind. Amphetamin-Immunoassays sind die Screeningtests, die am häufigsten mit falsch-positiven Ergebnissen aufgrund der Anwesenheit anderer kreuzreagierender Substanzen assoziiert sind.¹⁰

Methyldopa ist ein α -methyliertes Derivat der Aminosäure und Dopaminvorstufe Levodopa. Im ZNS erfolgt die Metabolisierung zu α -Methyldopamin und im nächsten Schritt zum pharmakologisch wirksamen α -Methylnoradrenalin. Methyldopa ist ein Agonist an zentralen postsynaptischen α_2 -Adrenozeptoren, was zu einer Hemmung der Sympathikusaktivität führt. Zusätzlich wird durch Stimulation von peripheren präsynaptischen α_2 -Adrenozeptoren die Noradrenalin-Freisetzung gehemmt.¹¹ Dadurch sinken der Blutdruck, das Herzzeitvolumen und die Herzfrequenz. Durch Methyldopa können eine Reihe von Labortests gestört werden. In der Fachinformation methyldopahaltiger Arzneimittel werden u. a. folgende Beeinflussungen beschrieben:¹²

- fälschlich hohe Werte für Katecholamine und/oder Vanillinmandelsäure bei fluorimetrischer Bestimmung in Urin und Plasma;
- falsch-positiver Schwartz-Watson-Test für Porphobilinogen;
- falsch-positive Glukosewerte bei der Kupferreduktionsprobe (Klinitest-Tabletten);
- fälschlich niedrige Werte für 5-Hydroxyindolessigsäure;
- Störung der Kreatininbestimmung mit alkalisierter Pikrinsäure;
- Störung der kolorimetrischen SGOT-Bestimmung.

Oral verabreichtes Methyldopa wird variabel und unvollständig aktiv resorbiert. Die orale Bioverfügbarkeit wird durch Metabolisierung in Darmepithel und Leber (First Pass) eingeschränkt. Methyldopa wird zu etwa 16 Prozent an Plasmaproteine gebunden. Rund 40 Prozent der Dosis werden renal eliminiert, überwiegend als Sulfatkonjugat (ca. 50–70 %) und als unverändertes Methyldopa (ca. 25 %).¹² Ausgehend von einer maximalen Plasmakonzentration (c_{max}) von 0,95 mg/l ($t_{\text{max}} = 3,5$ h nach Einnahme von Presinol 250 mg) und $c_{\text{max}} = 2,05$ mg/l ($t_{\text{max}} = 4$ h nach Einnahme von Presinol 500 mg) erscheint die oben genannte Cut-off-Konzentration von 13,6 $\mu\text{g/ml}$ für den Metaboliten α -Methyldopamin^{1, 13} durchaus erreichbar bei einer kontinuierlichen Einnahme, wie sie für Methyldopa in der Behandlung der arteriellen Hypertonie erforderlich ist.¹²

DROGENSCREENING

Das Testen auf den Konsum von Drogen und Arzneimitteln mittels Immunoassays (Drogenscreening, Drogentests, Urinschnelltests) wird heutzutage im klinischen Alltag, aber auch in Gesundheitsämtern und bei Polizeikontrollen häufig verwendet. Immunchemische Prüfverfahren basieren auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion und sind auf die Erfassung eines oder mehrerer Stoffe und/oder deren Metaboliten ausgerichtet. Die Anwendung dieser Verfahren ist dann indiziert, wenn schnell und kostengünstig ein Hinweis über eine mögliche Einnahme von Substanzen einer Stoffgruppe erforderlich ist. Solche Tests sind beim Verdacht auf eine Intoxikation, als Screening auf einen Missbrauch und zur Abstinenzkontrolle bei bekannter Abhängigkeit relevant.¹⁴

Drogentests können gesetzlich vorgesehen sein (z. B. bei Sportlern, Piloten, Lokführern, Schiffskapitänen, Berufskraftfahrern, Gefängnisinsassen) oder situativ angeordnet werden bei Personen, die an Kfz- oder Bootsunfällen oder Betriebsunfällen beteiligt waren oder im Straßenverkehr auffällig geworden sind. Auch bei Personen, die in einem gerichtlich verordneten Therapieprogramm oder in einem Entzugsprogramm sind, sowie im Zusammenhang mit einer Bewährung (um die Einhaltung der Abstinenz zu überwachen) werden solche Drogenscreenings durchgeführt. Auch können solche Tests für Tätigkeiten im öffentlichen Dienst oder Verbeamtungen erforderlich werden.³

Sowohl bei Immunoassays als auch bei chromatografischen Bestimmungen mittels Gas-Chromatografie/Massenspektrometrie (GC/MS) müssen bestimmte Schwellenwerte (Cut-offs) verwendet werden. Dabei handelt es sich um willkürlich festgelegte Grenzwerte, ab wann ein Testergebnis als „positiv“ bzw. „negativ“ klassifiziert wird. Darüber hinaus kann auch die Sensitivität des Testsystems mit dem Cut-off gesteuert werden. Je nachdem, welches Testsystem mit welchem Cut-off zur Anwendung kommt, kann die Nachweisdauer der jeweiligen Substanz verlängert werden.^{10, 14}

Ein wesentlicher Nachteil der Immunoassays ist die Möglichkeit für Kreuzreaktionen der verwendeten Antikörper mit anderen, nicht relevanten Substanzen (Arzneimittel, Lebensmittel). Besonders betroffen sind die Testungen auf ganze Substanzklassen (z. B. Amphetamine, Benzodiazepine etc.). Daher ist es essenziell, für die Auswertung der Testergebnisse die sogenannten Kreuzreaktionslisten für das vom jeweiligen medizinischen Labor verwendete Immunoassay-Testsystem zu berücksichtigen. Diese Listen führen auf, mit welchen Substanzen sowie in welchen Konzentrationen der Immunoassay jeweils falsch-positive bzw. falsch-negative Ergebnisse liefert.^{3, 4, 6}

Screeningtests anhand eines schnellen qualitativen Urin-Immunoassays können falsch-positive und falsch-negative Ergebnisse haben. Positive Ergebnisse im Screeningtest können auf unerwünschte Kreuzreaktionen zurückzuführen sein und sollten durch eine zweite, meist chromatografische Methode (z. B. GC/MS) bestätigt werden. Die GC/MS ist ein direktes Nachweisverfahren, mit dem tatsächliche Substanzen (Drogen sowie Metaboliten) nachgewiesen und exakt quantifiziert werden können.

Falsch-negativ bedeutet, dass ein Test trotz des Vorhandenseins toxikologisch relevanter Substanzen ein negatives Ergebnis anzeigt. Bei falsch-positiven Ergebnissen fallen die Tests positiv aus, obwohl der angezeigte Wirkstoff im Untersuchungsmaterial nicht vorhanden ist. Solche Ergebnisse können folgenschwere Fehlschlüsse bedingen, wenn beispielsweise wegen eines fälschlicherweise angenommenen Rückfalls eine Therapie widerrufen, ein Strafverfahren eingeleitet oder eine invasive oder medikamentöse Behandlung (z. B. Hämo-perfusion oder Antidotgabe) erfolgt.⁴

FALSCH-POSITIVE ERGEBNISSE DURCH ARZNEIMITTEL

Die Einnahme von bestimmten Arzneimitteln oder bestimmten Lebensmitteln kann falsch-positive Ergebnisse bei den Screeningtests bedingen. So können Mohnsamen falsch-positive Ergebnisse beim Schnelltest auf Opioide bedingen. Pseudoephedrin, trizyklische Antidepressiva und Quetiapin können falsch-positive Ergebnisse für Amphetamine verursachen und Ibuprofen kann falsch-positive Ergebnisse für Marihuana bedingen.⁴

Als prägnante Beispiele werden immer wieder genannt: die falsch-positiven Ergebnisse beim Testen auf LSD nach der Einnahme des Hustenmittels Ambroxol oder des Antidepressivums Sertralin oder die positiven Resultate beim Immunoassay für Amphetaminderivate nach der Einnahme von Süßstoffen (Cyclamat).⁴ Zu falsch-positiven Ergebnissen bei der Opiat-testung kann es nach der Einnahme von Amitriptylin und Promethazin kommen, die auch im Rahmen von Entzug und Behandlung von Suchter-

SGLT-2-Hemmer und falsch-positiver Urintest auf Alkohol

Aktuell wird im The New England Journal of Medicine von einem Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 berichtet, bei dem der Urintest auf Alkohol positiv ausfiel, obwohl er seit zehn Monaten abstinent war.

Der Patient befürchtete, wieder ins Gefängnis zu kommen, weil vier kürzlich für das Bewährungsamt der Stadt durchgeführte Urintests positiv auf Alkohol waren, obwohl er seit zehn Monaten keinen Alkohol mehr zu sich genommen hatte. Ansonsten wiesen die Proben keine Spuren von illegalen oder nicht verschriebenen Substanzen auf. In seiner Primärversorgungsklinik wurden weitere Labortests durchgeführt, bei denen weder Ethanol noch Ethylglucuronid nachgewiesen wurden. Allerdings lag eine Glukosurie vor, die auf die Einhaltung der Empagliflozin-Therapie (20 mg einmal täglich) durch den Patienten hinwies, die ihm fünf Monate zuvor zur Behandlung seines Diabetes mellitus verschrieben worden war. Nitrit- oder Leukozytenesterase-Werte waren nicht erhöht und eine Urinkultur zeigte > 50.000 KBE/ml gram-positive Organismen. Ein Anruf bei der städtischen Bewährungshilfe ergab, dass die Urinproben der Bewährungshilfe, die nur einmal täglich zur Untersuchung an ein externes Labor geschickt werden, vor dem Transport nicht gekühlt worden waren. Während der Test auf Alkohol in der Klinik ursprünglich negativ ausfiel, zeigte ein Wiederholungstest, nachdem die Probe 24 Stunden lang bei Raumtemperatur aufbewahrt worden war, tatsächlich ein positives Ergebnis, was auf einen Hauptverursacher hindeutete – mikrobielle Fermentation von Glukose im Urin.

Empagliflozin verbessert die Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes durch Reduktion der renalen Glukoserückresorption. Darüber hinaus wird die Natriumausscheidung erhöht und eine osmotische Diurese herbeigeführt. Die Glukosurie schafft optimale Bedingungen für eine mikrobielle Fermentation der Glukose zu Alkohol. Diese Interferenz ist aktuell nicht in den Fachinformationen von SGLT-2-Hemmern aufgeführt, sollte aber bei Urintestung auf Ethanol z. B. zur Abstinenzkontrolle bei Diabetespatienten berücksichtigt werden. Hierbei ist eine sachgerechte Probenahme und -lagerung essenziell, insbesondere, weil auch eine Bestätigungsanalyse mittels spezifischer Verfahren (LC/MS) positiv ausfallen würde.

krankungen eingesetzt werden.³ Viele Immunoassays auf trizyklische Antidepressiva fallen falsch-positiv aus, wenn gleichzeitig das Antihistaminikum Diphenhydramin oder Phenothiazin-Psychopharmaka eingenommen werden.⁴

Ein Überblick der möglichen Kreuzreaktivitäten für gängige Urintests findet sich in der Literatur.^{2,6,10,15} In der Tabelle sind Wirkstoffe zusammengefasst, die falsch-positive Ergebnisse in Urinschnelltests bedingen können. Es ist zu beachten, dass die Angaben zum größten Teil aus experimentellen Studien und Auswertungen sowie von Fallserien stammen. Sie sind nicht immer klinisch validiert, wenn auch zu den meisten ein plausibler Mechanismus der Störwirkung vorliegt. Zudem ist das Auftreten und das Ausmaß der Kreuzreaktivität vom Produkttyp des Tests abhängig. Daher sind nicht alle Wirkstoffe in der Produktinformation aller Urintests angegeben, die beim Drogenscreening zur Anwendung kommen. Auf Vollständigkeit wird kein Anspruch erhoben.

REFERENZEN

- Hughey JJ, Colby JM: Discovering Cross-Reactivity in Urine Drug Screening Immunoassays through Large-Scale Analysis of Electronic Health Records. Clin Chem. 2019;65(12):1522-1531. doi: 10.1373/clinchem.2019.305409
- Mode K et al.: Guilty or not guilty? – False positive results of common medicines in drug tests: review and practical guide. Folia Med Cracov. 2023;63(2):107-134. doi: 10.24425/fmc.2023.145917
- Blasius H: Urin-Drogentests vorsichtig interpretieren: Arzneimittel können falsch positive Ergebnisse auslösen. Deutsche Apothekerzeitung 26.05.2016 [Stand: 08.01.2024]. Verfügbar unter: www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2016/daz-21-2016/urin-drogentests-vorsichtig-interpretieren
- Schütz H et al.: Risiken beim Drogenscreening mit Immunoassays. Dtsch Med Wochenschr. 2004; 29(37):1931-1934. doi: 10.1055/s-2004-831365
- Snozek CLH et al.: False-positive amphetamine results on several drug screening platforms due to mexiletine. Clin Biochem. 2018;58:125-127. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.05.013
- Saitman A et al.: False-positive interferences of common urine drug screen immunoassays: a review. J Anal Toxicol. 2014;38(7):387-396. doi: 10.1093/jat/bku075
- Rackow A, Knezevic C: Solriamfetol and m-Chlorophenylpiperazine Cause False Positive Amphetamine Results on Urine Drug Screening. J Anal Toxicol. 2023. doi: 10.1093/jat/bkad088
- Battini V et al.: Psychiatric and non-psychiatric drugs causing false-positive amphetamines urine test in psychiatric patients: a pharmacovigilance analysis using FAERS. Expert Rev Clin Pharmacol. 2023;16(5):453-465. doi: 10.1080/17512433.2023.2211261
- www.micromedexolutions.com/micromedex2/librarian/deeplinkaccess; 2024 [Stand: 01.02.2024]
- Moeller KE et al.: Clinical Interpretation of Urine Drug Tests: What Clinicians Need to Know About Urine Drug Screens. Mayo Clin Proc. 2017;92(5):774-796. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.12.007

Tabelle: Übersicht der Wirkstoffe, die falsch-positive Ergebnisse in Urinschnelltests bedingen können

Quelle: 2, 10, 14, 15

Urinschnelltest auf:	Falsch-positive Ergebnisse möglich durch:
Amphetamine (Amphetamin oder Methamphetamin)	Amantadin, Aripiprazol, Atenolol, Atomoxetin, Bisoprolol, Bupropion, Ceftarolin fosamil, Chlorpromazin, Chloroquin, Cyclohexylamin (Metabolit von Cyclamat), Doxepin, Desipramin, Ephedrin, Esmolol, Fenfluramin, Fenofibrat, Fluoxetin, Imatinib, Labetalol, Mebeverin, Metformin, Methylidopa, Methylphenidat, Metoprolol, Mexiletin, Moxifloxacin, Ofloxacin, Perazin, Phenylephrin, Phenylpropanolamine, Procainamid, Promethazin, Propranolol, Pseudoephedrin, Ranitidin, Selegilin, Sertralin, Sildenafil, Tapentadol, Tetracain, Thioridazin, Tramadol, Trazodon, Trimipramin
Barbiturate	Ibuprofen, Naproxen
Benzodiazepine	Acetylsalicylsäure, Clonidin, Desipramin, Diphenhydramin, Efavirenz, Fluoxetin, Furosemid, Hydralazin, Indomethazin, Imipramin, Nicotinamid, Phentoin, Pirfenidon, Promethazin, Propranolol, Riboflavin, Sertralin, Warfarin
Buprenorphin	Chloroquin, Dihydrocodein, Tramadol
LSD	Ambroxol, Fentanyl, Sertralin, Trazodon
Methadon	Clomipramin, Chlorpromazin, Diphenhydramin, Doxylamin, Quetiapin, Thioridazin, Verapamil
Opiate	Chinin, Dextromethorphan, Diphenhydramin, Doxepin, Doxylamin, Fluorchinolone (Ofloxacin, Levofloxacin), Phenothiazine, Quetiapin, Rifampicin
Phencyclidin	Dextromethorphan, Diphenhydramin, Doxylamin, Ibuprofen, Imipramin, Ketamin, Lamotrigin, Thioridazin, Tramadol, Venlafaxin
Tetrahydrocannabinol	Dronabinol, Diclofenac, Efavirenz, Ibuprofen, Naproxen, Pantoprazol, Promethazin, Raltegravir, Riboflavin, Rotigotin, Tolmetin
trizyklische Antidepressiva	Carbamazepin, Diphenhydramin, Quetiapin

11. Lüllmann H et al.: Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen – Medikamente gezielt einsetzen: ein Lehrbuch für Studierende der Medizin, der Pharmazie und der Biowissenschaften, eine Informationsquelle für Ärzte, Apotheker und Gesundheitspolitiker. 18., vollständig überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 2016

12. Fachinformation zu „Presinol® 125 mg/250 mg/500 mg Filmtabletten“; Stand: 2008

13. Myhre E et al.: Clinical pharmacokinetics of methyl dopa. Clin Pharmacokinet. 1982;7(3):221-233. doi: 10.2165/00003088-198207030-00003

14. Pfäffli M et al.: Urinschnelltests (Immunoassays) auf Drogen und Medikamente – Wissenswertes für den Arzt. Schweiz Med Forum. 2013;13(16):318-322; <https://boris.unibe.ch/44651/1/smf-01491.pdf>

15. Brahm NC et al.: Commonly prescribed medications and potential false-positive urine drug screens. Am J Health Syst Pharm. 2010;67(16):1344-1350. doi: 10.2146/ajhp090477.

FAZIT

Eine positive Testung auf z. B. Amphetamin mittels Urinschnelltest bedeutet nicht unbedingt den Nachweis von Amphetaminen im Urin. Auch andere, vom verwendeten Testsystem miterfasste Substanzen, Arzneimittel oder Lebensmittel können dafür verantwortlich sein. Urinschnelltests basieren auf Immunoassays und liefern nur ein vorläufiges Ergebnis. Aufgrund des Einsatzes von Antikörpern und der beschriebenen Kreuzreaktionsproblematik sollte ein positives Drogen-screeningergebnis – insbesondere bei sensiblen bzw. rechtsmedizinischen Fragestellungen – mit einem chromatografischen Referenzverfahren bestätigt werden.

Interessenkonflikte

Die Autorinnen und der Autor geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

// Verbesserung des Flaschendesigns mit Änderung der Kennzeichnung soll Fehlanwendungen und Verwechslungen von und mit octenisept® verhindern helfen //

K. KAYSER
(BfArM)

Bei der Spülung tiefer Wunden mit octenisept® ist das Risiko schwerer toxischer Gewebeschäden zu beachten. Dies gilt insbesondere, wenn das Antiseptikum mittels Spritze in tiefes Gewebe eingebracht wird. Trotz der risikobasierten Produktinformationen mit dem Warnhinweis vor einer Anwendung in der Tiefe ohne die Möglichkeit eines Abflusses und trotz mehrerer Rote-Hand-Briefe dazu zwischen 2008 und 2011 kam es jedes Jahr immer wieder zu einer zwar geringen Anzahl von Fehlanwendungen, die jedoch meist mit schwerwiegenden und/oder dauerhaften Schädigungen der Patienten verbunden waren. Durch die gemeinsam vereinbarte Verbesserung des Designs der Verpackungen der gesamten Octenidindihydrochlorid enthaltenden Produktlinien, einschließlich der Änderung der Kennzeichnungstexte, soll die Lesbarkeit der Produktnamen sowie deren Anwendungsarten verbessert und die Gefahr für Verwechslungen sowie Fehlanwendungen verringert werden. Die Umstellung des Layouts startete im ersten Quartal 2024 und wird im Laufe des Jahres 2024 auf alle Etiketten ausgeweitet werden.

octenisept® ist ein wässriges Wund- und Schleimhautantiseptikum und enthält Octenidindihydrochlorid und Phenoxyethanol als Wirkstoffe. Octenidindihydrochlorid gehört zu den kationaktiven Verbindungen und besitzt aufgrund seiner zwei kationischen Zentren starke oberflächenaktive Eigenschaften. Es reagiert mit Zellwand- und Membranbestandteilen der Mikrobenzelle und führt damit zur Zerstörung der Zellfunktion. Der antimikrobielle Wirkmechanismus von 2-Phenoxyethanol beruht u. a. auf einer Erhöhung der Zellmembrandurchlässigkeit für Kaliumionen.¹

Zugelassen ist octenisept® als Antiseptikum zur wiederholten, zeitlich begrenzten antiseptischen Behandlung von Schleimhaut und angrenzender Haut vor diagnostischen und operativen Maßnahmen – im Ano-Genitalbereich von Vagina, Vulva, Glans penis, auch vor Katheterisierung der Harnblase sowie in der Mundhöhle. Darüber hinaus auch zur zeitlich begrenzten unterstützenden Therapie bei Pilzkrankungen der Haut zwischen den Zehen sowie zur unterstützenden antiseptischen Wundbehandlung.¹

Folgende Hinweise sind bei der Anwendung zu beachten:²

- Um Gewebeschädigungen zu vermeiden, darf das Präparat nicht mittels Spritze in die Tiefe des Gewebes eingebracht werden. Das Präparat ist nur zur oberflächlichen Anwendung bestimmt (Auftragen mittels Tupfer oder Aufsprühen).
- octenisept® nicht in größeren Mengen verschlucken oder in den Blutkreislauf, z. B. durch versehentliche Injektion, gelangen lassen.
- octenisept® nicht mit anderen Präparaten mischen.
- octenisept® nicht mit Antiseptika auf PVP-Iod-Basis auf benachbarten Hautarealen verwenden, da es zu starken braunen bis violetten Verfärbungen kommen kann.
- Verbände und Inzisionsfolien können nach vollständigem Abtrocknen von octenisept® angelegt werden.
- Bei Anwendung von octenisept® kann als subjektiv empfundenes Symptom in seltenen Fällen ein vorübergehendes Brennen auftreten.

- octenisept® kann bis auf Körpertemperatur erwärmt werden.
- octenisept® soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden. Nach Anbruch des Behältnisses octenisept® nicht länger als drei Jahre, jedoch nicht über das Verfalldatum hinaus, anwenden.
- octenisept® für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Grundsätzlich gilt: Die Anwendung aller Arzneimittel innerhalb des ersten Trimesters der Schwangerschaft soll unter strenger Indikation und ärztlicher Aufsicht erfolgen.
- Mikrobiologische Wirksamkeiten spezifischer Keime wurden in In-vitro-Tests ermittelt.
- Die Anwendung von octenisept® im Auge ist zu vermeiden. Bei versehentlichem Augenkontakt sofort mit viel Wasser spülen.
- Nicht einfrieren.

FEHLANWENDUNGEN UND VERWECHSLUNGEN SOWIE ERSTE SICHERHEITSMASSNAHMEN

octenisept® ist für die oberflächliche Anwendung bestimmt und darf nicht in die Tiefe des Gewebes eingebracht werden. Die Spülung tiefer Wunden mit octenisept® ist mit dem Risiko schwerer toxischer Gewebeschäden verbunden.¹

Die Pathogenese der Gewebeschädigung ist allerdings bis heute nicht eindeutig geklärt. Die dabei oft zu beobachtende ausgeprägte Ödembildung in den beschriebenen Fällen spricht für eine Störung der Kapillarpermeabilität, was mit dem eigentlichen Wirkmechanismus korrelieren dürfte.³

Trotz der deutlichen Warnungen in der Fach- und Gebrauchsinformation, einschließlich der deutlich hervorgehobenen „Boxed Warning“, zur Warnung vor der Anwendung in der Tiefe ohne die Möglichkeit eines Abflusses, und trotz mehrerer Rote-Hand-Briefe, die im Zeitraum von 2008 bis 2011 auf die Risiken einer Fehlanwendung hinwiesen, traten weiterhin Fehlanwendungen auf. Obwohl diese Fälle zahlenmäßig gering waren, führten sie jedoch meist zu schwerwiegenden und/oder dauerhaften Schädigungen der Patienten.⁴

Auch gab es Meldungen zu Verwechslungen mit anderen Produkten der Firma Schülke & Mayr GmbH (octenisan® und octeniderm®). Diese wurden dem BfArM im Zusammenhang mit der Look- und Sound-alike-Problematik berichtet. Das BfArM sammelt diese Berichte seit Ende 2015 verstärkt auch unter Berücksichtigung der potenziellen Medikationsfehlermeldungen.⁵

WEITERE BEOBACHTUNG DER MEDIKATIONSFEHLERMELDUNGEN UND EINBEZIEHUNG ZUSÄTZLICHER INFORMATIONEN

Bereits im Jahr 2015 nahm das BfArM aufgrund einer Verwechslungsfallmeldung den Kontakt mit der Schülke & Mayr GmbH auf. Zunächst standen die Aufmachung der Flaschenetiketten (Mock-Ups) der Verwechslungspartner im Mittelpunkt der Überprüfung.

Pharmazeutische Unternehmer können dazu verpflichtet werden, über die grundlegende Pflichtkennzeichnung nach §10 AMG hinaus, Kennzeichnungen auf der Packung aufzubringen, die zu einer wirksamen und sicheren Anwendung des Arzneimittels beitragen. Dies kann schon als Auflage während des Zulassungsprozesses geschehen und/oder nach erfolgter Zulassung, beispielsweise im Rahmen der Bewertung von PSUR/PSUSA. Die Entscheidungen zur Kennzeichnungsänderung werden entweder aufgrund neuer aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse oder andauernder Nebenwirkungen getroffen. Durch eine bessere, gegebenenfalls zusätzliche Kennzeichnung sollen Medikationsfehler vermieden oder

zumindest deren Auftretswahrscheinlichkeit reduziert werden. Zu weiteren Beispielen einer zusätzlichen Kennzeichnung zählen methotrexathaltige Arzneimittel zur Therapie von entzündlichen Autoimmunerkrankungen. Hier schützt inzwischen unter anderem ein gerahmter roter Hinweis auf den Faltschachteltexten vor der evtl. fatalen täglichen statt wöchentlichen Anwendung.

Die jährlichen Überprüfungen der Fallzahlen, die nach der Umsetzung der Maßnahmen des pharmazeutischen Unternehmers stattfanden, zeigten, dass von allen Medikationsfehlermeldungen gerade für die letzten Jahre, zumindest aber für 2021 und 2022, diese Art der Fehlanwendungen mit octenisept® 50 Prozent aller Berichte ausmachte. Wie schon dargestellt, waren diese meist schwerwiegend und mit bleibenden Schäden verbunden. Diese Ergebnisse weisen auf die Notwendigkeit für ein verstärktes und fortlaufendes Monitoring hin.

Um das Risiko von Fehlanwendungen in Deutschland besser einschätzen zu können und gleichzeitig eine Bewertung der Eignung weiterer Maßnahmen zur Minimierung des Anwendungsrisikos zu erfragen, wurden vom BfArM weitere Informationsquellen herangezogen.

REGULATORISCHE MASSNAHMEN

Im Rahmen einer intensiven und konstruktiven Abstimmung mit dem pharmazeutischen Unternehmer über die oben aufgeführten Medikationsfehlerszenarien und mögliche Vermeidungsstrategien wurden am Anfang dieses Jahres folgende Maßnahmen vereinbart:

Die Produktlinie soll nach Rückmeldungen der Firma ein anderes und verwechslungssicheres Design erhalten. Dies soll dadurch erreicht werden, dass auch kein Piktogramm mehr zur Anwendung kommt, das die Anwendenden in die Irre führen könnte. Um eine bessere Unterscheidung innerhalb der verschiedenen Produkte der Produktlinie sicherzustellen, ist vorgesehen, den Flaschendeckel der octenisan-Produkte blau zu färben. Das gesamte Farbthema der octenisan-Produkte soll, im Gegensatz zum weißen Farbthema der octenisept-Produkte, ebenfalls in einem bläulichen Farbton gestaltet werden.



Abbildung 1:
octenisept® und octenisan®
Altes Design (links) versus neues
Design (rechts)
Quelle: Schülke & Mayr GmbH

Insgesamt erfahren die Produkte der Firma Schülke & Mayr GmbH weitreichende Überarbeitungen der Flaschenetiketten und der Flaschenaufmachungen, die wie folgt zusammengefasst werden können:

1. bessere Lesbarkeit der Produktnamen und Anwendungsarten
2. Verwendung einer Farbkodierung zur Vermeidung von Verwechslungen und von Fehlanwendungen
3. Piktogramme zur unterstützenden Erkennbarkeit der Indikationen

Die geänderten Piktogramme zeigen sich wie folgt:

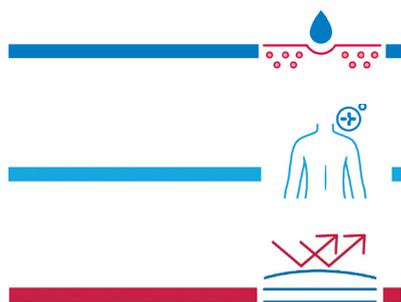


Abbildung 2:
Verwendete Piktogramme für
octenisept®, octenisan® und
octeniderm®

Diese Änderungen betreffen sowohl die Arzneimittel des Bereiches Wunde und Schleimhaut (z. B. octenisept®) wie auch die Kosmetika des Segmentes multiresistente Organismen (MultiDrugResistant-Organism, z. B. octenisan® Waschlotion) und die Arzneimittel für die Hautantiseptik (z. B. octeniderm®, kodan® Tinktur forte farblos, kodan® Tinktur forte gefärbt), siehe Abbildung 3.

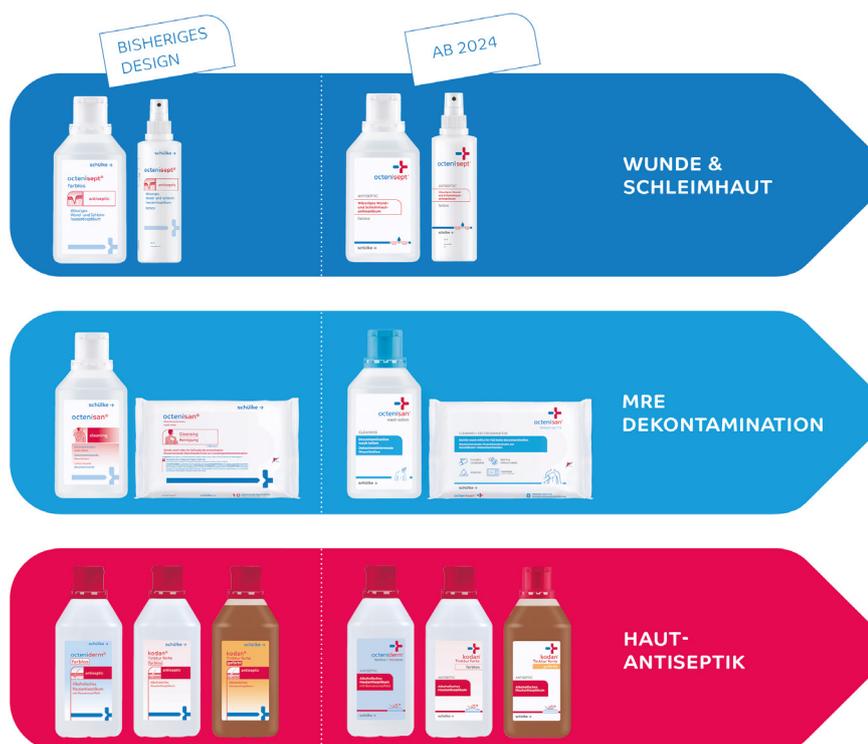


Abbildung 3:
Designumstellungen mit
unterschiedlicher
Farbkodierung der Deckel
Quelle: Schülke & Mayr GmbH

REFERENZEN

1. Fachinformation octenisept. 11/2022; www.fachinfo.de/pdf/004267
2. Schülke & Mayr: Produktinformationsblatt octenisept. www.schuelke.com/de-de/produkte/octenisept.php
3. Marco O et al.: Subcutaneous Tissue Swelling and Prolonged Edema: Unexpected Outcomes of the Disinfection Through Octenidine Dihydrochloride (Octenisept®). Int J Clin Pediatr. 2022;11(1):9-13
4. BfArM-eigene Untersuchungen der Fallberichte (CIOMS) in den Berichtszeiträumen
5. Auswertungen aller AMTS-Fallberichte zu octenisept und anderer Produkte von Schülke & Mayr GmbH aus der AMTS-Fallsammlung

Die Umstellung des Layouts startete im ersten Quartal dieses Jahres und wird im Laufe des Jahres auf alle Etiketten ausgeweitet werden.

Eine weitere Risikomaßnahme, die Erstellung und Versendung von Schulungsmaterial zur korrekten Anwendung, das sich an die relevanten professionellen Anwendenden richten würde, wird von der Firma ebenfalls angeregt. Hier sollen gezielt bebilderte Hinweise zur korrekten Anwendung wiedergegeben und an das ärztliche Personal verteilt werden.

FAZIT

Durch die Zusammenarbeit von Anwendenden, dem pharmazeutischen Unternehmer sowie dem BfArM konnten die Produktinformationen und das Design des Arzneimittels octenisept® und anderer Produkte von Schülke & Mayr GmbH verbessert und damit die Patientensicherheit stark erhöht werden. So kann zukünftig erwartet werden, dass die Häufigkeit von Verwechslungen der Produkte untereinander und die der Fehlanwendungen noch weiter reduziert werden kann.

NEUES IN KÜRZE

CHLORHEXIDIN: ANHALTENDE HORNHAUTVERLETZUNGEN UND ERHEBLICHE SEHBEHINDERUNGEN

Chlorhexidinhaltige Mono- und Kombinationspräparate dürfen nicht in die Augen gelangen beziehungsweise nicht mit den Augen in Berührung kommen. Schwere Fälle von anhaltenden Hornhautverletzungen, die möglicherweise eine Hornhauttransplantation erfordern, wurden nach versehentlicher Exposition der Augen mit chlorhexidinhaltigen Arzneimitteln gemeldet. In diesen Fällen trat trotz Augenschutzmaßnahmen eine versehentliche Augenexposition gegenüber chlorhexidinhaltigen Arzneimitteln auf, die auf die Migration der Lösung über den vorgesehenen chirurgischen Anwendungsbereich hinaus zurückzuführen waren. Bei der präoperativen Anwendung ist mit äußerster Vorsicht vorzugehen, um sicherzustellen, dass Chlorhexidin nicht in die Augen gelangt, insbesondere bei anästhesierten Patienten, die nicht in der Lage sind, eine Exposition der Augen sofort zu melden. Kommt Chlorhexidin mit den Augen in Berührung, sind diese sofort und gründlich mit Wasser auszuwaschen. Ein Augenarzt sollte zurate gezogen werden.

Nach Prüfung der verfügbaren Informationen in EudraVigilance, der Literatur und der von den Zulassungsinhabern vorgelegten kumulativen Reviews stimmte der PRAC darin überein, dass alle Zulassungsinhaber von chlorhexidinhaltigen Mono- und Kombinationspräparaten, die für die Desinfektion der Haut indiziert und zur Anwendung auf der Haut bestimmt sind, innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen um das Risiko für anhaltende Hornhautverletzungen und erhebliche Sehbehinderungen zu ergänzen. Die Häufigkeit dieser Vorkommnisse ist nicht bekannt.

Chlorhexidinhaltige Arzneimittel sind in den EU-Mitgliedstaaten für eine Vielzahl von Indikationen zugelassen, in erster Linie für die Desinfektion der Haut vor medizinischen Eingriffen. Kürzlich erhielt die zuständige irische Behörde (Health Products Regulatory Authority) einen Fallbericht zu einer Chlorhexidin-Isopropylalkohol-Lösung, die zur Desinfektion der Haut vor invasiven medizinischen Eingriffen indiziert ist. Die Augen des Patienten waren während der Operation versehentlich Chlorhexidin/Isopropylalkohol ausgesetzt, was zu einer anhaltenden Hornhautschädigung führte, die möglicherweise eine Hornhauttransplantation erfordert. Eine Überprüfung der Fallberichte in der Datenbank EudraVigilance zu chlorhexidinhaltigen Arzneimitteln ergab eine Reihe ähnlicher Berichte mit erheblichen Augen-/Hornhautschäden, die zu anhaltenden Hornhautepitheldefekten führten, die Sehschärfe erheblich beeinträchtigten und in einigen Fällen eine Hornhauttransplantation oder eine Augenoperation erforderlich machten. Eine Reihe dieser Fälle, die dem irischen Fallbericht ähneln, sind auf eine unbeabsichtigte intraoperative Exposition der Augen zurückzuführen, bei der Chlorhexidin zur Vorbereitung des Operationsfeldes in der Kopf- oder Halschirurgie verwendet wurde.

NEUES IN KÜRZE

DISKUSSION DER MÖGLICHKEIT VON ANGEBORENE Fehlbildungen DURCH TRANSIENTE EMBRYONALE HYPOXIE

Im Review-Artikel von Danielsson et al.¹ wurden Daten aus der Literatur zusammengestellt, um zu zeigen, dass über die Aktivierung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) nach Hypoxie in der Embryogenese teratogene Effekte hervorgerufen werden können. Ziel dieses Artikels ist es, das Muster von Fehlbildungen, das durch transiente embryonale Hypoxie in Tierstudien auf verschiedenen Wegen verursacht werden kann, mit angeborenen Fehlbildungen beim Menschen nach einem fehlgeschlagenen medikamentösen Abortversuch bzw. nach Anwendung eines hormonellen Schwangerschaftstests (Hormone Pregnancy Test, HPT) zu vergleichen. Die Verfasser fokussieren sich dabei zum einen auf Misoprostol (ein Prostaglandin-E1-Analogon) und zum anderen auf die bis vor wenigen Jahrzehnten angewendeten oralen HPT. Ihrer Hypothese folgend wird die „Teratogenität“ von Misoprostol und HPT über den Hypoxie-ROS-Weg hervorgerufen und ist wahrscheinlich sekundär auf Uteruskontraktionen und Kompression der utero-plazentaren/embryonalen Gefäße während der Organogenese zurückzuführen. Sie gehen davon aus, dass die teratogenen Wirkungen von Misoprostol ein Fehlbildungsmuster erzeugen, das dem Muster nach Hypoxie im Tiermodell entspricht. Ein gleichartiges Fehlbildungsmuster wird für HPT im Menschen vorgestellt, unter Voraussetzung ähnlicher Mechanismen.

Zur Untermauerung ihrer Hypothese führen die Verfasser zunächst an, dass einerseits über eine Unterbrechung der Sauerstoffzufuhr nach einer Gefäßkompression ROS entstehen können. Diese würden zu Fehlbildungen bei den exponierten Embryonen führen, da ROS-detoxifizierende Enzymsysteme im frühen Stadium der Entwicklung noch nicht voll ausgebildet sind. Von den Autoren wird ferner anhand einiger Literaturstudien an Ratten aufgezeigt, dass durch eine induzierte, transiente Hypoxie zu unterschiedlichen Entwicklungszeitpunkten ein großes Spektrum an unterschiedlichen, zeitpunktspezifischen Fehlbildungsmustern entstehen kann. In diesen Studien wird allerdings die Entstehung von ROS nach der Hypoxie, eine Voraussetzung für die Hypothese, meistens nicht belegt.

Es wird diskutiert, dass Misoprostol seine human-teratogenen Effekte ebenfalls über den Mechanismus einer transienten Hypoxie hervorruft. Misoprostol wird wegen seiner kontraktionsauslösenden Wirkung unter anderem für einen medikamentösen Schwangerschaftsabbruch im ersten Trimenon in Kombination mit dem Progesteronantagonisten Mifepriстон eingesetzt. Die teratogenen Eigenschaften von Misoprostol bei Exposition im ersten Trimenon und fehlgeschlagenem induzierten Abort sind bekannt. Die Autoren erläutern den aktuellen Wissensstand und nen-

nen relevante Literaturquellen. Davon abzugrenzen ist die Wirkungsweise der HPT. Bei den oralen HPT wurde kurzzeitig ein relativ hoch dosiertes Progesteronderivat (Norethisteron) in Kombination mit einem Östrogen (Ethinylestradiol) eingesetzt.

Aus präklinischer Sicht ergeben sich anhand der Erläuterungen und der genannten Quellen in Danielsson et al. durchaus Hinweise, dass eine Hypoxie oder die Entstehung von ROS nach einer Hypoxie zu Fehlbildungen des sich entwickelnden Embryos führen können. Es erscheint jedoch unwahrscheinlich, dass bei der Anwendung von HPT ein ähnlicher Wirkmechanismus für etwaige teratogene Effekte verantwortlich sein könnte. Experimentelle Studien, die das für die HPT belegen würden, wurden von Danielsson et al. nicht angeführt. Aufgrund des pharmakologischen Wirkmechanismus ist davon auszugehen, dass ein Progesteronentzug (Prinzip des HPT) selbst keine relevanten Uteruskontraktionen auslöst, sondern bei Abwesenheit einer Schwangerschaft primär zur Ablösung der Uterusschleimhaut führt. Eine Kontraktion des Uterus, die eine Hypoxie hervorruft, wäre aber nach der von Danielsson et al. angeführten These eine wichtige Voraussetzung für einen teratogenen Effekt.

Danielsson et al. befassen sich im Weiteren mit einer möglichen Asso-

NEUES IN KÜRZE

ziation der berichteten angeborenen Fehlbildungen und der HPT-Anwendung in der Frühschwangerschaft. Die Autoren führen hier u. a. in einer Tabelle eine Reihe von erhöhten Risiken für spezifische Fehlbildungen auf, mit Nennung der Quellen. Allerdings setzt eine Kausalitätsannahme die kritische Prüfung methodischer Aspekte voraus, wie z. B. Zusammensetzung und Charakteristika der ausgewerteten Kohorten, Verlässlichkeit und Qualität der klinischen Diagnostik und der Dokumentation der diagnostizierten Fehlbildungen, andere Einflussfaktoren (Bias) auf den Schwangerschaftsverlauf etc.

Die seit Jahren anhaltende Diskussion, die um möglicherweise erhöhte Fehlbildungsrisiken bei den ab Ende der 1950er bis 70er Jahre verwendeten oralen HPT geführt wird, offenbart ein grundlegendes Problem: die Ursache angeborener Fehlbildungen durch exogene Einflüsse kausal belegen zu können. Die Frage nach potenziellen Auswirkungen von HPT auf die Schwangerschaft bzw. auf den Embryo wurde bereits durch eine international und interdisziplinär besetzte Expertengruppe (Expert Working Group, EWG) umfangreich bearbeitet. Der Hintergrund, die Ergebnisse sowie die wissenschaftliche Beurteilung, auch zur epidemiologischen Evidenz in Bezug auf angeborene Fehlbildungen und Fehlgeburten, sind durch die

EWG in einem ausführlichen Report (2017)² veröffentlicht worden. Bis auf eine Publikation (Metaanalyse, Heneghan et al. 2018)³ lagen die klinisch-relevanten Literaturquellen zum Thema bei der kritischen Bewertung durch die EWG vor. Auch die Metaanalyse wurde im Nachgang auf europäischer Ebene durch das CHMP 2019⁴ umfassend hinsichtlich der Methodik und klinischen Implikationen bewertet. Die Arbeit von Danielsson et al. enthält keine zusätzlichen Erkenntnisse bezüglich klinischer Daten, die die detailliert vorgenommenen vorherigen Bewertungen der klinischen Evidenz zu HPT und potenziellen Auswirkungen auf die Schwangerschaft bzw. auf den Embryo grundsätzlich in Frage stellen würden.

REFERENZEN

1. Danielsson et al.: Teratogenicity and reactive oxygen species after transient embryonic hypoxia: Experimental and clinical evidence with focus on drugs causing failed abortions. *Reprod Toxicol.* 2023;122:108488
2. EWG-Report 2017: Report of the Commission on Human Medicines' Expert Working Group on Hormone Pregnancy Tests (October 2017); https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5a81fea640f0b62305b91eab/Report-CHM-EWG-HPTs_FINAL.pdf
3. Heneghan C et al.: Oral hormone pregnancy tests and the risks of congenital malformations: a systematic review and meta-analysis. *F1000Res.* 2018;7:1725. doi: 10.12688/f1000research.16758.2. PMID: 30631442; PMCID: PMC6281024.
4. Norethisterone and ethinylestradiol, CHMP assessment report, 2019, EMA/287705/2019; www.ema.europa.eu/en/documents/referral/assessment-report-article-53-procedure-norethisterone-ethinylestradiol-emea/h/53/1477_en.pdf

// PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – April bis Juni 2024 //

(STAND 10.06.2024)

Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) ist zuständig für die Überwachung und Bewertung der Arzneimittelsicherheit von Humanarzneimitteln. Neben Vertretern der 28 EU-Mitgliedstaaten (darunter Vertreter des BfArM und PEI) sowie von Island und Norwegen gehören dem PRAC unabhängige wissenschaftliche Experten, Vertreter von Angehörigen der Heilberufe und Patientenvertreter an. Die Sitzungen des PRAC finden monatlich bei der EMA in Amsterdam statt.

Die Informationen ergeben sich meist aus den von der EMA veröffentlichten Informationen. Andere Quellen sind explizit im Text angegeben.

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 10–13 June 2024; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-10-13-june-2024

PRAC-EMPFEHLUNGEN IM RAHMEN VON EU-REFERRAL-VERFAHREN

Hydroxyprogesteronhaltige Arzneimittel: Aussetzen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Hinweis: In Deutschland sind seit dem 10.12.2005 keine 17-Hydroxyprogesteroncaproat (17-OHPC)-haltigen Arzneimittel mehr zugelassen.

Die Überprüfung von Studien wirft mögliche Sicherheitsbedenken auf und zeigt mangelnde Wirksamkeit bei der Verhinderung von Frühgeburten.

Der PRAC hat empfohlen, die Zulassungen von 17-OHPC-haltigen Arzneimitteln in der EU ruhen zu lassen. Eine Überprüfung durch den PRAC ergab, dass ein mögliches, aber unbestätigtes Krebsrisiko bei Personen besteht, die Hydroxyprogesteroncaproat im Mutterleib ausgesetzt sind. Darüber hinaus ist Hydroxyprogesteroncaproat bei der Verhinderung von Frühgeburten nicht wirksam und es gibt nur begrenzte Belege für seine Wirksamkeit bei anderen zugelassenen Anwendungen.

Weitere Informationen unter folgendem Link bei der EMA: www.ema.europa.eu/en/news/hydroxyprogesterone-caproate-medicines-be-suspended-eu-market

FORTLAUFENDE PRAC-BEWERTUNGEN IM RAHMEN VON EU-REFERRAL-VERFAHREN (MIT VORLÄUFIGER EMPFEHLUNG)

keine

GESTARTETE ODER FORTLAUFENDE PRAC-BEWERTUNGEN IM RAHMEN VON EU-REFERRAL-VERFAHREN (NOCH OHNE EMPFEHLUNG)

Metamizol: Risiko einer Agranulozytose – Beginn der Überprüfung

Die EMA hat eine Überprüfung metamizolhaltiger Arzneimittel eingeleitet, nachdem Bedenken aufgetreten sind, dass die bestehenden Maßnahmen zur Minimierung des bekannten Risikos einer Agranulozytose möglicherweise nicht wirksam genug sind.

Metamizolhaltige Arzneimittel sind in einer Reihe von EU-Ländern mit unterschiedlichen Anwendungsgebieten zugelassen. In Deutschland sind dies akute starke Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen, Koliken, Tumorschmerzen, sonstige akute oder chronische starke Schmerzen, soweit andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind, und hohes Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht.

Agranulozytose ist eine bekannte Nebenwirkung von metamizolhaltigen Arzneimitteln. Dabei kommt es zu einer plötzlichen und starken Abnahme der Granulozyten, einer Sorte weißer Blutkörperchen. Dies kann zu schweren Infektionen führen, die tödlich sein können. In den Produktinformationen der verschiedenen metamizolhaltigen Arzneimittel wird Agranulozytose derzeit als sehr seltene Nebenwirkung (die bei bis zu einer von 10.000 Personen auftritt) aufgeführt. Die Maßnahmen zur Minimierung dieses Risikos sind von Land zu Land unterschiedlich.

Die Überprüfung wurde auf Ersuchen der finnischen Arzneimittelbehörde eingeleitet, da immer noch Fälle von Agranulozytose im Zusammenhang mit Metamizol gemeldet werden, obwohl die Maßnahmen zur Risikominimierung in Finnland vor Kurzem verschärft wurden, u. a. durch Hinzufügung eines Warnhinweises auf der Außenverpackung und von Informationen in den Patientenkarten. Nach den jüngsten Fallberichten beantragte der pharmazeutische Unternehmer, der das einzige in Finnland zugelassene metamizolhaltige Arzneimittel vertreibt, die Rücknahme seiner Zulassung aus Sicherheitsgründen.

Der PRAC wird nun das Agranulozytoserisiko für alle metamizolhaltigen Arzneimittel und die bestehenden Maßnahmen zur Risikominimierung überprüfen. Der Ausschuss wird die Auswirkungen der Agranulozytose auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel bewerten und eine Empfehlung abgeben, ob ihre Zulassungen in der EU beibehalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten.

Wie bei dieser Art von Verfahren vorgeschrieben (siehe weitere Informationen unten), lädt die EMA alle Interessierten (z. B. Angehörige der Gesundheitsberufe, Patientenorganisationen, Fachgesellschaften und die Öffentlichkeit) ein, Daten einzureichen, die für diese Überprüfung relevant sind. Spezifische Fragen und ein Formular sind auf der Internetseite der EMA verfügbar.

Metamizol (auch Novaminsulfon[säure] beziehungsweise im englischen Sprachgebrauch Dipyron genannt) ist ein Schmerzmittel. Es wird in der EU seit den 1920er-Jahren verwendet und ist zur Behandlung von mäßigen bis starken Schmerzen und Fieber als orale Darreichungsform, Zäpfchen oder als Injektion erhältlich. Die Überprüfung umfasst sowohl Arzneimittel, die nur Metamizol enthalten, als auch solche, die Metamizol in Kombination mit anderen Wirkstoffen enthalten.

Metamizolhaltige Arzneimittel sind in einer Reihe von EU-Ländern zugelassen: Neben Deutschland sind dies Österreich, Belgien, Bulgarien, Kroatien, Tschechische Republik, Ungarn, Italien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Niederlande, Polen, Portugal, Rumänien, Slowakei, Slowenien und Spanien. In Finnland wird das einzige zugelassene metamizolhaltige Arzneimittel vom Markt genommen. Die Arzneimittel sind unter einer Reihe von Handelsnamen erhältlich, darunter: Analgin, Berlosin, Metamizol, Novalgine und Novaminsulfon.

Die Überprüfung von metamizolhaltigen Arzneimitteln wurde auf Antrag der finnischen Arzneimittelagentur gemäß Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet. Die Überprüfung wird vom PRAC durchgeführt, der für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständig ist und eine Reihe von Empfehlungen aussprechen wird. Da alle metamizolhaltigen Arzneimittel national zugelassen sind, werden die Empfehlungen des PRAC an die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) weitergeleitet, die dann eine Position abgeben wird.

Weitere Informationen sind der Website der EMA zu entnehmen: www.ema.europa.eu/en/news/review-painkiller-metamizole-started

SONSTIGE PRAC-BEWERTUNGEN IM ZUSAMMENHANG VON EU-REFERRAL-VERFAHREN

keine

// Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen //

PRAC-SITZUNG VOM 13. BIS 16. MAI 2024

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 13–16 May 2024 PRAC meeting. 10 June 2024, EMA/PRAC/222449/2024; www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-13-16-may-2024-prac-meeting_en.pdf

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 13. bis 16. Mai 2024

Baricitinib – Hypoglykämie bei Diabetespatienten (EPITT Nr. 20038)

Unter Berücksichtigung der in EudraVigilance verfügbaren Informationen, der veröffentlichten Literatur, einschließlich der Studie von Waibel et al.¹, sowie der vom Zulassungsinhaber vorgelegten Daten stimmt der PRAC überein, dass der Zulassungsinhaber von Olumiant (Eli Lilly Nederland B.V.) innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen soll, um in den Produktinformationen auf das Risiko von Hypoglykämie bei Diabetespatienten hinzuweisen.

Es liegen Berichte über Hypoglykämien nach Beginn der Anwendung von JAK-Inhibitoren einschließlich Baricitinib bei Patienten vor, die Arzneimittel gegen Diabetes erhalten. Bei Auftreten einer Hypoglykämie kann eine Anpassung der Dosis der Diabetesmedikation erforderlich sein.

Dabrafenib; Trametinib – akute febrile neutrophile Dermatose (EPITT-Nr. 20022)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz in EudraVigilance und der Literatur einschließlich eines kumulativen Reviews des Zulassungsinhabers stimmt der PRAC überein, dass die Produktinformationen für die Kombination Dabrafenib/Trametinib sowie für Dabrafenib-Monoarzneimittel aktualisiert werden sollen. Der Zulassungsinhaber von Tafinlar, Finlee, Mekinist und Spexotras (Novartis Europharm Limited) soll innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der Empfehlung des PRAC eine Änderungsanzeige einreichen, um in den Produktinformationen die Nebenwirkung akute febrile neutrophile Dermatose mit der Häufigkeitsangabe „gelegentlich“ zu ergänzen.

Manidipin – Aszites (EPITT-Nr. 20026)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz in EudraVigilance, der Sicherheitsdatenbank des pharmazeutischen Unternehmers und der Literatur einschließlich eines kumulativen Reviews des Zulassungsinhabers stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber von manidipinhaltigen Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen sollen, um in den Produktinformationen auf Risiken während der Peritonealdialyse hinzuweisen und die Nebenwirkung Aszites mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ zu ergänzen.

Manidipin wurde bei Patienten, die eine Peritonealdialyse erhielten, mit der Entwicklung eines trüben Peritonealeffluates in Verbindung gebracht. Die Trübung ist auf eine erhöhte Triglycerid-Konzentration im Peritonealeffluat zurückzuführen und bildet sich tendenziell nach dem Absetzen von Manidipin zurück. Dies ist ein wichtiger Zusammenhang, der erkannt werden muss, da ein trübes Peritonealeffluat fälschlicherweise als infektiöse Peritonitis interpretiert werden und so zu einem unnötigen Krankenhausaufenthalt und unnötiger Antibiotikagabe führen kann.

¹ Waibel M et al.: Baricitinib and β -Cell Function in Patients with New-Onset Type 1 Diabetes. N Engl J Med. 2023;389(23):2140-2150. doi: 10.1056/NEJMoa2306691

Propofol – Leberversagen (EPITT-Nr. 20020)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz in EudraVigilance und der Literatur einschließlich eines vom Zulassungsinhaber vorgelegten kumulativen Reviews stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber von propofolhaltigen Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um unter Berücksichtigung bestehender Wortlaute in den Produktinformationen die Nebenwirkung Hepatitis und akutes Leberversagen mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ zu ergänzen.

Weitere Informationen sind den PRAC recommendations on signals (s.o.) zu entnehmen.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 13. bis 16. Mai 2024

Wirkstoff	EPITT	Signal
Adagrasib	20080	febrile Neutropenie
Aflibercept	20024	toxische Nephropathie nach intravitrealer Anwendung
Eptinezumab; Erenumab; Fremanezumab; Galcanezumab	20077	Schlaflosigkeit
Erenumab	20081	Hypertonie

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 13. bis 16. Mai 2024

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Clobazam	20041	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)	Zulassungsinhaber von clobazamhaltigen Arzneimitteln: Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Ivacaftor, Tezacaftor, Elexacaftor; Ivacaftor; Lumacaftor, Ivacaftor; Tezacaftor, Ivacaftor	20000	intrakranielle Hypertonie	Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited: <ul style="list-style-type: none"> Für die Kombination Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor: Überwachung im Rahmen der nächsten Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR) (Einreichung bis 29. Juni 2024) Für die anderen Produkte: Überwachung im Rahmen der nächsten Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 8–11 April 2024 PRAC meeting. 6 May 2024, EMA/PRAC/147679/2024; www.ema.europa.eu/en/documents/other/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-april-2024-prac-meeting_en.pdf

PRAC-SITZUNG VOM 08. BIS 11. APRIL 2024

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 08. bis 11. April 2024

Adagrasib – schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCAR) (EPITT-Nr. 20051)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz aus Fallberichten in EudraVigilance und der Literatur stimmt der PRAC überein, dass der Zulassungsinhaber von Krazati, Mirati Therapeutics B.V., innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungen einreichen sollen, um in den Produktinformationen auf die Nebenwirkung schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCAR) hinzuweisen.

Es wurden schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCAR), darunter Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, im Zusammenhang mit Krazati berichtet. Die Patienten sind über die Anzeichen und Symptome zu informieren und engmaschig auf Hautreaktionen zu überwachen. Bei Verdacht auf eine SCAR sollte die Behandlung mit Krazati unterbrochen und der Patient zur Untersuchung und Behandlung an eine spezialisierte Einrichtung überwiesen werden. Wird SJS, TEN oder DRESS im Zusammenhang mit Adagrasib bestätigt, sollte Krazati dauerhaft abgesetzt werden.

Atezolizumab; Avelumab; Cemiplimab; Dostarlimab; Durvalumab; Ipilimumab; Nivolumab; Nivolumab, Relatlimab; Pembrolizumab; Tislelizumab; Tremelimumab – Zöliakie (EPITT-Nr. 19958)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz in EudraVigilance, klinischen Studien und der Literatur, einschließlich der von den Zulassungsinhabern vorgelegten kumulativen Übersichten, sowie eines biologisch plausiblen Mechanismus stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber der folgenden Arzneimittel (Monotherapie und/oder Kombinationstherapie) innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderung einreichen sollen, um in den Produktinformationen die Nebenwirkung Zöliakie zu ergänzen: Nivolumab (Opdivo, Opdualag) (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG), Pembrolizumab (Keytruda) (Merck Sharp & Dohme B. V.), Durvalumab (Imfinzi) (AstraZeneca AB), Avelumab (Bavencio) (Merck Europe B. V.), Atezolizumab (Tecentriq) (Roche Registration GmbH), Cemiplimab (Libtayo) (Regeneron Ireland Designated Activity Company [DAC]), Dostarlimab (Jemperli) (GlaxoSmithKline [Ireland] Limited), Tislelizumab (Tevimbra) (Beigene Ireland Limited), Ipilimumab (Yervoy) (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG) und Tremelimumab (Imjudo) (AstraZeneca AB).

Atezolizumab; Avelumab; Cemiplimab; Dostarlimab; Durvalumab; Ipilimumab; Nivolumab; Nivolumab, Relatlimab; Pembrolizumab; Tislelizumab; Tremelimumab – Pankreasinsuffizienz (EPITT-Nr. 19955)

Nach Prüfung der verfügbaren Informationen aus Fallberichten in EudraVigilance, klinischen Studien und der Literatur, einschließlich der von den Zulassungsinhabern vorgelegten kumulativen Übersichten, stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber der Produkte Nivolumab (Opdivo und Opdualag) (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG), Pembrolizumab (Keytruda) (Merck Sharp & Dohme B.V.), Durvalumab (Imfinzi) (AstraZeneca AB), Avelumab (Bavencio) (Merck Europe B.V.), Atezolizumab (Tecentriq) (Roche Registration GmbH), Cemiplimab (Libtayo) (Regeneron Ireland Designated Activity Company [DAC]), Dostarlimab (Jemperli) (GlaxoSmithKline (Ireland) Limited), Tislelizumab (Tevimbra) (Novartis Europharm Limited), Ipilimumab (Yervoy) (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG) und Tremelimumab

(Imjudo) (AstraZeneca AB) innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderung der Produktinformation einreichen sollen, um in den Produktinformationen die Nebenwirkung exokrine Pankreasinsuffizienz zu ergänzen.

Chlorhexidin zur Anwendung auf der Haut indiziert für die Desinfektion der Haut und entsprechende Fixdosiskombinationen – persistierende Hornhautschädigung und erhebliche Sehbehinderung (EPITT-Nr. 19970)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz in EudraVigilance, der Literatur und der von den Zulassungsinhabern vorgelegten kumulativen Reviews stimmt der PRAC überein, dass alle Zulassungsinhaber von chlorhexidinhaltigen Arzneimitteln zur Hautdesinfektion und zur Anwendung auf der Haut innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um in den Produktinformationen auf Risiken von persistierenden Hornhautschädigungen hinzuweisen und die Nebenwirkungen persistierende Hornhautschädigung und erhebliche Sehbehinderung mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ zu ergänzen.

Chlorhexidin darf nicht mit dem Auge in Berührung kommen. Schwere Fälle von persistierenden Hornhautschädigungen, die möglicherweise eine Hornhauttransplantation erfordern, wurden nach versehentlicher Augenexposition mit chlorhexidinhaltigen Arzneimitteln berichtet. In diesen Fällen gelangte die Lösung trotz Augenschutzmaßnahmen außerhalb des für die Vorbereitung des chirurgischen Eingriffs vorgesehenen Bereichs. Während der Anwendung ist äußerste Vorsicht geboten, um sicherzustellen, dass Chlorhexidin nicht außerhalb des vorgesehenen Anwendungsbereichs in die Augen gelangt. Besondere Vorsicht ist bei anästhesierten Patienten geboten, die eine okuläre Exposition nicht sofort melden können. Wenn Chlorhexidinlösungen mit den Augen in Berührung kommen, sind die Augen sofort gründlich mit Wasser auszuspülen. Es sollte ein Augenarzt konsultiert werden.

Ethambutol – Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (EPITT-Nr. 20018)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz in EudraVigilance einschließlich der vom Zulassungsinhaber vorgelegten kumulativen Übersicht stimmt der PRAC überein, dass alle Zulassungsinhaber von ethambutolhaltigen Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen um die Nebenwirkung Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) zu ergänzen. Unter Berücksichtigung des bereits bestehenden Wortlauts in einigen national zugelassenen Produkten muss der Text von den Zulassungsinhabern an die einzelnen Produkte angepasst werden.

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCAR), darunter Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit Ethambutol berichtet. Patienten sollten zum Zeitpunkt der Verschreibung auf Anzeichen und Symptome schwerer Hautreaktionen hingewiesen und engmaschig überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome, die diese Reaktionen vermuten lassen, auftreten, sollte die Behandlung mit Ethambutol unverzüglich beendet und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden (je nach Bedarf).

Wenn der Patient aufgrund der Anwendung von Ethambutol eine schwere Reaktion wie SJS, TEN oder DRESS entwickelt, darf eine Behandlung mit Ethambutol bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Bei Kindern kann das Auftreten eines Hautausschlags mit der zugrunde liegenden Infektion oder einem alternativen infektiösen Prozess verwechselt werden und Ärzte sollten die Möglichkeit einer Reaktion auf Ethambutol bei Kindern in Erwägung ziehen, die während der Behandlung mit Ethambutol Ausschlag- und Fiebersymptome entwickeln.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 08. bis 11. April 2024

Wirkstoff	EPITT	Signal
Anakinra	20073	Amyloidose
Apalutamid	20060	lichenoider Keratose
Doxycyclin	19997	Suizidalität
Eptinezumab; Erenumab; Fremanezumab; Galcanezumab	20074	erektile Dysfunktion
Pirfenidon	20069	lichenoider Hautreaktionen
Posaconazol	20076	Photosensitivitätsreaktionen

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 08. bis 11. April 2024

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Adagrasib	20051	schwere Hautreaktionen (Severe Cutaneous Adverse Reactions – SCAR)	Mirati Therapeutics B.V.: • s.o. • Diskussion neuer SCAR-Fälle im nächsten PSUR (Einreichung am 20. August 2024)
Axicabtagen-Ciloleucel; Idecabtagen vicleucel; Lisocabtagen maraleucel; Ciltabtagen autoleucel; Tisagenlecleucel; Brexucabtagen autoleuce	20040	sekundäres Malignom mit T-Zell-Ursprung	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, JanssenCilagInternational NV, Novartis Europharm Limited, Kite Pharma EU B.V.: Beantwortung des Fragenkatalogs bis 8. Mai 2024
Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1)-Rezeptoragonisten ²	19946	Selbstmordgedanken und selbstverletzendes Verhalten	Novo Nordisk A/S, AstraZeneca AB, Eli Lilly Nederland B.V., anofi Winthrop Industrie: Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Teriparatid	19972	Alopezie	Zulassungsinhaber von Teriparatid enthaltenden Arzneimitteln: Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR) s. Meeting-Highlights

² Dulaglutid; Exenatid; Insulin Degludec, Liraglutid; Liraglutid; Insulin Glargin, Lixisenatid; Lixisenatid; Semaglutid

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 4–7 March 2024 PRAC meeting. 2 April 2024, EMA/PRAC/77162/2024; www.ema.europa.eu/en/documents/other/prac-recommendations-signals-adopted-4-7-march-2024-prac-meeting_en.pdf

PRAC-SITZUNG VOM 04. BIS 07. MÄRZ 2024

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 04. bis 07. März 2024

Abemaciclib; Palbociclib; Ribociclib – Erythema multiforme (EPITT-Nr. 19973)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Daten in EudraVigilance, in der Literatur und in der von den Zulassungsinhabern vorgelegten kumulativen Übersicht stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber von Kisqali (Novartis Europharm Limited), Ibrance (Pfizer Europe MA EEIG) und Verzenios (Eli Lilly Nederland B.V.) innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderung der Produktinformation vorlegen sollen, um die Produktinformationen um die Nebenwirkung Erythema multiforme mit der Häufigkeit „selten“ (Abemaciclib, Ribociclib) oder „gelegentlich“ (Palbociclib) zu ergänzen.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 04. bis 07. März 2024

Wirkstoff	EPITT	Signal
Acetazolamid	20050	Lungenödeme
Bumetanid	20033	toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
Dupilumab	20054	Thrombozytopenie
Entrectinib	20059	Myokarditis
Epcoritamab	20056	progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)
Glofitamab	20058	Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom
Glucagon-like-Peptide-1(GLP-1)-Rezeptoragonisten ³	19974	Aspiration und Aspirationspneumonie
Humaner Papillomavirus 9-valenter Impfstoff (rekombinant, adsorbiert); Impfstoff gegen humane Papillomaviren [Typen 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorbiert)	20046	Granulombildung

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 04. bis 07. März 2024

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Elasomeran	20015	postmenopausale Blutungen	Überwachung im Rahmen der Routine-Pharmakovigilanz
Tozinameran	19989	postmenopausale Blutungen	Überwachung im Rahmen der Routine-Pharmakovigilanz

³ Dulaglutid; Exenatid; Insulin Degludec, Liraglutid; Liraglutid; Insulin Glargin, Lixisenatid; Lixisenatid; Semaglutid; Tirzepatid

EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) – Draft agenda for the meeting on 10–13 June 2024. 10 June 2024, EMA/PRAC/230613/2024; www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-13-16-may-2024-prac-meeting_en.pdf

Weitere Signalverfahren behandelt auf PRAC-Sitzung vom 10. bis 13.06.2024 (aus Tagesordnung)

Wirkstoff	Signal
neue Signalverfahren (aus dem EU Spontaneous Reporting System)	
Roxadustat (EPITT 20079)	Thrombozytopenie
laufende Signalverfahren	
Axicabtagene-Ciloleucel; Brexucabtagen-Autoleucel; Ciltacabtagen-Autoleucel; Idecabtagen-Vicleucel; Lisocabtagen-Maraleucel; Tisagenlecleucel (EPITT 20040)	von T-Zellen ausgehende sekundäre maligne Erkrankungen (weitere Informationen unter Meldungen aus Meeting-Highlights des PRAC unten)
Medroxyprogesteronacetat (EPITT 20030)	Meningiom
Valaciclovir (EPITT 20047)	akute Hepatitis
Änderungsanzeigen aufgrund von Signalevaluierungen	
keine	

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 10–13 June 2024. 14 June 2024; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-10-13-june-2024

Weitere Meldungen aus Meeting-Highlights des PRAC

CAR-T-Zell-Arzneimittel: PRAC identifiziert Risiko für sekundäre T-Zell-Malignome

Patienten, die mit CAR-T-Zell-Arzneimitteln behandelt werden, sollten lebenslang auf sekundäre Malignome überwacht werden

Der PRAC ist zu dem Schluss gekommen, dass nach einer Behandlung mit chimären Antigenrezeptor-T-Zell-Arzneimitteln (CAR) sekundäre bösartige Erkrankungen von T-Zellen in Form einer neuen Krebserkrankung auftreten können, die sich von der vorherigen unterscheidet und in einer Art von weißen Blutzellen des Immunsystems, den T-Zellen, beginnt.

Der Ausschuss bewertete Daten zu 38 Fällen von sekundärer Malignität mit T-Zell-Ursprung, einschließlich T-Zell-Lymphomen und Leukämie, die von etwa 42.500 mit CAR-T-Zell-Arzneimitteln behandelten Patienten gemeldet wurden. In der Hälfte der Fälle wurden Gewebeproben untersucht, die in sieben Fällen das Vorhandensein des CAR-Konstrukts ergaben. Dies deutet darauf hin, dass das CAR-T-Zell-Arzneimittel an der Krankheitsentwicklung beteiligt war. Die sekundären bösartigen Erkrankungen mit T-Zell-Ursprung wurden innerhalb von Wochen und bis zu mehreren Jahren nach der Verabreichung von CAR-T-Zell-Arzneimitteln gemeldet. Patienten, die mit diesen Arzneimitteln behandelt werden, sollten lebenslang auf neue bösartige Erkrankungen überwacht werden.

CAR-T-Zell-Arzneimittel gehören zu den personalisierten Krebsimmuntherapien, bei denen ein Typ der weißen Blutkörperchen (T-Zellen) eines Patienten umprogrammiert und erneut injiziert wird, um den Krebs zu bekämpfen.

In der Europäischen Union (EU) sind sechs CAR-T-Zell-Produkte zugelassen: Abecma, Breyanzi, Carvykti, Kymriah, Tecartus und Yescarta. Diese Arzneimittel werden zur Behandlung von Blutkrebskrankungen wie B-Zell-Leukämie, B-Zell-Lymphom, follikulärem Lymphom, multiplem Myelom und Mantelzell-Lymphom bei Patienten eingesetzt, deren Krebserkrankung wieder aufgetreten ist (rezidiert) oder nicht mehr auf die vorherige Behandlung anspricht (refraktär).

Seit der Zulassung wird in der Produktinformation darauf hingewiesen, dass Patienten, die mit diesen Produkten behandelt werden, sekundäre Malignome entwickeln können. Die Produktinformation und die Risikomanagementpläne werden nun aktualisiert, um die neuen Informationen über sekundäre Malignität von T-Zellen aufzunehmen.

Neue Sicherheitsinformationen für Angehörige der Gesundheitsberufe: Risiko von sekundären T-Zell-Malignomen

Der PRAC erörtere auch eine direkte Mitteilung für Angehörige der Gesundheitsberufe (DHPC) über CAR-T-Zell-Arzneimittel.

Der DHPC wird die Angehörigen der Gesundheitsberufe über die Schlussfolgerung des PRAC zu sekundären malignen Erkrankungen mit T-Zell-Ursprung informieren, einschließlich chimärer Antigenrezeptor (CAR)-positiver maligner Erkrankungen.

Der DHPC wird die Angehörigen der Gesundheitsberufe daran erinnern, dass die Patienten lebenslang auf Fälle von sekundären Malignomen überwacht werden müssen.

Der DHPC für Abecma, Breyanzi, Carvykti, Kymriah, Tecartus und Yescarta wird an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA weitergeleitet. Nach ihrer Verabschiedung wird der DHPC von den Zulassungsinhabern gemäß einem vereinbarten Kommunikationsplan an die Angehörigen der Gesundheitsberufe weitergegeben und auf der Seite „Direct healthcare professional communications“ sowie in den nationalen Registern der EU-Mitgliedstaaten veröffentlicht.

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 8–11 April 2024. 10 April 2024; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-8-11-april-2024

GLP-1-Rezeptor-Agonisten: keine Evidenz für einen Zusammenhang mit Suizidgedanken und Selbstverletzungsgedanken

Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die vorliegenden Erkenntnisse keinen kausalen Zusammenhang zwischen einer Therapie mit Glucagon-Like-Peptide-1 (GLP-1)-Rezeptor-Agonisten (Dulaglutid, Exenatid, Liraglutid, Lixisenatid und Semaglutid) und dem Auftreten von Selbstmordgedanken oder Gedanken an Selbstverletzung belegen.

GLP-1-Rezeptor-Agonisten werden zur Behandlung von Typ-2-Diabetes eingesetzt; einige sind unter bestimmten Bedingungen auch zur Behandlung von Fettleibigkeit und Übergewicht zugelassen. Die Überprüfung begann im Juli 2023 nach Berichten über Selbstmordgedanken und Selbstverletzungen bei Patienten, die Liraglutid und Semaglutid enthaltende Arzneimittel einnahmen. Im November 2023 verabschiedete der Ausschuss eine Liste von Fragen, die sich an die Zulassungsinhaber für diese Arzneimittel richtete (Ozempic, Rybelsus, Wegovy, Victoza, Saxenda, Xultophy, Byetta, Bydureon, Lyxumia, Suliqa und Trulicity).

Darüber hinaus analysierte der Ausschuss die Ergebnisse einer kürzlich durchgeführten Studie⁴, die auf der Grundlage einer großen Datenbank mit elektronischen Gesundheitsdaten basiert, in der die Inzidenz von Selbstmordgedanken bei Patienten mit Übergewicht und Typ-2-Diabetes mellitus untersucht wurde, die mit Semaglutid oder anderen Medikamenten, die keine GLP-1-Rezeptor-Agonisten sind, gegen Diabetes oder Übergewicht behandelt worden waren. Die Studie ergab keinen Zusammenhang zwischen der Verwendung von Semaglutid und einer höheren Inzidenz von Selbstmordgedanken.

Eine von der EMA durchgeführte Studie⁵, die sich auf elektronische Gesundheitsdaten stützt, untersuchte das Risiko für Selbstmord- und Selbstverletzungsgedanken bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Die Ergebnisse weisen nicht auf einen kausalen Zusammenhang zwischen der Verwendung von GLP-1-Rezeptor-Agonisten und einem erhöhten Risiko für das Auftreten dieser Nebenwirkungen hin.

Nach Prüfung der verfügbaren Erkenntnisse aus präklinischen und klinischen Studien, der Überwachung nach dem Inverkehrbringen und der veröffentlichten Literatur ist der PRAC der Ansicht, dass keine Aktualisierung der Produktinformationen gerechtfertigt ist.

Die Zulassungsinhaber dieser Arzneimittel sollten diese Ereignisse, einschließlich neuer Veröffentlichungen, im Rahmen ihrer Pharmakovigilanzaktivitäten weiterhin genau beobachten und jede neue Erkenntnis zu diesem Thema in ihren Routine-Nutzen-Risiko-Bewertungen (PSUR, Periodic Safety Update Report) mitteilen.

Neue Sicherheitsinformationen für Angehörige der Heilberufe (DHPC): Risiko von Medikationsfehlern mit Rybelsus

Rybelsus ist ein Semaglutid enthaltendes Arzneimittel zur Kontrolle des Blutzuckerspiegels bei Erwachsenen, deren Typ-2-Diabetes nicht gut genug eingestellt ist. Rybelsus-Tabletten werden im Jahr 2025 durch neue Tabletten mit erhöhter Bioverfügbarkeit ersetzt. Die neue und die frühere Formulierung werden vorübergehend nebeneinander auf dem Markt existieren. Daher besteht das Risiko, dass es zu Medikationsfehlern kommt, die eine Überdosierung zur Folge haben können, was möglicherweise zu gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall führt.

Der PRAC hat einer DHPC (Direct Healthcare Professional Communication, Rote-Hand-Brief) zugestimmt, der die Angehörigen der Heilberufe über dieses Risiko informiert. Diese soll die Patienten über die Änderungen in der Formulierung informieren und beraten. Neue Patienten sollen auf die neue Formulierung eingestellt werden. Rybelsus sollte immer als eine Tablette pro Tag eingenommen werden. Die Verpackung und die Tablettenform der neuen Formulierung unterscheiden sich von der bisherigen, aber die Farbe der verschiedenen Dosierungsstufen wurde beibehalten.

Diese DHPC wurde an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA weitergeleitet. Nach der Entscheidung des CHMP wird die DHPC durch den Zulassungsinhaber gemäß den vereinbarten Kommunikationsplänen an die Angehörigen der Heilberufe verteilt und auf der Website der EMA sowie in den nationalen Registern der EU-Mitgliedstaaten veröffentlicht.

Die letzten Sitzungen des PRAC fanden im Zeitraum vom 04. bis 07. März, 08. bis 11. April, 13. bis 16. Mai und 10. bis 13. Juni 2024 statt.

Die Tagesordnungen, Protokolle und weiteren Informationen finden Sie auf der Website der EMA: www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac

⁴ Wang W et al.: Association of semaglutide with risk of suicidal ideation in a real-world cohort. Nat Med. 2024;30(1):168-176

⁵ EMA: Association between exposure to GLP-1 receptor agonists and risk of suicide-related and self-injury-related events. EUPAS100000052; <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3953/administrative-details>

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

29

13.06.2024 **METAMIZOLHALTIGE ARZNEIMITTEL: RISIKO VON AGRANULOZYTOSE – ERNEUTE ÜBERPRÜFUNG**

Die EMA hat eine Überprüfung metamizolhaltiger Arzneimittel eingeleitet, nachdem Bedenken aufgekommen sind, dass die bestehenden Maßnahmen zur Minimierung des bekannten Risikos einer Agranulozytose möglicherweise nicht wirksam genug sind. Das Risiko für eine Agranulozytose, einer starken Abnahme der Granulozyten, einer Sorte der weißen Blutkörperchen, die zu schweren Infektionen führen kann, und mögliche weitere Maßnahmen zur Minimierung dieses Risikos werden Gegenstand der Überprüfung sein.

Weitere Informationen sind ab Seite 18 dieser Ausgabe des Bulletins zu entnehmen.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

06.06.2024 **GENTAMICIN (SYSTEMISCHE ANWENDUNG): HINZUFÜGEN DER NEBENWIRKUNG AMINOGLYKOSIDASSOZIIERTE OTOTOXIZITÄT BEI PATIENTEN MIT MITOCHONDRIALEN MUTATIONEN ZU DEN PRODUKTINFORMATIONEN – UMSETZUNG DER ZWEI EINSTIMMIGEN BESCHLÜSSE DER CMDH VOM 13.12.2017 UND 14.12.2023**

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Gentamicin (systemische Anwendung) wurden zwei europäische, die periodischen Sicherheitsberichte bewertende Verfahren durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC hat die CMDh im Verfahren zwei einstimmige Beschlüsse gefasst. Laut diesen Beschlüssen sind die Fach- und Gebrauchsinformationen der oben genannten Arzneimittel an den dargelegten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen. Mit Bescheid vom 28.05.2024 setzt das BfArM diese um.

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen des PRAC: In Anbetracht der in der Literatur verfügbaren Daten über ein erhöhtes Risiko einer aminoglykosidassozierten Ototoxizität bei Patienten mit mitochondrialen Mutationen sowie in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Ansicht, dass die Evidenz ausreicht, um in der Produktinformation einen Warnhinweis bezüglich Gentamicin (systemische Anwendung) und einem erhöhten Risiko einer aminoglykosidassozierten Ototoxizität bei Patienten mit mitochondrialen Mutationen aufzunehmen.

Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Produkten, die Gentamicin (systemische Anwendung) enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

06.06.2024 **VENLAFAXIN: AUFNAHME DER NEBENWIRKUNG EINER DURCH ÜBERDOSIERUNG BEDINGTEN HYPOGLYKÄMIE ZU DEN PRODUKTINFORMATIONEN – UMSETZUNG DES BESCHLUSSES DER CMDH VOM 14.12.2023**

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Venlafaxin wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC hat die CMDh einen einstimmigen Beschluss gefasst. Laut diesem Beschluss sind die Fachinformationen der oben genannten Arzneimittel an den dargelegten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen. Mit Bescheid vom 04.06.2024 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe um.

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen des PRAC: In Anbetracht der aus der Literatur verfügbaren Daten zur Überdosierung von Venlafaxin wird festgestellt, dass das Risiko einer durch die Überdosierung bedingten Hypoglykämie besteht. Zur Aufklärung der Angehörigen der Gesundheitsberufe sollte dieses Risiko den Überdosierungssymptomen hinzugefügt werden. Der PRAC Lead MS gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformation für venlafaxinhaltige Arzneimittel entsprechend geändert werden sollte.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

31.05.2024 FENTANYL (TRANSDERMALES PFLASTER, INJEKTIONS-LÖSUNG – NUR NATIONAL ZUGELASSENE ARZNEIMITTEL): HINZUFÜGEN DER NEBENWIRKUNG DYSPHAGIE ZU DEN PRODUKTINFORMATIONEN – UMSETZUNG DES BESCHLUSSES DER CMDH VOM 14.12.2023

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Fentanyl (transdermales Pflaster, Injektionslösung – nur national zugelassene Arzneimittel) wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC hat die CMDh einen einstimmigen Beschluss gefasst. Laut diesem Beschluss sind die Fach- und Gebrauchsinformationen an den dargelegten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen.

Mit Bescheid vom 27.05.2024 setzt das BfArM diesen Beschluss um.

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen des PRAC: Angesichts der verfügbaren Daten, die zwei eindeutige Fälle in der Literatur und einen plausiblen zugrunde liegenden Mechanismus umfassen, ist der PRAC der Ansicht, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen fentanylhaltigen Produkten, die Teil des PSUSA sind, und Dysphagie zumindest eine begründete Möglichkeit ist und dass die Produktinformationen von Fentanyl transdermalen Pflastern und Fentanyl-Injektionslösung geändert werden sollten.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

LINK

ZUM BEITRAG

31.05.2024 PRAVASTATIN: AUFNAHME DER NEBENWIRKUNG MUSKELRISSSE ZU DEN PRODUKTINFORMATIONEN – UMSETZUNG DES BESCHLUSSES DER CMDH VOM 14.12.2023

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Pravastatin wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) am 14.12.2023 einen einstimmigen Beschluss gefasst. Laut diesem Beschluss sind die Fach- und Gebrauchsinformationen an den dargelegten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen.

Mit Bescheid vom 28.05.2024 setzt das BfArM den Beschluss der CMDh um.

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen des PRAC: In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur und Spontanberichten zu Muskelrissen, einschließlich eines engen zeitlichen Zusammenhangs in 62 Fällen, einer positiven De-Challenge (14 Fälle) und/oder Re-Challenge (2 Fälle) und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus, hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Pravastatin und Muskelrissen zumindest für eine plausible Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Pravastatin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

LINK

ZUM BEITRAG

27.05.2024 GIAPREZA 2,5 MG/ML KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INFUSIONSLÖSUNG: DURCHSTECHFLASCHE MIT POTENZIELL NIEDRIGEM FÜLLSTAND UND WICHTIGE INFORMATIONEN ZUR GEBRAUCHSANWEISUNG

Die Firma Paion Deutschland GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief darüber, dass in mehreren Krankenhäusern in den USA Durchstechflaschen des Arzneimittels Giapreza, die nicht mit dem erforderlichen Volumen befüllt sind, festgestellt wurden. Wenn Giapreza aus einer Durchstechflasche mit niedrigem Füllstand entnommen wird, reicht die Konzentration des Medikaments nicht aus und es kann bei der Anwendung zu einer Unterdosierung kommen.

Sollte eine Durchstechflasche mit einem Volumen von weniger als 1 ml festgestellt werden, so bittet die Firma, eine Fotodokumentation als Beleg zu erstellen, die Flasche zu entsorgen und eine neue Durchstechflasche zu verwenden. Bisher gab es in der EU keine Berichte über Durchstechflaschen mit niedrigem Füllstand.

Rote-Hand-Brief vom 23.05.2024

www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2024/rhb-giapreza.pdf

LINK

ZUM BEITRAG

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

31

27.05.2024 **ONCOFOLIC 50 MG/ML INJEKTIONS-/INFUSIONSLÖSUNG, STÄRKEN 100 MG, 400 MG, 500 MG UND 900 MG: MÖGLICHES RISIKO VON SICHTBAREN PARTIKELN IN DER LÖSUNG, VERWENDUNG EINES FILTERS**

Die Firma medac GmbH aktualisiert ihren Rote-Hand-Brief vom 15.05.2024 und informiert über Änderungen für zusätzlich verwendbares Filtermaterial und die Porengröße des zu verwendenden Filters. Die Anwender werden aufgefordert, bis auf Weiteres bei Infusionen und Bolusinjektionen Partikelfilter aus PVDF oder PES (Porengröße $\leq 5,0 \mu\text{m}$) zu verwenden.

Aktualisierter Rote-Hand-Brief vom 23.05.2024

www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2024/rhb-oncofolic.pdf

Rote-Hand-Brief vom 15.05.2024

www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RI_rhb/2024/rhb-oncofolic.pdf

LINK
ZUM BEITRAG

24.05.2024 **NORTRIPTYLIN: AUFNAHME DER NEBENWIRKUNGEN BRUGADA-SYNDROM UND HYPONATRIÄMIE ZU DEN PRODUKTINFORMATIONEN – UMSETZUNG DES BESCHLUSSES DER CMDH VOM 14.12.2023**

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Nortriptylin wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) einen einstimmigen Beschluss gefasst. Laut diesem Beschluss sind die Fach- und Gebrauchsinformationen an den dargelegten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen. Mit Bescheid vom 22.05.2024 setzt das BfArM diesen Beschluss um.

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen des PRAC: In Anbetracht der verfügbaren Daten zum Brugada-Syndrom aus der Literatur und aus Spontanberichten, einschließlich des engen zeitlichen Zusammenhangs, eines positiven Auslassversuchs und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen Nortriptylin und dem Brugada-Syndrom für eine zumindest denkbare Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Produkten, die Nortriptylin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

In Anbetracht der verfügbaren Daten zu Hyponatriämie aus der Literatur und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen Nortriptylin und Hyponatriämie für eine zumindest denkbare Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Produkten, die Nortriptylin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

LINK
ZUM BEITRAG

23.05.2024 **CARMUBRIS PULVER UND LÖSUNGSMITTEL ZUR HERSTELLUNG EINER INFUSIONSLÖSUNG: FEHLERHAFTE KENNZEICHNUNG**

Die Firma TILLOMED PHARMA GmbH informiert über eine fehlerhafte Kennzeichnung bei drei Chargen des Arzneimittels Carmubris Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung. Auf der Faltschachtel sowie dem Etikett der Durchstechflasche mit Lösungsmittel ist die Angabe von 10 ml anstatt 3 ml aufgedruckt. Tatsächlich befinden sich in der Durchstechflasche, wie in der Gebrauchs- und Fachinformation beschrieben, die korrekten 3 ml wasserfreies Ethanol.

Informationsbrief vom März 2024

www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2024/info-carmubris.pdf

LINK
ZUM BEITRAG



AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

24.05.2024 **PIROXICAM: EINSCHRÄNKUNG DER ANWENDUNG WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT EINSCHLIESSLICH GEGENANZEIGE FÜR DIE ANWENDUNG WÄHREND DES LETZTEN TRIMENONS – UMSETZUNG DES BESCHLUSSES DER CMDH VOM 14.12.2023**

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Piroxicam wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC hat die CMDh einen einstimmigen Beschluss gefasst. Laut diesem Beschluss sind die Fach- und Gebrauchsinformationen der oben genannten Arzneimittel an den dargelegten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen. Mit Bescheid vom 22.05.2024 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss um.

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen des PRAC: Angesichts der verfügbaren Daten und der Empfehlung zur Anwendung systemischer nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAR – einschließlich Piroxicam) während der Schwangerschaft sowie bei Fehlen klinischer Daten zur Anwendung der topischen Piroxicam-Formulierung während der Schwangerschaft (insbesondere Ungewissheit bezüglich des systemischen Plasmaspiegels und Fehlen eines bekannten Schwellenwerts für den Plasmaspiegel, unterhalb dessen eine NSAR-Exposition während der Schwangerschaft nicht zu unerwünschten Wirkungen auf den Fötus führt), kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Produktinformation für topische Arzneimittel, die Piroxicam enthalten, aktualisiert werden sollen. Dazu gehört die Hervorhebung der Gegenanzeige für die Anwendung während des letzten Trimenons sowie die Empfehlung, eine Anwendung während des ersten und zweiten Trimenons der Schwangerschaft zu vermeiden, es sei denn, sie ist eindeutig erforderlich. Ist die Anwendung während der Schwangerschaft erforderlich, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich sein.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

LINK

ZUM BEITRAG

22.05.2024 **HYDROXYPROGESTERONHALTIGE ARZNEIMITTEL: MÖGLICHES, ABER UNBESTÄTIGTES KREBSRISIKO – PRAC-EMPFEHLUNG EINES RUHENLASSENS DER ZULASSUNGEN**

Hinweis: In Deutschland sind seit dem 10.12.2005 keine hydroxyprogesteronhaltigen Arzneimittel mehr zugelassen.

Der PRAC hat empfohlen, die Zulassungen von 17-Hydroxyprogesteroncaproat(17-OHPC)-haltigen Arzneimitteln in der EU ruhen zu lassen. Eine Überprüfung durch den PRAC ergab, dass ein mögliches, aber unbestätigtes Krebsrisiko bei Personen besteht, die Hydroxyprogesteroncaproat im Mutterleib ausgesetzt sind. Darüber hinaus ist Hydroxyprogesteroncaproat bei der Verhinderung von Frühgeburten nicht wirksam und es gibt nur begrenzte Belege für seine Wirksamkeit bei anderen zugelassenen Anwendungen.

Weitere Informationen auf Seite 18 dieser Ausgabe des Bulletins.

LINK

ZUM BEITRAG

Mehr zu Risikoinformationen sowie aktuelle Veröffentlichungen aus dem Bundesanzeiger finden Sie auf den Seiten zu Risikoinformationen der beiden Bundesinstitute:

BfArM: www.bfarm.de --> Arzneimittel --> Pharmakovigilanz --> Risikoinformationen

PEI: www.pei.de/rhb